

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 553**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/36** (2006.01)

**C07C 201/08** (2006.01)

**C07C 205/45** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2005 E 05796470 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1910269**

54 Título: **Procedimiento de síntesis de intermedios clave para la producción de derivados de camptotecina**

30 Prioridad:

**03.08.2005 IN CH10532005**

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

**04.12.2013**

73 Titular/es:

**AVRA LABORATORIES PVT. LTD. (100.0%)  
Avra House, 54 Sai Enclave, Habsiguda,  
Hyderabad  
Andhara Pradesh 500 007, IN**

72 Inventor/es:

**ALLA, VENKATA RAMA RAO**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

ES 2 432 553 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

Procedimiento de síntesis de intermedios clave para la producción de derivados de camptotecina

## 5 Campo técnico:

**[0001]** La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de 2-amino-5-hidroxi-propiofenona, un intermedio clave para la síntesis de análogos de camptotecina, incluyendo 7-etil-10-hidroxicamptotecina e intermedios novedosos de la misma.

10

## Antecedentes y técnica anterior:

**[0002]** La camptotecina (a la que se hace referencia en la presente memoria como CPT), un alcaloide natural aislado de la corteza de *Camptotheca acuminata*, es conocida por poseer actividad antitumoral mediante la inhibición de la síntesis de ácido nucleico. Debido a algunos efectos secundarios graves de este compuesto natural, se han sintetizado diversos derivados de camptotecina con toxicidad reducida y actividad antitumoral potenciada. Uno de dichos compuestos es el clorhidrato de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina trihidratado (nombre genérico: irinotecán, al que se hace referencia en la presente memoria como CPT-11). Los análogos de camptotecina tales como CPT-11 y otros derivan mediante síntesis química de la CPT, que se obtiene de fuentes vegetales. Sin embargo, la cantidad de CPT obtenida de fuentes vegetales naturales es extremadamente baja y la pureza del CPT-11 es también baja (~97%) debido a la contaminación de productos naturales relacionados. Adicionalmente, la demanda de CPT-11 está creciendo y el suministro de CPT se está reduciendo gradualmente. Han aparecido varios informes sobre la síntesis completa de CPT y CPT-11, pero hasta hace poco no se ha explotado ningún procedimiento sintético para la producción comercial.

25

**[0003]** Son conocidos en la materia diversos procedimientos para la síntesis de camptotecina y análogos de camptotecina. Estos procedimientos sintéticos incluyen (i) procedimientos en que la camptotecina de origen natural se modifica sintéticamente produciendo una serie de análogos y (ii) procedimientos totalmente sintéticos.

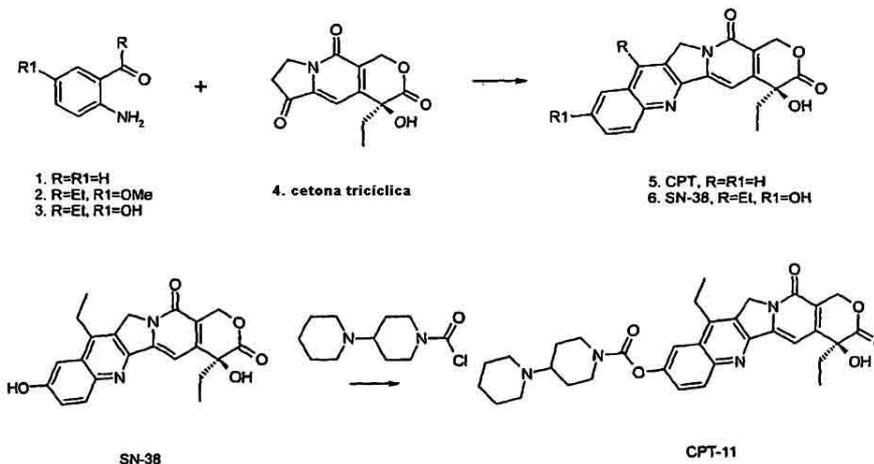
30 **[0004]** Las patentes de EE.UU. nº 4.604.463, 4.545.880 y 4.473.692 y la solicitud de patente europea nº 0074256 son ejemplos del primer tipo de estrategia sintética. Todos estos procedimientos requieren camptotecina de origen natural, que es difícil de aislar, y por ello estos procedimientos no son adecuados para la producción a gran escala de camptotecina o análogos.

35 **[0005]** Pueden encontrarse ejemplos de rutas sintéticas completas de camptotecina y análogos de camptotecina en las siguientes referencias: *J. Org. Chem.*, 40 (14), 2140-1 (1975); *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, (5), 1563-8 (1981); *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (10), 3631-2 (1972); *J. Chem. Soc. D*, (7), 404 (1970), patente de EE.UU. nº 4031098, *Chem. Pharm. Bull.*, 39, 1446-54 (1991); *J. Org. Chem.*, 62, 6588-97, (1997).

40 **[0006]** El mejor procedimiento conocido hasta ahora es sintetizar los dos intermedios clave (1 y 4) o (3 y 4) y condensarlos mediante la reacción de Friedlander, dando CPT o 7-etil-10-hidroxicamptotecina (a la que se hace referencia en la presente memoria como SN-38) a través de su metiléter y convirtiendo entonces SN-38 en CPT-11 (Esquema 1)

45

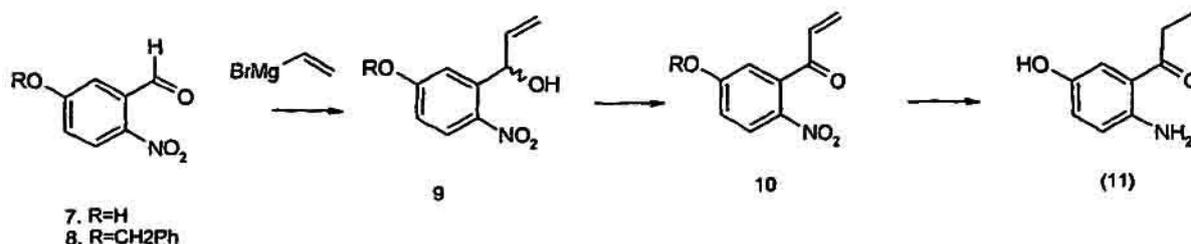
Esquema 1



**[0007]** La solicitud de patente nº US2004/0106830 A1 da a conocer la preparación del anillo AB (2-amino-5-hidroxicamptotecina) para la síntesis de CPT-11 partiendo de 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído o de 5-benciloxi-2-nitrobenzaldehído, como se muestra en el

50

Esquema 2



5 [0008] Existen varias desventajas en la preparación de 2-amino-5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído, que de por sí es más caro e implica varias etapas para su síntesis. En la primera etapa, la reacción de Grignard da como resultado la formación sustancial de subproductos y el aislamiento del compuesto puro (9) es tedioso. Adicionalmente, en la reducción final del compuesto 10, es difícil evitar pequeñas cantidades de 2-amino-5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído como subproducto, debido a la reducción del grupo carbonilo.

10

#### Objetivos de la invención:

[0009] El objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento adecuado de producción de 2-amino-5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (a la que se hace referencia en la presente memoria como compuesto 11) correspondiente al anillo AB (parte de camptotecina de 3-halogenobenzaldehído fácilmente disponible). Las reacciones son sencillas de efectuar y tienen utilidad práctica.

15

#### Sumario de la invención:

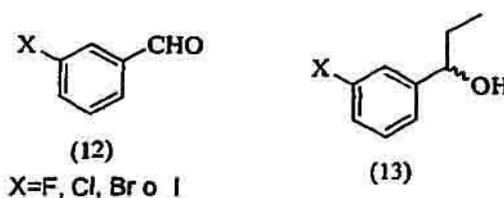
20 [0010] La presente invención da a conocer un proceso para la producción eficaz de la 2-amino-5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído correspondiente a la parte del anillo AB del esqueleto de camptotecina (CPT), que es un intermedio clave útil para la síntesis total de análogos de camptotecina tales como SN-38 y CPT-11.

20

[0011] En un aspecto, la presente invención da a conocer un proceso para la preparación de 2-amino-5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (11) que comprende;

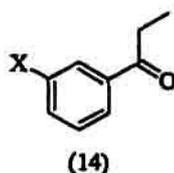
25

i) la reacción de 3-halogenobenzaldehído (12) con reactivo de Grignard en atmósfera inerte, dando el compuesto (13);



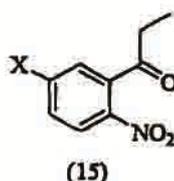
30

ii) la oxidación del compuesto (13), produciendo el compuesto (14);

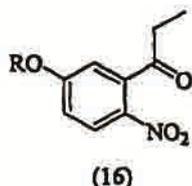


35

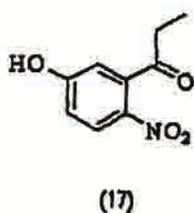
iii) la nitración del compuesto (14), obteniéndose el compuesto (15);



iv) la preparación del compuesto (16) a partir del compuesto (15);



5 v) la desprotección del compuesto (16), produciendo el compuesto (17);



vi) la reducción del grupo nitro del compuesto (17), obteniéndose el compuesto (11).

10

**[0012]** En el que X es un halógeno y R es un grupo protector que puede desprotegerse.

**[0013]** La presente invención proporciona también 5-fluoro-2-nitropropiophenona, un intermedio novedoso para la fabricación de camptotecina, preparado mediante un proceso como se describe en las reivindicaciones 1 a 6, y 5-metoxi-2-nitropropiophenona, un intermedio novedoso para la fabricación de camptotecina, preparado mediante un proceso como se describe en las reivindicaciones 1 a 8, y 5-etoxi-2-nitropropiophenona, un intermedio novedoso para la fabricación de camptotecina, preparado mediante un proceso según las reivindicaciones 1 a 8.

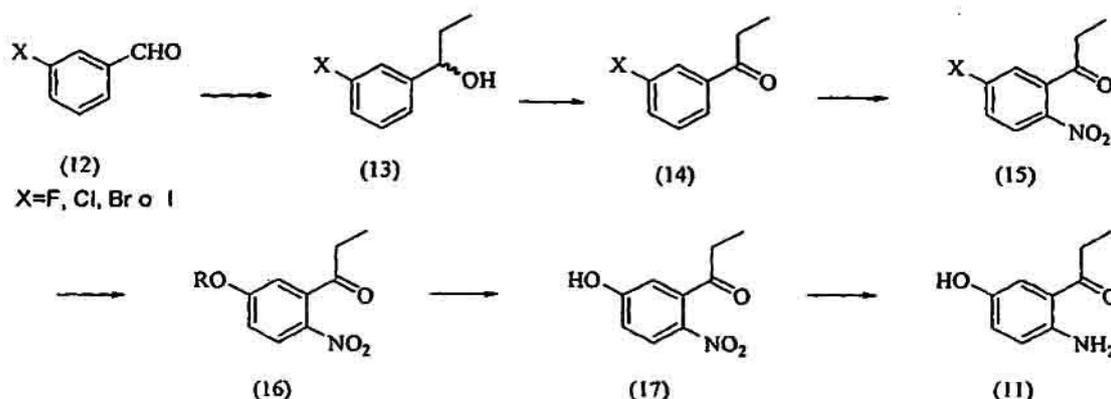
**[0014]** La 2-amino-5-hidroxi-3-propiophenona (11) se usa para preparar SN-38 (6) mediante condensación con (S)-triona (4) en condiciones de Friedlander usando medio ácido, que se convierte adicionalmente en irinotecán (CPT-11). El irinotecán se desesterifica *in vivo* hasta el metabolito activo, 7-etil-10-hidroxycamptotecina (SN-38).

**Descripción detallada de la invención:**

**[0015]** Según la presente invención, se proporciona un proceso para la síntesis eficaz de la parte del anillo AB de camptotecina o análogos. Por tanto, se prepara 2-amino-5-hidroxi-3-propiophenona partiendo de 3-halogenobenzaldehído mediante un enfoque sencilla y comercialmente factible. El procedimiento puede adoptarse para sintetizar 2-amino-5-hidroxi-3-propiophenona. El grupo alquilo puede ser de 1 a 6 carbonos y, si es necesario, puede extenderse en forma de una cadena alquilo lineal o ramificada.

30

**[0016]** El siguiente esquema describe la presente invención.



**[0017]** En la etapa 1, se obtiene el compuesto (13) haciendo reaccionar un 3-halogenobenzaldehído (12), preferiblemente 3-fluorobenzaldehído, con un reactivo de Grignard en atmósfera inerte. Se prefiere bromuro de etilmagnesio. Pueden ser igualmente útiles cloruro de etilmagnesio, yoduro de etilmagnesio y similares para llevar a cabo esta operación. Como gas inerte, se prefiere nitrógeno con vistas a su coste, pero puede usarse cualquiera de

los gases nobles tales como argón, helio, etc. El reactivo de Grignard se prepara haciendo reaccionar haluro de etilo con magnesio en tetrahidrofurano (al que se hace referencia como THF) o disolvente etérico. La temperatura de la reacción está preferiblemente entre 0 y 10°C durante la adición y se deja entonces a temperatura ambiente unas pocas horas, para la terminación de la reacción. Después de la reacción, se inactiva la disolución de reacción con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con un disolvente. Se retira el disolvente, dando alcohol (13) suficientemente puro para llevar adelante a la siguiente reacción.

**[0018]** Se oxida el compuesto (13), dando 3-halogenopropiofenona (14). El agente oxidante preferido es reactivo de Jones ( $\text{Cr}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Pueden usarse convenientemente también otros reactivos, por ejemplo, dióxido de manganeso, peryodinano de Dess-Martin, PCC, PDC, DMSO/cloruro de oxalilo/trietilamina (oxidación de Swern), TEMPO-hipoclorito de sodio y similares. La oxidación de (13) se lleva a cabo en disolvente, preferiblemente acetona. Durante la oxidación, se mantiene la temperatura de la reacción a entre 0 y 10°C y se añade reactivo de Jones en ácido sulfúrico acuoso en acetona al compuesto (13). Se retira la acetona después de completar la oxidación de (13) y se extrae la masa de reacción con un disolvente orgánico. Se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Como disolvente, puede usarse cloroformo, cloruro de metileno (DCM), acetato de etilo, tolueno, etc., y en particular es preferible DCM. La oxidación lleva de 2 a 4 horas para completarse.

**[0019]** La 5-halogeno-2-nitropropiofenona (15) puede obtenerse nitrando 3-halogenopropiofenona (14) usando un agente nitrante. El agente nitrante se selecciona de la mezcla nitrante de ácido nítrico y ácido sulfúrico o ácido nítrico fumante. Se prefiere para nitración ácido nítrico fumante. La nitración se lleva a cabo con o sin disolvente. Durante la nitración, la temperatura se controla por enfriamiento externo. La temperatura preferida para llevar a cabo la reacción de nitración es de -5 a 5°C. La nitración se completa al cabo de 6 a 10 horas dependiendo del tamaño del lote. Al final de la nitración, se vierte la disolución de reacción sobre hielo o una mezcla de hielo/agua y se agita, dando un sólido. Se extrae el compuesto nitro (15) con un disolvente tal como DCM o cloroformo y se lava con agua. Se retira el disolvente, dando el compuesto nitro (15) deseado. El compuesto (15) obtenido en la etapa anterior es suficientemente puro para llevar adelante a la siguiente etapa.

**[0020]** Se convierte entonces el compuesto (15) en un derivado 5-prottegido de propiofenona. El derivado protegido en el que R es metilo se obtiene tratando el compuesto (14) con un alcóxido adecuado. Cuando R es metilo, se usa una disolución metanólica de un hidróxido. Se prefiere hidróxido de sodio metanólico. Pueden usarse también otros hidróxidos en alcohol. La reacción anterior se lleva a cabo a 0-10°C durante 2 a 5 horas. Después de la terminación de la reacción, se acidifica el medio alcalino para ajustar el pH a 2-4 con ácido mineral y se retira el disolvente. Se lleva a cabo la extracción con un disolvente, preferiblemente DCM, y la fase orgánica se lava con agua. Se retira el disolvente, dando 5-metoxi-2-nitropropiofenona, que es suficientemente pura para llevar adelante a la siguiente etapa.

**[0021]** Se obtiene el derivado protegido en el que R es etilo tratando el compuesto (14) con hidróxido de sodio en alcohol etílico, dando 5-etoxi-2-nitropropiofenona, usando procedimientos similares a los mencionados anteriormente.

**[0022]** Opcionalmente, la 5-halogeno-2-nitropropiofenona (15) puede convertirse directamente en 5-hidroxi-2-nitropropiofenona (17) calentando con una base inorgánica en medio acuoso.

**[0023]** El compuesto de 5-alcóxido puede convertirse sencillamente en los correspondientes compuestos fenólicos mediante desprotección, haciendo reaccionar con HBr, HI, ácidos de Lewis, mercaptanos y similares mediante procedimientos conocidos, y también calentando con sales metálicas en un disolvente polar adecuado. Dichos disolventes polares se seleccionan DMF, DMSO, DMA o *N*-metilpirrolidina.

**[0024]** El procedimiento preferido de desmetilación de 5-metoxi-2-nitropropiofenona, dando 5-hidroxi-2-nitropropiofenona (17), es calentando con cloruro de litio en DMF a temperatura de reflujo durante 2 a 10 horas. La desprotección puede efectuarse también con ácidos de Lewis. Por tanto, se desprotege el compuesto de 5-etóxido usando  $\text{ZnCl}_2$  en HCl conc.

**[0025]** Se purifica el compuesto (17) diluyendo la mezcla bruta con agua y extrayendo con acetato de etilo y retirando el disolvente. El aislamiento de 5-hidroxi-2-nitropropiofenona pura puede requerir el uso de cromatografía en columna de gel de sílice.

**[0026]** Se convierte entonces el compuesto (17) en 2-amino-5-hidroxi-2-nitropropiofenona (11) mediante reducción del grupo nitro usando un agente reductor. El compuesto (17) puede reducirse usando diversos agentes reductores, incluyendo hidrogenación en presencia de cualquier catalizador adecuado tal como níquel de Raney o Pd/C. El procedimiento preferido de reducción del compuesto (17) es mediante ditionito de sodio en medio alcalino. Por tanto, se suspende el compuesto (17) en metanol, se añade a una suspensión de ditionato de sodio y carbonato de sodio en agua, y se lleva a cabo la reacción óptimamente a 0 a 30°C durante 2 a 5 horas, obteniéndose 2-amino-5-hidroxi-2-nitropropiofenona.

**[0027]** Se purifica la 2-amino-5-hidroxiopropiofenona así obtenida mediante cristalización con un disolvente orgánico adecuado. El tolueno es el disolvente preferido para la cristalización del compuesto. El compuesto así obtenido es más de un 98% puro, según la HPLC.

**[0028]** Se condensa la 2-amino-5-hidroxiopropiofenona (11) así obtenida con tricetona cíclica (4) mediante reacción de Friedlander, conocida en la materia, en tolueno en presencia de ácido acético y ácido p-toluenosulfónico, dando SN-38. Se lleva a cabo dicha reacción a 100°C durante 15-20 horas. Se retira el disolvente, se suspende la masa de reacción en ácido acético y se diluye con etanol, proporcionando SN-38 en forma de un compuesto incoloro que tiene una pureza mayor de 99,5%.

**[0029]** A continuación, la invención resultará evidente a lo largo de los ejemplos detallados que se dan para ilustración de la invención, y no se pretende que sean limitantes de ella.

## 10 Ejemplos

**[0030]** Se tomaron los puntos de fusión en MP-96, POLMON y no se corrigieron. Se determinaron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H en un espectrómetro Bruker 300 a 300 MHz. Se midió la rotación óptica en un polarímetro automático P-1020, JASCO, usando una celda de cuarzo de 1 cm<sup>3</sup> de capacidad (10 cm de longitud de paso). Se efectuaron los análisis de HPLC analítica en un sistema Shimadzu que incorpora una bomba de modelo LC-10AT VP, un detector de absorbancia de modelo SPD-M10A VP a 240 nm y una columna C-18 Phenomenex Luna (250 x 4,6 mm, 5 µm). Se efectuó la cromatografía en columna en gel de sílice (malla 60-100) usando acetato de etilo en hexano.

### 20 Ejemplo 1:

Preparación de 1-(3-fluorofenil)propan-1-ol

**[0031]** Se disolvieron 18 l de bromuro de etilo en 30 l de THF y se añadieron gota a gota a una suspensión de 6 kg de magnesio en 30 l de THF. Se agitó a continuación la disolución de reacción durante 2 horas a 65 a 75°C y se enfrió entonces a 0 a 10°C. Se añadieron 15 kg de 3-fluorobenzaldehído en 60 l de THF con enfriamiento con hielo durante un periodo de 6 h y se agitó la disolución de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la disolución de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio a 0-10°C. Se agitó la disolución de reacción durante 1 hora, se separó la fase orgánica y se concentró. Se extrajo el concentrado con 40 l de DCM y se lavó con 30 l de disolución de HCl al 5%. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se añadieron 20 kg de 1-(3-fluorofenil)propan-1-ol en forma de un aceite marrón y se llevaron como tales a la siguiente etapa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 0,88 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,75 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,55 (t, 1H, -CH- O), 6,9-7,4 (m, 4H, ArH).

### 35 Ejemplo 2:

Preparación de 3-fluoropropiofenona

**[0032]** Se añadieron 350 ml de reactivo de Jones gota a gota a 100 g de 1-(3-fluorofenil)propan-1-ol en 1 l de acetona a 0 a 10°C durante un periodo de 2 horas. Se agitó la disolución de reacción a 0 a 10°C durante 1 hora adicional. Se retiró el disolvente a vacío. Se extrajo la disolución de reacción con 400 ml de DCM y se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se obtuvieron 120 g de 3-fluoropropiofenona en forma de un aceite amarillo y se llevaron como tales a la siguiente etapa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,3 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,95 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,25 (m, 1H, Ar 5-H), 7,43 (m, 1H, Ar- 4H), 7,63 (c, 1 H, Ar-6H), 7,75 (d a, 1H, Ar- 4H).

### Ejemplo 3:

Preparación de 5-fluoro-2-nitropropiofenona

**[0033]** Se añadieron 3 l de ácido nítrico fumante gota a gota de 1 kg de 3-fluoropropiofenona a -5 a 5°C durante un periodo de 8 horas. Se agitó la disolución de reacción a 0°C durante 2 horas. Se vertió cuidadosamente la disolución de reacción en hielo triturado y se agitó durante 1 hora. Se filtró la disolución fría y se extrajeron los sólidos obtenidos con 6 l de DCM. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con 3 l de una disolución de NaHCO<sub>3</sub> al 5% cada vez y se secaron los extractos combinados de DCM sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se obtuvieron 775 g (al 98%) de 5-fluoro-2-nitropropiofenona en forma de un líquido amarillo, llevado como tal a la siguiente etapa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,25 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,75 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 7,06 (m, 1H, Ar-H), 7,28 (m, 1H, Ar-H), 8,22 (m, 1H, Ar-H).

**Ejemplo 4:**

Preparación de 5-metoxi-2-nitropropiofenona

- 5 **[0034]** Se añadieron gota a gota 5,6 g de hidróxido de sodio disuelto en 84 ml de metanol a 14 g de 5-fluoro-2-nitropropiofenona en 84 ml de metanol a 0 a 10°C. Se agitó la disolución de reacción a 0 a 10°C durante 2 horas. Se acidificó la disolución de reacción a pH 4 mediante la adición de HCl conc. Se retiró el disolvente a vacío. Se extrajo la disolución de reacción con 200 ml de DCM. Se lavó el extracto de DCM dos veces con 100 ml de agua cada vez y se secaron los extractos de DCM combinados sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de  
10 secar, se obtuvieron 14 g de 5-metoxi-2-nitropropiofenona en forma de un líquido viscoso marrón y se llevó como tal a la siguiente etapa. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,20 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,7 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OMe), 6,70 (d, J= 2Hz, 1H, 6 Ar-H), 6,98 (dd, 1H, 4-ArH), 8,15 (d, J= 7 Hz, 1H, 3Ar- H).

**Ejemplo 5:**

15 Preparación de 5-hidroxi-2-nitropropiofenona

- [0035]** Se mezclaron 1,5 kg de 5-metoxi-2-nitropropiofenona en 12 l de DMF con 1,5 kg de cloruro de litio y se calentó a reflujo durante 5 horas. Se retiró el disolvente a vacío y se añadieron a la disolución restante 40 l de HCl al  
20 5%. Se extrajo la disolución de reacción con 20 l de acetato de etilo cada vez. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con 20 l de salmuera y 20 l de agua cada vez. Se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 30% de acetato de etilo/n-hexano. Se combinaron las fracciones que contenían compuesto y se concentraron, dando un sólido amarillo. Se cristalizó el compuesto usando 2 l de tolueno. P.f.: 98-100°C. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,20 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,76 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6,64  
25 (d, J= 2 Hz, 1H, Ar- 6H), 6,94 (dd, 1H, Ar-4H), 8,10 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar- 3H).

**Ejemplo 6:**

Preparación de 5-etoxi-2-nitropropiofenona a partir de 5-fluoro-2-nitropropiofenona

- 30 **[0036]** Se añadieron gota a gota 2 g de hidróxido de sodio disuelto en 40 ml de etanol a 5 g de 5-fluoro-2-nitropropiofenona en 20 ml de etanol a 0 a 10°C. Se agitó la disolución de reacción a 0 a 10°C durante 2 horas y se agitó adicionalmente durante una noche a temperatura ambiente. Se acidificó la disolución de reacción a pH 4 mediante la adición de HCl conc. Se retiró el disolvente a vacío. Se extrajo la disolución de reacción con 200 ml de  
35 DCM. Se lavó el extracto de DCM dos veces con 100 ml de agua cada vez y se secaron los extractos de DCM combinados sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se obtuvieron 1,7 g de 5-etoxi-2-nitropropiofenona en forma de un sólido amarillo. P.f.: 58-61°C, RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): δ= 1,21 (t, 3H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,42 (t, 3H, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,75 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 4,15 (c, 2H, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6,7 (d, J= 2 Hz, 1H, Ar-6H), 6,96 (dd, 1H, Ar-4H), 8,27 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar-6H).

40

**Ejemplo 7:**

Preparación de 5-hidroxi-2-nitropropiofenona a partir de 5-etoxi-2-nitropropiofenona

- 45 **[0037]** Se calentaron a 95-100°C durante 72 horas 6 g de 5-etoxi-2-nitropropiofenona, 32 g de cloruro de cinc y 12 ml de HCl conc. Se vertió la disolución de reacción en 40 ml de agua enfriada con hielo y se agitó durante 1 hora. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a 0-5°C. Se extrajo la disolución de reacción con 200 ml de acetato de etilo, se lavó el extracto dos veces con 100 ml de agua cada vez y se secaron los extractos de acetato de etilo combinados sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se obtuvieron 0,6 g de 5-  
50 hidroxi-2-nitropropiofenona en forma de un sólido amarillo.

**Ejemplo 8:**

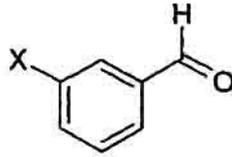
Preparación de 2-amino-5-hidroxi-2-nitropropiofenona (11)

- 55 **[0038]** Se añadieron gota a gota 240 g de 5-hidroxi-2-nitropropiofenona disuelta en 500 ml de metanol a una mezcla de 678 g de carbonato de sodio y 1,392 kg de ditionito de sodio en 6 l de agua a 0 a 10°C. Se agitó la disolución de reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se disolvieron los sólidos en 5 l de acetato de etilo. Se lavó la disolución de acetato de etilo dos veces con 1 l de agua cada vez. Se  
60 secaron las fases combinadas de acetato de etilo sobre sulfato de sodio. Se retiró el disolvente a vacío. Después de secar, se obtuvieron 165 g de 2-amino-5-hidroxi-2-nitropropiofenona en forma de un sólido amarillo pálido. P.f.: 147-149°C. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO): δ= 1,04 (t, 3H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,83 (c, 2H, CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6,58 (d, J= 7 Hz, 1H, Ar-3H), 6,78 (dd, 1H, Ar-5H), 7,11 (d, J= 2 Hz, 1H, Ar-6H), 8,55 (s, 1H, OH).

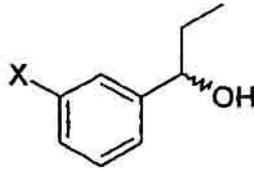
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 2-amino-5-hidroxiopropiofenona para sintetizar análogos de camptotecina, en el que a partir del compuesto (12):

5

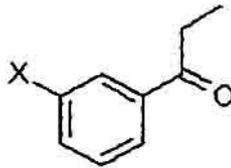


se produce el compuesto (13):



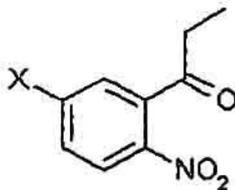
10

y a partir del compuesto (13) se produce el compuesto (14):

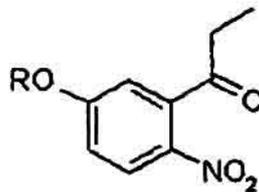


15

y a partir del compuesto (14) se produce el compuesto (15):

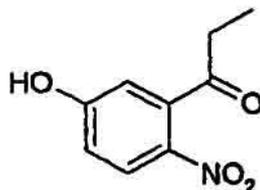


20 y a partir del compuesto (15) se produce el compuesto (16):



y a partir del compuesto (16) se produce el compuesto (17):

25



y a partir del compuesto (17) se produce el compuesto (11):



- 5 en el que X es un halógeno y R es un grupo protector que puede desprotegerse.
2. El proceso según la reivindicación 1, en el que el halógeno es fluoro y el grupo protector es un grupo metilo.
- 10 3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, en el que contiene una o más etapas seleccionadas del grupo consistente en
- (a) una etapa para obtener el compuesto (13) haciendo gotear reactivo de Grignard en el compuesto (12) en atmósfera inerte;
- 15 (b) una etapa para obtener el compuesto (14) mezclando el compuesto (13) y un agente oxidante y agitando la mezcla en un disolvente;
- (c) una etapa para obtener el compuesto (15) haciendo gotear un agente nitrante en el compuesto (14);
- 20 (d) una etapa para obtener el compuesto (16) mezclando el compuesto (15), un hidróxido metálico y un alcohol y agitando dicha mezcla;
- (e) una etapa para obtener el compuesto (17) desprotegiendo el compuesto (16);
- 25 (f) una etapa para obtener el compuesto (11) mediante reducción del compuesto (17) mezclando una base, un agente reductor y agitando la mezcla en una disolución acuosa alcohólica;
- (g) una etapa opcional para obtener el compuesto (17) mezclando el compuesto (15) y una base acuosa y agitando la mezcla.
- 30 4. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (a) el reactivo de Grignard es bromuro de etilmagnesio.
- 35 5. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (b) el agente oxidante es reactivo de Jones o dióxido de manganeso activo o TEMPO-hipoclorito de sodio.
6. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (c) el agente nitrante es ácido nítrico fumante o una mezcla nitrante de ácido nítrico y ácido sulfúrico.
- 40 7. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (d) el hidróxido metálico es hidróxido de sodio.
8. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (d) el alcohol es alcohol metílico o alcohol
- 45 etílico.
9. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (e), cuando el grupo protector es metilo, la desprotección se lleva a cabo usando una sal metálica en disolvente polar o usando ácido de Lewis.
- 50 10. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (e), cuando el grupo protector es etilo, la desprotección se lleva a cabo usando cloruro de cinc en un ácido.
11. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (e), cuando el grupo protector es metilo, el disolvente polar es DMF o DMSO o DMA o *N*-metilpirrolidina.
- 55 12. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (e), cuando el grupo protector es etilo, el ácido es ácido clorhídrico.

13. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (f) el agente reductor es ditionito de sodio.
14. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (f) la base es carbonato de sodio.
- 5 15. Un proceso según la reivindicación 3, en el que en la etapa (f) la disolución acuosa alcohólica es una disolución acuosa metanólica.
16. Un proceso según la reivindicación 5, en el que el agente oxidante es reactivo de Jones.
- 10 17. Un proceso según la reivindicación 6, en el que el agente nitrante es ácido nítrico fumante.
18. Un proceso según la reivindicación 9, en el que la sal metálica es cloruro de litio.
19. Un proceso según la reivindicación 11, en el que el disolvente es DMF.
- 15 20. 5-Fluoro-2-nitropropiofenona.
21. 5-Metoxi-2-nitropropiofenona.
- 20 22. 5-Etoxi-2-nitropropiofenona.