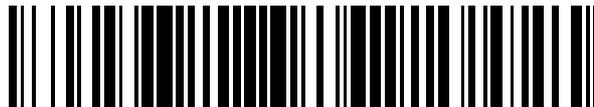


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 388**

51 Int. Cl.:  
**C07D 491/22** (2006.01)  
**C07D 491/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08742705 .0**  
96 Fecha de presentación: **10.04.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2148882**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.02.2010**

54 Título: **Proceso para fabricar topotecán**

30 Prioridad:  
**11.04.2007 US 922918 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.11.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.11.2012**

73 Titular/es:  
**SCINOPHARM TAIWAN, LDT. (100.0%)**  
**1 NAN-KE 8TH ROAD TAINAN SCIENCE-BASED**  
**INDUSTRIA PARK**  
**Tainan County 74144, TW**

72 Inventor/es:  
**HU, TSUNG-CHENG y**  
**HARN, PIIN-JYE**

74 Agente/Representante:  
**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 390 388 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Proceso para fabricar topotecán

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con Número de Serie 60/922.918 que se presentó el 11 de abril de 2007.

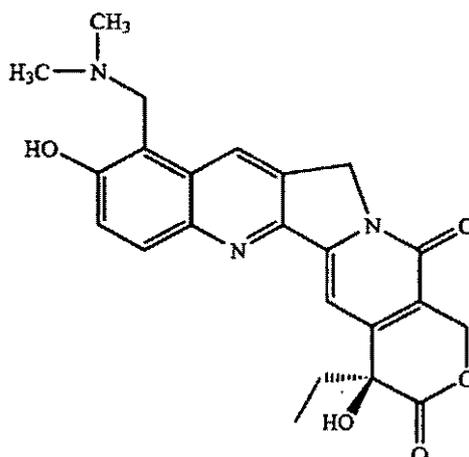
Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a la preparación de topotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a partir de 10-hidroxycamptotecina.

10 2. Descripción de la técnica relacionada

La Patente de Estados Unidos N° 5.004.758 desvela topotecán, monohidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)diona (conocido también como 9-dimetilaminometil-10-hidroxycamptotecina, etc.). Tiene la siguiente fórmula estructural:



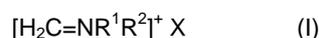
15 El clorhidrato de topotecán para inyección se comercializa en Estados Unidos como un agente quimioterapéutico para el cáncer, que tiene el nombre comercial Hycamtin®.

20 El proceso convencional para fabricar topotecán es mediante una reacción de Mannich de 10-hidroxycamptotecina. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.734.056 desvela la reacción de bis(dimetilamino)metano; bis(N-morfolino)metano; bis(N-metilpiperacil)metano; bis(4'-piperidinopiperidinil)metano; bis(ciclopropilamino)metano; bis(N-metilanilino)metano; o bis(ciclohexilamino)metano con 10-hidroxi-camptotecina para producir camptotecinas 9-sustituidas, que incluyen topotecán. La enciclopedia de reactivos para síntesis orgánica, 1 de enero de 1995 (1995-01-01) describe sales de dimetil(metilen)amonio para la reacción de Mannich.

Aún sigue habiendo una necesidad de desarrollar un proceso de fabricación de topotecán sencillo, comercialmente factible, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga menos impurezas presentes.

25 Sumario de la invención

Se ha descubierto que topotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede producirse ventajosamente haciendo reaccionar 10-hidroxi-camptotecina con una sal de iminio de fórmula (I):



30 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un grupo metilo o un grupo CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> representa un grupo protector; X representa un anión; en presencia de una base y un disolvente orgánico que comprende al menos un alcohol.

El anión puede seleccionarse entre el grupo que consiste en halógeno, mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y triflato.

La base puede ser una base orgánica o inorgánica, o una mezcla de las mismas. La base orgánica puede seleccionarse entre amina, piridina, picolina, quinolina, piperidina, pirrolidona N-metilmorfolina y combinaciones de las mismas. La base inorgánica puede seleccionarse entre el grupo que consiste en hidróxido alcalino, carbonato alcalino, bicarbonato alcalino y combinaciones de los mismos. Preferentemente, la base es tritetilamina.

El grupo protector es preferentemente un halógeno o un grupo trimetilsililo.

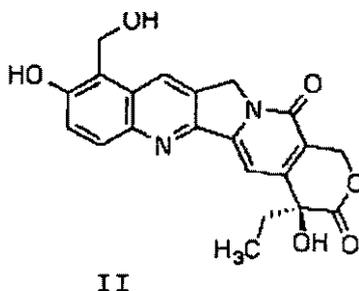
La sal de iminio es preferentemente haluro de N,N-dimetilmetileniminio, más preferentemente cloruro de N,N-dimetilmetileniminio o yoduro de N,N-dimetilmetileniminio.

El disolvente orgánico puede comprender otro disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en un disolvente de haluro orgánico, cetona, nitrilo, alcohol, éster, éter, disolvente aprótico dipolar; y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el disolvente orgánico comprende adicionalmente un disolvente de haluro orgánico seleccionado entre hidrocarburos clorados C1-C4 o un alcohol seleccionado entre alcoholes C1-C6. Más preferentemente, el sistema de disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano e isopropanol.

La etapa de reacción se realiza preferentemente en condiciones anhidras.

La sal farmacéuticamente aceptable de topotecán es preferentemente clorhidrato de topotecán y el proceso descrito anteriormente comprende adicionalmente la etapa de hacer reaccionar el topotecán con ácido clorhídrico (HCl-agua o HCl-disolvente orgánico) para fabricar clorhidrato de topotecán. Como alternativa, el clorhidrato de topotecán puede prepararse también añadiendo ácido clorhídrico y la mezcla resultante de la reacción de Mannich de 10-hidroxi-camptotecina y la sal de iminio de fórmula (I).

El proceso de acuerdo con la presente invención puede realizarse en condiciones anhidras, evitando por tanto la formación de la impureza "hidroximetilo" (PM=394) de fórmula II:



que es evidente con los procesos conocidos para fabricar topotecán. Por lo tanto, el topotecán, o la sal de topotecán preparada de acuerdo con la presente invención, pueden estar sustancialmente libres de cualquier impureza de hidroximetilo de fórmula II. El término "sustancialmente libre" significa que la cantidad de impureza de hidroximetilo de fórmula II es menor del 0,10%, basado en el peso total del topotecán final o producto de sal de topotecán. Más preferentemente, el producto final de topotecán o sal de topotecán está libre de cualquier impureza de hidroximetilo de fórmula II.

Además, usando los compuestos bis-amina desvelados en la Patente de Estados Unidos Nº 5.734.056 para reaccionar con 10-hidroxi-camptotecina para la producción de topotecán se forma el producto secundario llevado por los compuestos de bis-amina (por ejemplo, se formará dimetilamino si se usa bis(dimetilamino)metano en esta reacción). Adicionalmente, en la técnica anterior, cuando se aplica amina en la reacción de Mannich, es necesario añadir una cantidad eficaz de ácido fuerte como catalizador. Sin embargo, es innecesario añadir ningún ácido para catalizar la reacción de Mannich desvelada en la presente invención.

Otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, considerada junto con los dibujos adjuntos. Debe entenderse, sin embargo, que los dibujos están diseñados únicamente con fines de ilustración y no como una definición de los límites de la invención, para lo que debería hacerse referencia a las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse adicionalmente que se pretende que los dibujos meramente ilustren de forma conceptual las estructuras y procedimientos descritos en este documento.

40

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas

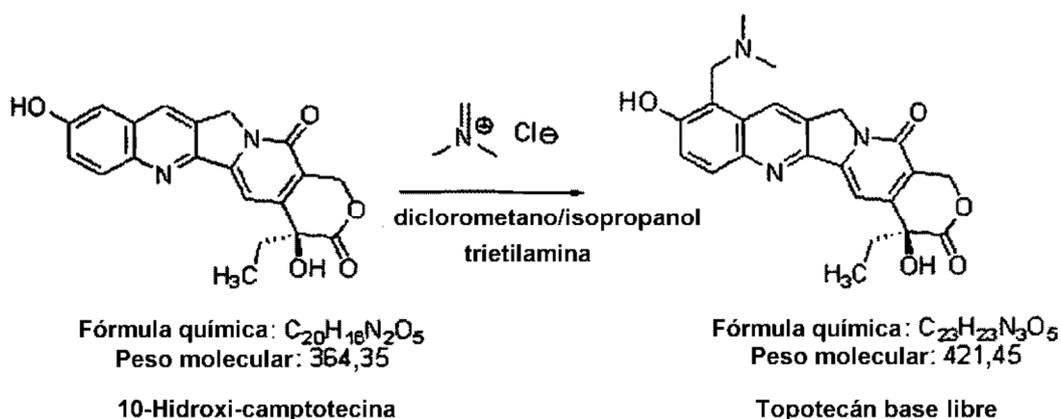
Los siguientes son ejemplos del proceso para fabricar topotecán y clorhidrato de topotecán de acuerdo con dos realizaciones de la presente invención.

**Ejemplo 1:**

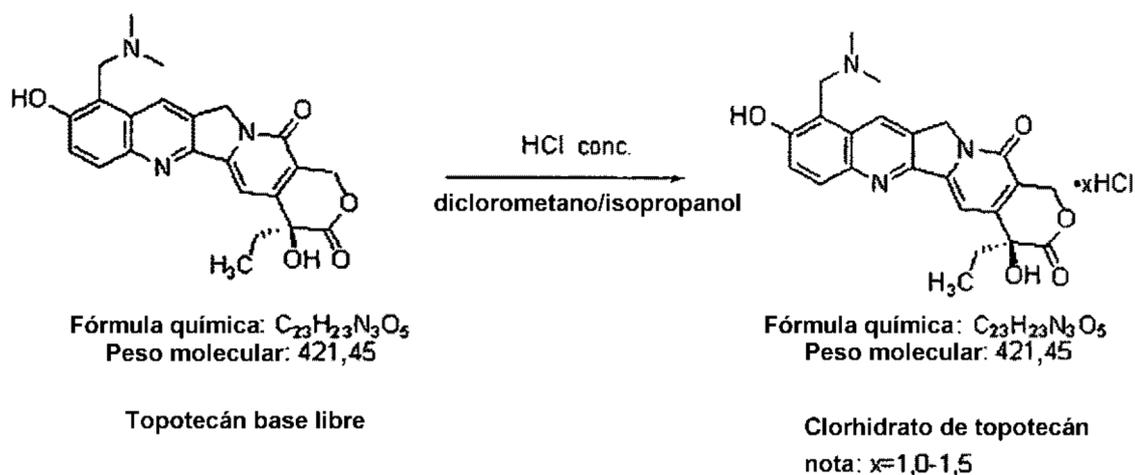
- 5 Se cargaron 10-hidroxi-camptotecina (1,0 kg), diclorometano (aproximadamente 13 kg) e isopropanol (aproximadamente 8 kg) en un reactor adecuado. Se añadió cloruro de N,N-dimetilmetiliminio (0,3-0,5 kg) en el reactor. Después se añadió trietilamina (0,04-0,2 kg) en la mezcla resultante a 20-35 °C y se agitó a 20-35 °C durante al menos 12 horas. Cuando la reacción se hubo completado, una mezcla de ácido clorhídrico (32%, 0,06-0,3 kg) e isopropanol (aproximadamente 5 kg) se añadió a la mezcla resultante. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se agitó, se filtró y después se lavó con diclorometano (aproximadamente 3 kg). Los sólidos húmedos se secaron para dar aproximadamente 1,5 kg de topotecán HCl bruto.
- 10

Lo siguiente es la ruta sintética de la reacción descrita anteriormente.

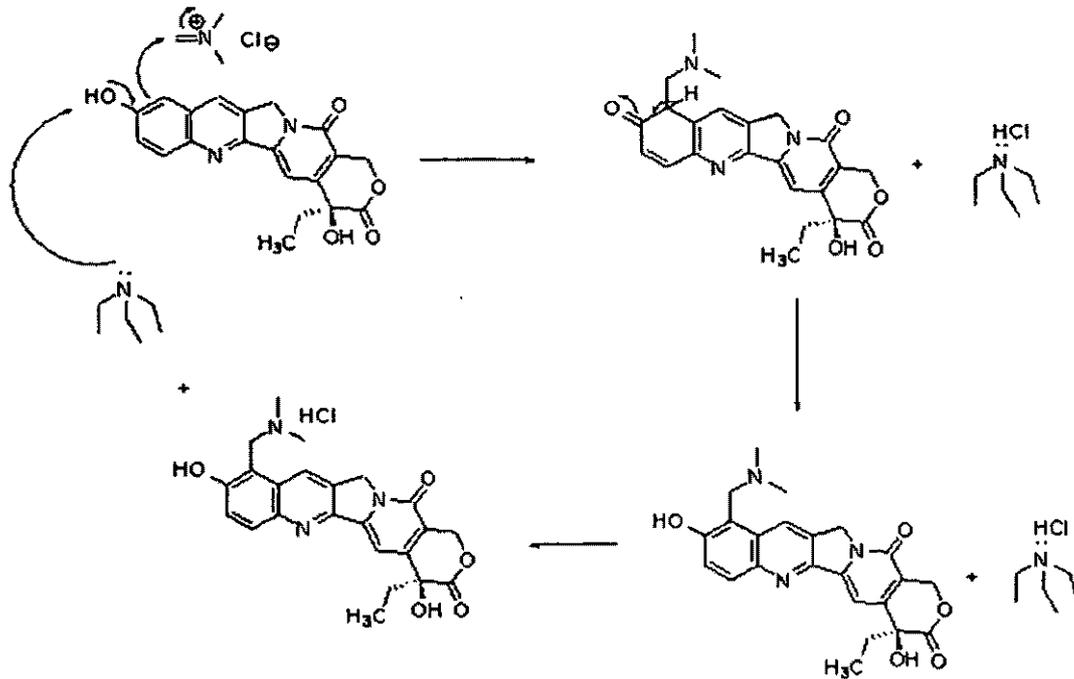
Etapa 1a: Reacción de Mannich



- 15 Etapa 1b: Formación de la sal



Sin desear quedar ligado a teoría alguna, lo siguiente se presenta para ilustración del posible mecanismo de reacción descrito anteriormente.



La función de la trietilamina es probablemente atrapar el protón en el grupo hidroxilo en el C10 de 10-hidroxi-camptotecina. Probablemente funciona como un catalizador en este sentido. Además de esto, la trietilamina puede funcionar como una base para combinarse con el HCl. De esta manera, la trietilamina probablemente sirve para un número de funciones en esta reacción.

5

### Ejemplo 2:

Se cargaron 10-hidroxi-camptotecina (0,1 g), yoduro de N,N-dimetilmetileniminio (aproximadamente 0,05 g), diclorometano (aproximadamente 1,3 g) e isopropanol (aproximadamente 0,8 g) en un reactor adecuado. La mezcla resultante se agitó durante 5-10 minutos. Después se añadió trietilamina (0,02-0,03 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, la mezcla de ácido clorhídrico (37%, 0,003-0,045 g) e isopropanol (aproximadamente 0,14 g) se añadió a la mezcla resultante. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas y después el sólido se filtró, se lavó con diclorometano (aproximadamente 1 g) y se secó al vacío para dar aproximadamente 0,11 g de topotecán HCl.

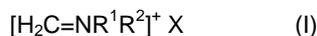
10

La invención no está limitada a las realizaciones descritas anteriormente, que se presentan únicamente como ejemplos, si no que pueden modificarse de diversas maneras dentro del alcance de protección definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

15

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar topotecán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende hacer reaccionar 10-hidroxi-camptotecina con una sal de iminio de fórmula (I):



- 5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan un grupo metilo o un grupo CH<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, R<sup>3</sup> representa un grupo protector; X representa un anión; en presencia de una base y un disolvente orgánico que comprende al menos un alcohol.
2. El proceso de la reivindicación 1 en el que el anión se selecciona del grupo que consiste en halógeno, mesilato, tosilato, brosilato, nosilato y triflato.
- 10 3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que la base es una base orgánica seleccionada entre el grupo que consiste en amina, piridina, picolina, quinolina, piperidina, pirrolidona N-metilmorfolina y combinaciones de las mismas.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3 en el que la base es una base inorgánica seleccionada entre el grupo que consiste en hidróxido alcalino, carbonato alcalino, bicarbonato alcalino y combinaciones de los mismos.
- 15 5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que la base es trietilamina.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el grupo protector es un halógeno o un grupo trimetilsililo.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la sal de iminio es haluro de N,N-dimetilmetileniminio.
- 20 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que la etapa de reacción se realiza en condiciones anhidras.
9. El proceso de la reivindicación 1 en el que el disolvente comprende adicionalmente un disolvente de haluro orgánico, que es hidrocarburo clorado C1-C4.
10. El proceso de la reivindicación 1 en el que el alcohol es un alcohol C1-C6.
- 25 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el sistema de disolvente orgánico es una mezcla de diclorometano e isopropanol.
- 30 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en el que la sal farmacéuticamente aceptable de topotecán es clorhidrato de topotecán, y el proceso comprende adicionalmente una etapa de hacer reaccionar el topotecán, o la mezcla resultante de la etapa de reacción, con un ácido clorhídrico para fabricar el clorhidrato de topotecán.