

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 172**

21 Número de solicitud: 201031098

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/22** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **16.07.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.02.2012**

71 Solicitante/s: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** (Titular al 50 %)  
**c/ Serrano, 117**  
**28006 Madrid, ES**  
**Universidad Politécnica de Valencia** (Titular al 50 %)

72 Inventor/es: **Guillermo Rodríguez, Berna;**  
**Díaz Cabañas, María José y**  
**Corma Canós, Avelino**

74 Agente: **Pons Ariño, Ángel**

54 Título: **Proceso de obtención de derivados solubles en agua de 20-(S)-Camptotecina como agentes antitumorales.**

57 Resumen:

Proceso de obtención de derivados solubles en agua de 20-(S)-Camptotecina como agentes antitumorales.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de síntesis de una serie de derivados solubles en agua de camptotecina, que actúan como agentes antitumorales, con aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de útero.

ES 2 373 172 A1

**DESCRIPCIÓN**

Proceso de obtención de derivados solubles en agua de 20-(S)-Camptotecina como agentes antitumorales.

**5 Estado de la técnica anterior**

A pesar de ser uno de los agentes antitumorales más potentes que se conocen, la 20-(S)-Camptotecina (CPT), tiene una gran limitación a nivel de desarrollo clínico puesto que tiene una mínima solubilidad en agua (2.5 µg/mL).

10 La CPT es un alcaloide pentacíclico aislado por primera vez por Wall y col. (*J. Am. Chem. Soc.*, vol. 88(16), pp. 3888-90, 1966) de un árbol de origen chino (*Campoteca acuminata*) en 1966. Debido a la presencia de un anillo de lactona hidroxilado en la estructura del alcaloide, en condiciones de pH fisiológico, se establece un equilibrio entre la forma de "lactona-cerrado" y de "carboxilato-abierto" en la CPT. Los primeros ensayos *in vitro* demostraron extraordinaria actividad citotóxica en un amplio espectro de líneas tumorales, sin embargo los ensayos clínicos, realizados con la forma soluble del carboxilato en forma de sal sódica, fueron interrumpidos debido a la alta e impredecible toxicidad que presentaba el fármaco junto a una pérdida sustancial de actividad antitumoral.

15 La conclusión obtenida ratificaba la necesidad de mantener inalterada la forma de lactona y conseguir solubilizar el compuesto mediante sustituciones químicas capaces de no alterar la actividad citotóxica de la CPT. En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias centradas en el desarrollo de análogos solubles de CPT, sin embargo, tan solo Topotecan, han sido aprobados para su uso clínico en cáncer de ovario, colon y determinados tipos de cáncer de pulmón.

20 El Topotecan (Hycantin<sup>®</sup>), [20-(S)-9-dimetilaminometil-10-hidroxicamptotecina] es un derivado semisintético que incorpora una cadena básica en la posición 9 del anillo quinolínicico de la 10-Hidroxicamptotecina lo cual permite solubilizar el fármaco en forma de clorhidrato. La obtención del Topotecan está ampliamente estudiada y presenta diferentes variantes, aunque todas ellas implican una reacción de Mannich entre la 10-hidroxicamptotecina, dimetilamina y formalina en medio ácido, obteniendo el producto final en un rendimiento claramente viable. Sin embargo, neutropenia, trombocitopenia y cistitis hemorrágica son algunos de los efectos secundarios del compuesto.

25 La reacción de Mannich ha permitido la obtención de numerosos análogos solubles de CPT basados en la reactividad de aminas primarias o secundarias de distinto tamaño, naturaleza y polaridad. Sin embargo no existen publicaciones ni estudios que presenten rutas sintéticas alternativas a la reacción de Mannich, sencillas y con rendimientos aceptables, a la hora de obtener derivados de Camptotecina aminometílico solubles en agua sustituidos en la posición 9.

30 Para la síntesis de dichos 9-aminometil derivados de la CPT, se han desarrollado diferentes vías de síntesis como las mostradas en US5004758 A, EP0321122 A2 o en US5734056 (A), *J. Med. Chem.*, 1991, 34, 98-107, mediante las cuales se llega a obtener dichos derivados en procedimientos con al menos 4 etapas y además los rendimientos son bastante bajos y económicamente no rentables.

35 Por lo tanto se hace necesario el desarrollar nuevas vías de síntesis de este tipo de compuestos con tal elevada actividad anti-tumoral, pero en las cuales se reduzca de manera significativa el número de etapas de síntesis y se obtengan con rendimientos al menos razonables para poder usados para el desarrollo de nuevos fármacos anti-tumorales.

**Descripción de la invención**

40 La presente invención se refiere a un nuevo y sorprendente procedimiento de síntesis de derivados 9-aminometil camptotecina que actúan como agentes antitumorales, con aplicación dentro del ámbito de la industria farmacéutica, como fármacos para curar, detener o paliar tumores o cáncer, tales como el cáncer de tipo epitelial como por ejemplo y sin sentido limitativo el cáncer de útero.

45 Mediante el presente procedimiento de síntesis se reduce de manera significativa las etapas de dicha síntesis, pasando de 4 a 2 etapas y aumentando de manera considerables los rendimientos de obtención de los derivados, llegando hasta rendimientos del 80%, lo cual hace que dicha síntesis sea factible y económicamente viable para la elaboración de nuevos medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprendan dichos derivados de CPT.

50 Mientras la reacción de Mannich permite la obtención directa de derivados de CPT con aminas secundarias y terciarias en su estructura, la metodología descrita en la presente invención permite introducir la unidad amino metílica, en la posición 9 de la CPT, en forma de amina primaria, obteniéndose de esta forma uno de los derivados estructuralmente más semejantes al Topotecan.

65

# ES 2 373 172 A1

Por lo tanto la presente invención se refiere a un procedimiento de síntesis de 9-aminometil camptotecina de fórmula general (I)

5

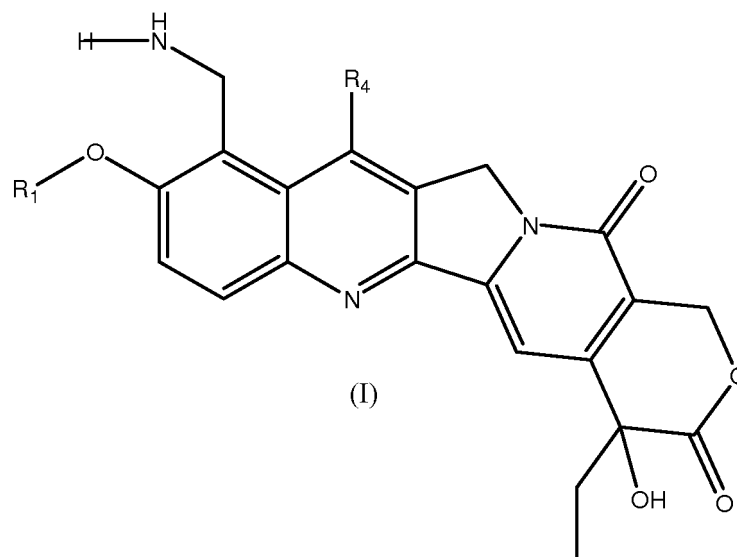
10

15

20

25

30



35

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

que comprenden las siguientes etapas:

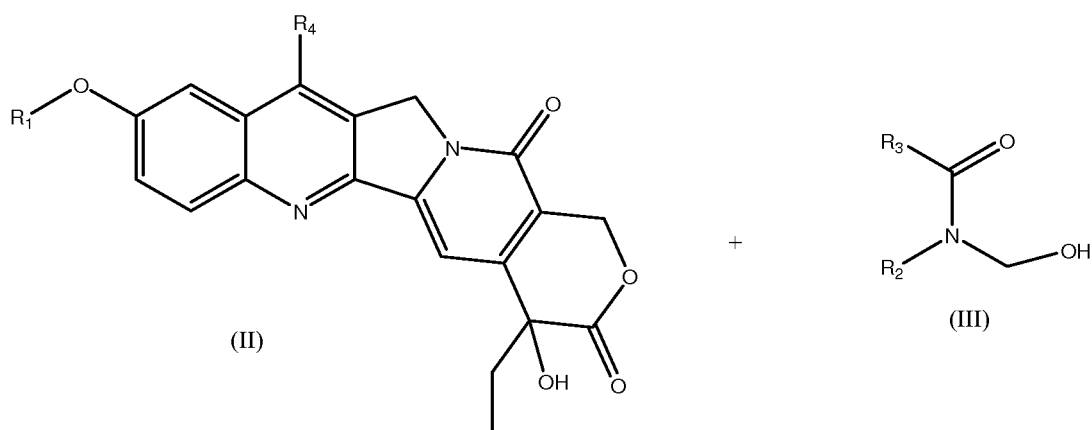
a) reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III):

40

45

50

55

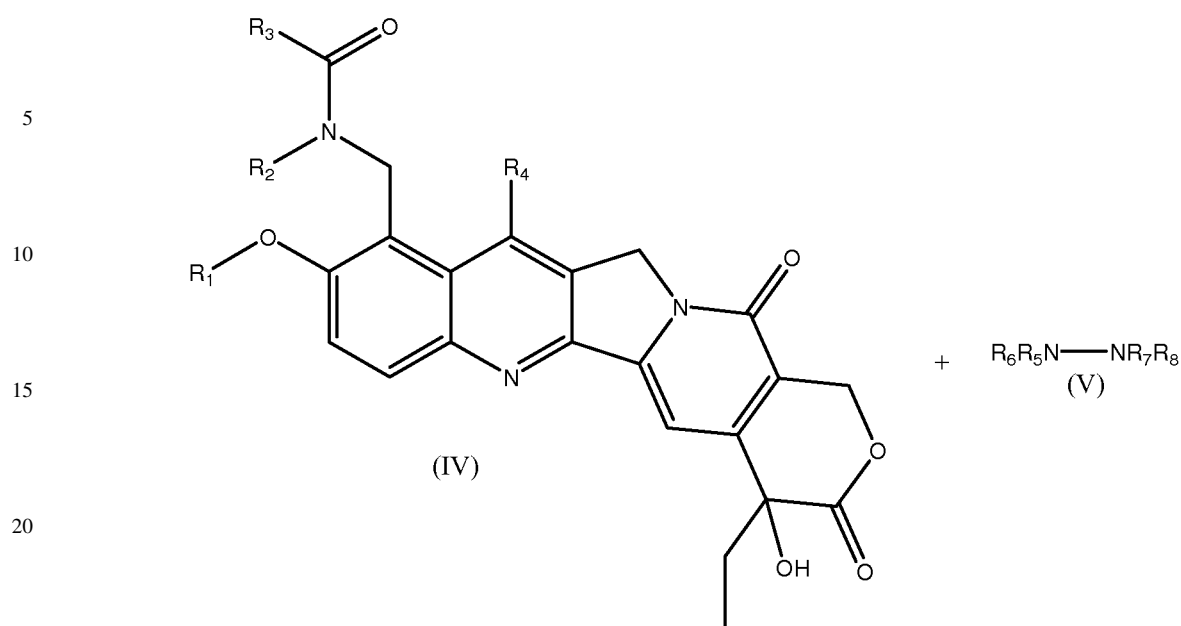


60

65

b) reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior con un compuesto de fórmula general (V) en presencia de un alcohol o reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior en condiciones ácidas, disoluciones ácidas alcohólicas o ácidas acuosas, para obtener los compuestos 9-aminometil derivados de la CPT:

ES 2 373 172 A1



donde

R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sup>2</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -COR<sup>11</sup>, -COOR<sup>12</sup>, arilo o heterocíclico,

R<sup>3</sup> se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinoilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>11</sup>, -COOR<sup>12</sup>, arilo, heterocicloalquilo o unido a R<sup>2</sup> formado un heterocicloalquilo,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup>, son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, y

R<sup>11</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o arilo.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alquenoilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquenoilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcocarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término “alquinoilo” se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 4, y que contienen uno o más enlaces carbono-carbono triples, por ejemplo, 1-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo, etc.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, por ejemplo un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como alquilo, haloalquilo, aminometilo, dialquilamino, hidroxilo, alcoxilo, fenilo, mercapto, halógeno, nitro, ciano y alcocarbonilo.

El término “heterocicloalquilo” se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al

## ES 2 373 172 A1

menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para el propósito de esta invención el heterociclo puede ser un sistema monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir anillos fusionados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre del radical heterocíclico opcionalmente pueden estar oxidados; los átomos de nitrógeno opcionalmente pueden estar cuaternizados y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: azepinas, Índoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahidrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina, quinolina.

En una realización preferida,  $R^1$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_4$ .

En otra realización preferida,  $R^1$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente entre H o alquilo  $C_1-C_2$ .

En otra realización preferida  $R^1$  es hidrógeno.

Según otra realización preferida  $R^4$  es hidrógeno.

Según otra realización preferida  $R^4$  es un grupo etilo.

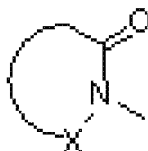
Según otra realización preferida  $R^4$  es un grupo metilo.

En otra realización preferida,  $R^2$  es hidrógeno.

En otra realización preferida  $R^3$  es una cadena alquílica  $C_1-C_{10}$ .

Según una realización preferida  $R^3$  es un grupo metilo.

Según otra realización preferida,  $R^3$  está unido a  $R^2$  formando un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI):



(VI)

donde X se selecciona entre un grupo alquilo  $C_3-C_5$  o un grupo carbonilo (-CO).

En otra realización preferida el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridimagnetaridima, urazol y N-(hidroximetil)ftalimida, preferiblemente pirrolidinona, maleimida, o ftalimida y más preferiblemente N-(hidroximetil)ftalimida.

En otra realización preferida  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina; o
- 20(S)-7-Metil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina.

## ES 2 373 172 A1

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (II) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxicamptotecina;
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina; o
- 20(S)-7-Metil-10-Hidroxicamptotecina.

Preferiblemente el compuesto de fórmula general (II) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxicamptotecina; o
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (IV) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina;
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina; o
- 20(S)-7-Metil-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina.

Preferiblemente el compuesto de fórmula general (V) es la hidracina.

En otra realización preferida la etapa (a) se lleva a cabo en condiciones estándar de la reacción Tscherniac-Einhorn.

En la presente invención, en la segunda etapa, en la cual reaccionan el compuesto de fórmula general (IV) con el compuesto de fórmula general (V), se entiende por alcohol a cualquier cadena hidroxialquílica de 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo y sin sentido limitativo el metanol o el etanol.

Alternativamente la segunda etapa, puede realizarse en medio ácido sin el compuesto de fórmula general (V), mediante condiciones estándar, por ejemplo de HCl o diluciones del mismo con alcoholes o agua.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Por último según otra realización preferida, el compuesto de fórmula general (I) está en forma de sal farmacéuticamente aceptable seleccionada dentro del grupo formado por acetatos, metano sulfonatos, mono o di-hidroclorhidratos, o sales de metales alcalinos como sodio, potasio.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, isómeros o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, isómeros o solvatos.

El proceso de síntesis presentado en la presente invención, muestra rendimientos óptimos para el desarrollo industrial y posibles procesos de escalado.

## ES 2 373 172 A1

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

### Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad en la obtención de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención.

Los ejemplos descritos a continuación representan algunos de los derivados incluidos en la presente invención así como su metodología de preparación.

#### 1) Síntesis de (20S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina hidroclorehidrato en condiciones ácidas

##### a) Obtención de 20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina

N-(Hidroximetil)ftalamida (100 mgrs, 0.56 mmol) se añadieron poco a poco a una disolución continuamente agitada de 10-Hidroxycamptotecina (204 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido obtenido puede considerarse suficientemente puro para ser utilizado en paso posterior, obteniéndose 261 mgrs (0.498 mmoles).

Rendimiento: 89%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.87 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.4 Hz); 1.82-1.90 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>); 5.23 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N); 5.26 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.41 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.48 (s, 1H, -OH); 7.26 (s, 1H, H-14); 7.45 (d, 1H, 1Ar, J=9.2 Hz, H-11); 7.82 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J=9.1 Hz, H-12); 8.87 (s, 1H, 1Ar, H-7); 10.48 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ: 8.12, 30.61, 33.51, 50.68, 65.622, 72.75, 113.64, 118.60, 122.65, 123.36, 126.55, 129.06, 130.19, 130.99, 131.90, 134.77, 143.64, 146.13, 149.34, 150.40, 155.65, 157.20, 167.94, 172.87.

20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina (75 mgrs, 0.14 mmol), en 8 mL de EtOH, 4 mL de agua y 5 mL de HCl concentrado se mantuvo a reflujo durante 4 horas y posteriormente se concentró a sequedad. Tras la adición de agua y filtración, la disolución se concentró. Se adiciona una disolución de HCl/MeOH al 5%, precipitando el producto en forma de clorhidrato tras precipitación con éter. El producto se recoge por filtración y se seca hasta que se obtiene un peso constante de 49 mgrs (0.11 mmoles) de un sólido amarillo intenso.

Rendimiento: 78%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; D<sub>2</sub>O) δ: 0.90 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.3 Hz); 1.88 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>, J<sub>1</sub>=7.4 Hz, J<sub>2</sub>=15 Hz); 4.50 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>N); 4.89 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5), 5.26 (d, 1H, -CH<sub>2</sub>, J=16 Hz, H-22a); 5.34 (d, 1H, -CH<sub>2</sub>, J=16 Hz, H-22b); 7.21 (s, 1H, H-14), 7.30 (d, 1H, 1Ar, J=9.3 Hz, H-11); 7.71 (d, 1H, 1Ar, J=9.3, H-12); 8.52 (s, 1H, 1Ar, H-7). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz; D<sub>2</sub>O) δ: 7.34, 31.03, 34.02, 50.82, 66.10, 73.92, 98.72, 110.97, 118.46, 122.70, 126.20, 128.14, 129.88, 131.12, 142.80, 145.09, 148.33, 150.95, 156.03, 157.86, 175.01.

#### 2) Síntesis de (20S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina hidroclorehidrato con hidracina.

20(S)-10-Hidroxi-9-ftalimidometilcamptotecina 53 mgrs (0.1 mmol), obtenido según el ejemplo 1a), se mantuvo durante 4 horas a reflujo de etanol con 0.5 ml de hidracina al 65%. Tras enfriarse la disolución se concentra a sequedad y se cromatografía (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:TEA 100:5:2). El producto obtenido se concentra a sequedad y se disuelve en ácido clorhídrico metanólico al 5%, precipitándose el producto deseado (31 mgrs, 0.07 mmol, R=72%) en forma de sal descrito en el ejemplo 1).

#### 3) Síntesis de (20S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina hidroclorehidrato

##### b) Obtención de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalimidomethylcamptotecina

N-(Hidroximetil)ftalamida (60 mgrs, 0.34 mmol) se añadieron poco a poco sobre una disolución en agitación de 20(S)-7-Etil-10-Hidroxycamptotecina (133 mgrs, 1 eq) en ácido sulfúrico concentrado a 0°C, la reacción se siguió por TLC y se añadió agua y hielo cuando se consideró finalizada. El crudo de reacción precipitado se mantuvo en nevera durante 12 h, posteriormente se filtró y se secó a vacío.

El sólido resultante se separó y se purificó mediante una cromatografía de elución rápida (eluyente: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH 100:5) para obtener 180 mgrs. (0.33 mmol).

Rendimiento: 97% <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.88 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.3 Hz); 1.41 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.5 Hz); 1.82-1.91 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 5.031 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-N-); 5.36 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-17); 5.43 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 6.52 (s, 1H, -OH); 7.25 (s, 1H, H-14); 7.40 (d, 1H, 1Ar, J=9.2 Hz, H-11); 7.80 (s, 4H, -Ftal-4); 8.01 (d, 2H, 1Ar, J=9.2 Hz, H-12); 10.46 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, DMSO) δ: 7.72, 13.71, 25.81, 30.19, 36.46, 65.24, 72.38, 95.70, 113.83, 118.04,

## ES 2 373 172 A1

121.15, 122.80, 128.71, 130.71, 131.50, 132.21, 134.31, 144.18, 145.07, 146.31, 148.12, 150.07, 156.14, 156.81, 167.54, 172.53.

5 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-ftalamidometilcamptotecina (92 mgrs, 0.16 mmoles), en 10 mL de EtOH, 4 mL de agua y 5 mL de HCl concentrado se mantuvo a reflujo durante 5 horas y posteriormente se concentro a sequedad. Tras la adición de agua y filtración, la disolución se concentró. Se adiciona una disolución de HCl/MeOH al 5%, precipitando el producto en forma de clorhidrato tras precipitación con éter. El producto se recoge por filtración y se seca hasta que se obtiene un peso constante de 61 mgrs (0.13 mmoles) de un sólido amarillo intenso.

10 Rendimiento: 81%. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz; D<sub>2</sub>O) δ: 0.95 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.3 Hz); 1.55 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>, J=7.3 Hz); 1.89-1.98 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 3.1-3.19 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-); 4.65 (s. ancho, 2H, -CH<sub>2</sub>N); 4.96 (s. ancho, 2H, -CH<sub>2</sub>-5); 5.35 (d, 1H, -CH<sub>2</sub>, J=16 Hz, H-22a); 5.49 (d, 1H, -CH<sub>2</sub>, J=16 Hz, H-22b); 7.19 (s, 1H, H-14); 7.32 (d, 1H, 1 Ar, J=9.2 Hz, H-11); 7.69 (d, 1H, 1Ar, J=9.2 Hz, H-12). <sup>13</sup>C NMR (300 MHz; D<sub>2</sub>O) δ: 7.44, 13.66, 26.38, 31.09, 36.81, 50.57, 66.19, 73.97, 98.36, 111.380, 118.53, 121.39, 127.72, 130.78, 132.51, 144.47, 144.92, 146.00, 147.62, 151.22, 157.06, 158.10, 175.00.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



## REIVINDICACIONES

## 1. Procedimiento de síntesis del compuesto de fórmula general (I)

5

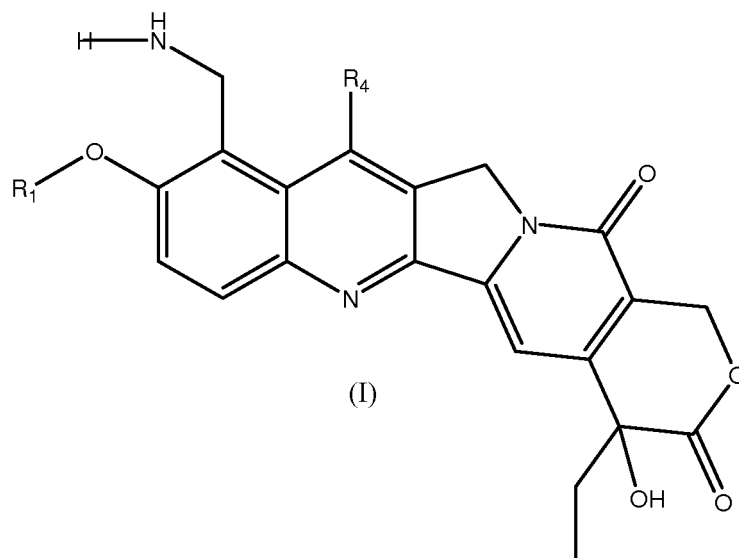
10

15

20

25

30



35

o cualquiera de sus sales, isómeros o solvatos,

que comprenden las siguientes etapas:

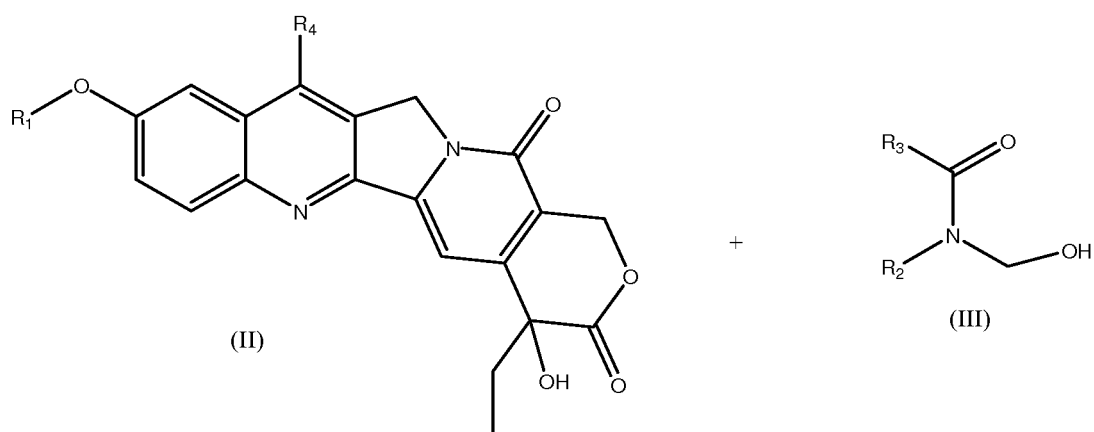
a) reaccionar un compuesto de fórmula general (II) con un compuesto de fórmula general (III):

40

45

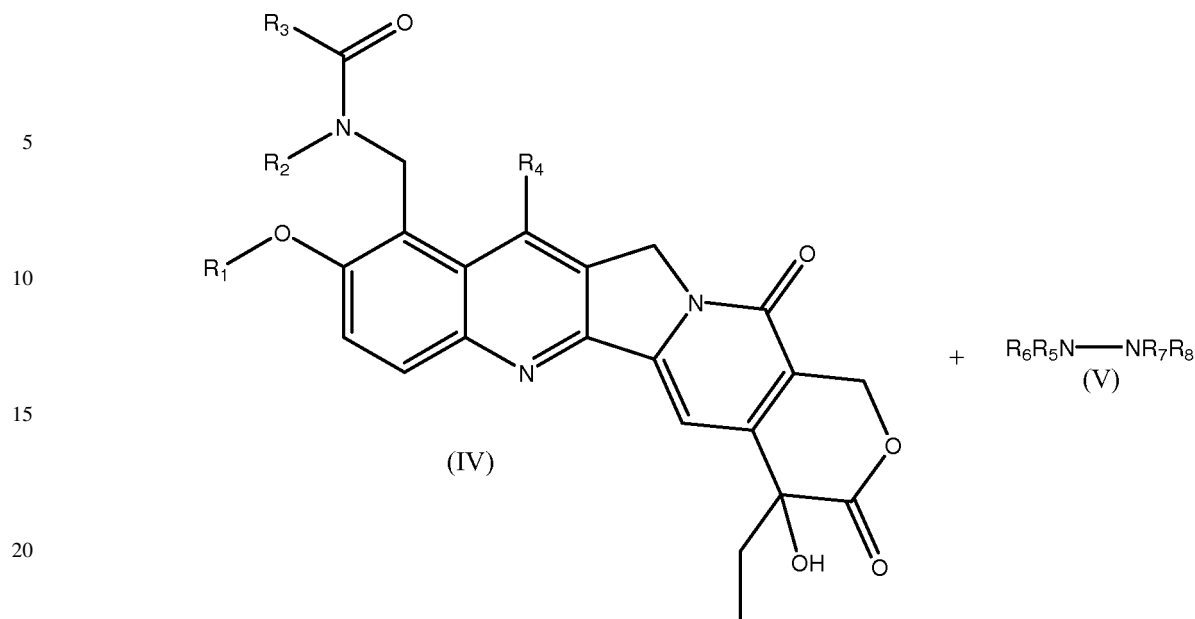
50

55



60

b) reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior, con un compuesto de fórmula general (V) en presencia de un alcohol o reaccionar el compuesto de fórmula (IV) obtenido en la etapa anterior en condiciones ácidas, disoluciones ácidas alcohólicas o ácidas acuosas, para obtener los compuestos 9-aminometil derivados de la CPT:



25 donde

R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

30 R<sup>2</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -COR<sup>11</sup>, -COOR<sup>12</sup>, arilo o heterocíclico;

R<sup>3</sup> se selecciona de la lista que comprende un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -COR<sup>11</sup>, -COOR<sup>12</sup>, arilo, heterocicloalquilo o unido a R<sup>2</sup> formando un heterocicloalquilo;

35 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>12</sup>, son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente de entre hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, y

40 R<sup>11</sup> se selecciona de la lista que comprende hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o arilo.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45 3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde R<sup>1</sup> se selecciona entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, donde R<sup>1</sup> es hidrógeno.

50 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>2</sup> es hidrógeno.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R<sup>3</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde R<sup>3</sup> es un grupo metilo.

55 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R<sup>3</sup> está unido a R<sup>2</sup> formando un grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI):



donde: X se selecciona entre un grupo alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> o un grupo carbonilo (-CO).

## ES 2 373 172 A1

9. El procedimiento según la reivindicación 8, donde el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI) se selecciona de la lista que comprende pirrolidinona, maleimida, succinimida, hidantoina, glutaridima, urazol, o N-(hidroximetil)ftalamida.

5 10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI) se selecciona entre pirrolidinona, maleimida, o N-(hidroximetil)ftalamida.

11. El procedimiento según la reivindicación 10, donde el grupo heterocicloalquilo de fórmula general (VI) es N-(hidroximetil)ftalamida.

10 12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde  $R^4$  se selecciona entre H o alquilo  $C_1-C_4$ .

13. El procedimiento según la reivindicación 12, donde  $R^4$  se selecciona entre H o alquilo  $C_1-C_2$ .

14. El procedimiento según la reivindicación 13, donde  $R^4$  es hidrógeno.

15. El procedimiento según la reivindicación 13, donde  $R^4$  es un grupo etilo.

20 16. El procedimiento según la reivindicación 13, donde  $R^4$  es un grupo metilo.

17. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno.

25 18. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, donde el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina;
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina; o
- 30 - 20(S)-7-Metil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina.

35 19. El procedimiento según la reivindicación 18, donde el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina; o
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-aminometilcamptotecina.

40 20. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde el compuesto de fórmula general (II) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxicamptotecina;
- 45 - 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina; o
- 20(S)-7-Metil-10-Hidroxicamptotecina.

50 21. El procedimiento según la reivindicación 20, donde el compuesto de fórmula general (II) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxicamptotecina; o
- 55 - 20(S)-7-Etil-10-Hidroxicamptotecina.

60 22. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, donde el compuesto de fórmula general (IV) se selecciona entre:

- 20(S)-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina;
- 20(S)-7-Etil-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina; o
- 65 - 20(S)-7-Metil-10-Hidroxi-9-Ftalamidometilcamptotecina.

## ES 2 373 172 A1

23. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde el compuesto de fórmula general (V) es la hidracina.

5 24. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, donde la etapa (a) se lleva a cabo en condiciones estándar de la reacción Tscherniac-Einhorn.

25. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde la etapa (b) del procedimiento se lleva a cabo solo con el compuesto de fórmula general (V) en medio ácido.

10 26. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 donde el compuesto de fórmula general (I) está en forma de sal farmacéuticamente aceptable seleccionada dentro del grupo formado por acetatos, metano sulfonatos, mono o di-hidroclorhidratos, o sales de metales alcalinos como sodio, potasio.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031098

②② Fecha de presentación de la solicitud: 16.07.2010

③② Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07D491/22** (2006.01)

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EP 540099 A1 (GLAXO) 05.05.1993, reivindicación 12; esquema 1B, página 10.	1-26
A	WO 2008127606 A1 (SCINOPHARM TAIWAN) 23.10.2008, reivindicaciones.	1-26
A	WO 2004087715 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH) 14.10.2004, reivindicaciones.	1-26

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
31.05.2011

Examinador  
M. Fernández Fernández

Página  
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.05.2011

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-26	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-26	<b>SI</b>
	Reivindicaciones	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 540099 A1 (GLAXO)	05.05.1993
D02	WO 2008127606 A1 (SCINOPHARM TAIWAN)	23.10.2008
D03	WO 2004087715 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC AND INDUSTRIAL RESEARCH)	14.10.2004

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un procedimiento de síntesis de los derivados de camptotecina de fórmula (I) (reivindicación 1) que comprende la reacción de los compuestos de fórmulas (II) y (III) para obtener el 9-ftalamidoderivado de fórmula (IV) y posterior reacción de éste con una amina de fórmula (V), concretamente hidracina, para obtener los 9-aminometil derivados de 20(S)-10-hidroxicamptotecina de fórmula (I).

El documento D1 divulga derivados de camptotecina solubles en agua y su síntesis (reivindicación 12 de D1 y página 10 esquema 1B), en este procedimiento el último paso de síntesis, que transforma IVb en Ib (ver esquema 1B) tiene lugar a través de un análogo del ftalamidoderivado, la diferencia entre lo divulgado en D1 y la solicitud es que en D1 se trabaja con los derivados 7-aminometil de camptotecina y en la solicitud se trata de obtener los 9-aminometil derivados (derivados de topotecan), por tanto se considera que el procedimiento es nuevo respecto a lo divulgado en D1.

Los documentos D2 y D3 divulgan procedimientos de síntesis de 9-aminometilcamptotecina (topotecan). El primero comprende una aminometilación selectiva con dimetilamina y un halometano, en el segundo se trata la 10-hidroxicamptotecina con una sal de iminio, un haluro de N,N-dimetilmetileniminio. Estos procedimientos son distintos al propuesto en la solicitud en sus intermedios y reactivos (ver reivindicaciones de D2 y D3), por lo que no afectan a la novedad del procedimiento descrito en la solicitud.

Respecto a la actividad inventiva, un técnico en la materia no podría presuponer la eficacia de un procedimiento a la vista del estado de la técnica sin los datos experimentales necesarios ya que la aminometilación en posiciones 7 o 9 requiere rutas sintéticas distintas, por lo que se considera que las reivindicaciones 1-26 de la solicitud cumplen las condiciones de novedad y actividad inventiva, según lo establecido en los Art. 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986.