

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 573**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2006 E 06708892 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 1928883**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de irinotecan**

30 Prioridad:

**08.02.2005 US 650523 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.01.2014**

73 Titular/es:

**FERMION OY (100.0%)  
KOIVU-MANKKAAN TIE 6 A  
FI-02200 ESPOO, FI**

72 Inventor/es:

**LAITINEN, ILPO y  
NIKANDER, HANNELE**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 437 573 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).

## DESCRIPCION

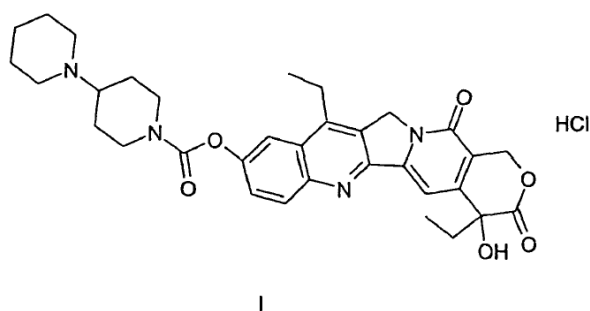
Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de irinotecan

Campo de la invención

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Antecedentes de la invención

10 El hidrocloreto de irinotecan, hidrocloreto de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato o hidrocloreto de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carboniloxicamptotecina (CPT-11), que tiene la fórmula I



es un análogo de camptotecina e inhibidor de topoisomerasa I. Su forma de trihidrato ha sido aprobada en 1996 en los Estados Unidos para el tratamiento de cáncer de colon, pero también es de interés para el tratamiento de otros cánceres, tales como cánceres de pulmón, estómago y páncreas.

15 El irinotecan se prepara normalmente de forma semisintética a partir de camptotecina natural, que se extrae de un árbol chino, *Camptotheca acuminata*. La Patente US No. 4.604.463 describe varios derivados de camptotecina, incluyendo irinotecan, sus sales farmacéuticamente aceptables y su preparación a partir de camptotecina natural. La Patente US No. 6.121.451 describe compuestos intermedios y un procedimiento para la síntesis de derivados de camptotecina, por ejemplo, hidrocloreto de irinotecan, incluyendo, una vía de síntesis al material de partida, 7-etil-10-  
20 hidroxí camptotecina.

Sawada et al., Chem. Pharm. Bull. 39(6), 1446-1454 (1991) describen la preparación de hidrocloreto de irinotecan trihidratado a partir de camptotecina natural en cinco etapas y un rendimiento global del 20% aproximadamente. Un procedimiento similar se describe también en US 6.723.729. La WO 03/074527 describe una nueva forma polimórfica anhidra de hidrocloreto de irinotecan y su preparación. Esta forma polimórfica tiene, según se dice,  
25 propiedades de solubilidad mejoradas en comparación con el trihidrato conocido.

La entidad solicitante ha encontrado ahora de manera sorprendente que se puede producir irinotecan en alto rendimiento y alta pureza a partir de 7-etil-10-hidroxí camptotecina y cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo o su hidrocloreto, en el caso de que se elimine el exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo después de la reacción y se aísle el producto por cristalización.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención está dirigida a un nuevo método para la preparación de irinotecan de alta pureza. Esto se puede conseguir eliminando el exceso del otro reactivo, cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo, que puede ser empleado como un hidrocloreto, después de haber reaccionado con 7-etil-10-hidroxí camptotecina, y cristalización del producto final en un disolvente adecuado. La eliminación del exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo se puede efectuar por adición de una amina adecuada.  
35

La camptotecina natural, así como irinotecan comercialmente disponible, se conoce por tener la configuración S en la posición 20. Se pueden preparar derivados sintéticos como compuestos racémicos o sustancias enantioméricas puras, que, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen en la invención. La resolución se puede efectuar después de la síntesis, durante la síntesis, o se pueden emplear enantiómeros deseados como compuestos de partida.  
40

Un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de irinotecan trihidratado comprende las etapas de: a) reaccionar 7-etil-10-hidroxi camptotecina con cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo, b) eliminar el exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo después de la reacción, c) añadir ácido clorhídrico para preparar hidrocloreto de irinotecan, d) cristalizar hidrocloreto de irinotecan, e) aislar hidrocloreto de irinotecan cristalino y f) transformar el hidrocloreto de irinotecan a hidrocloreto de irinotecan trihidratado por cristalización en un disolvente adecuado.

El otro material de partida, 7-etil-10-hidroxi camptotecina puede ser natural o con preferencia se prepara sintéticamente, por ejemplo, como se describe en US 6.121.451 la cual se incorpora aquí solo con fines de referencia. El cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo o su hidrocloreto se puede preparar, por ejemplo, como se describe en EP 976733.

La reacción se efectúa en un sistema disolvente adecuado que comprende piridina y otro disolvente para disolver cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo. Este otro disolvente puede ser, por ejemplo, un hidrocarburo clorado, por ejemplo se puede utilizar cloruro de metileno. Si se emplea hidrocloreto de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo, este se libera primeramente a una base utilizando una base amínica adecuada, por ejemplo trietilamina.

El exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo se elimina añadiendo un reactivo adecuado, con el cual reacciona para formar productos de reacción fácilmente separables. Estos son, por ejemplo, compuestos que permanecen en el licor madre en el cual se cristalizará el hidrocloreto de irinotecan. Se pueden emplear aminas primarias y secundarias como reactivos y con preferencia se emplea 4-piperidino piperidina. La separación del exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo disminuye la formación de productos secundarios adicionales, los cuales son difíciles de separar en fases posteriores. El reactivo se emplea en una cantidad de 0,1 a 0,5 equivalentes molares con respecto a 7-etil-10-hidroxi camptotecina, con preferencia de 0,25 a 0,35 equivalentes.

El hidrocloreto de irinotecan en bruto se cristaliza en un disolvente de cristalización adecuado que puede ser seleccionado entre alcoholes, nitrilos y sus mezclas con agua. Por ejemplo, se pueden emplear acetonitrilo, etanol o butanol o sus mezclas con agua. Antes de la adición del disolvente de cristalización se separa por destilación la mayor parte del disolvente de reacción. El producto cristalino resultante tiene una pureza, medida por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) área % del pico principal) de al menos 99,8%, incluso 99,9%, sin etapas de purificación adicionales del tipo de purificación cromatográfica que han sido utilizadas en procedimientos del estado de la técnica.

En publicaciones anteriores el hidrocloreto de irinotecan trihidratado se prepara a partir de base de irinotecan y ácido clorhídrico por cristalización en agua o en su mezcla con acetonitrilo. El producto ha sido secado en vacío y mantenido posteriormente en una cámara de humedad para obtener el trihidrato.

El hidrocloreto de irinotecan preparado de acuerdo con la presente invención puede ser cristalizado como trihidrato en agua o en su mezcla con etanol. La adición de etanol al disolvente de cristalización mejora el perfil de disolución y se pueden emplear temperaturas más bajas. El alcohol se puede usar en el disolvente de cristalización en una cantidad de hasta aproximadamente 40% (v/v), por ejemplo se puede utilizar una relación de agua:alcohol de 3:1 a 2:1.

El hidrocloreto de irinotecan se disuelve en el disolvente o mezcla de disolventes seleccionados y se calienta casi hasta el punto de ebullición y se filtra. La solución filtrada se enfría preferentemente de manera controlada a una temperatura adecuada en donde se añaden opcionalmente cristales de nucleación. La adición de cristales de nucleación puede tener lugar a 65° C aproximadamente. A continuación se sigue con el enfriamiento hasta que se consigue la temperatura de 20° C aproximadamente; incluso se pueden emplear temperaturas más bajas. La distribución del tamaño de los cristales puede ser controlada regulando la velocidad de enfriamiento. Se obtienen cristales más grandes si el enfriamiento desde 65° C a 50° C aproximadamente se efectúa lentamente en un tiempo de 5 a 20 horas y desde aquí hasta 20° C aproximadamente también en un tiempo de 5 a 20 horas aproximadamente. El tiempo de enfriamiento total puede ser de 10 a 40 horas aproximadamente, por ejemplo se puede emplear un tiempo de enfriamiento total de 15 a 20 horas. Si el enfriamiento desde la temperatura de ebullición a la temperatura ambiente se efectúa rápidamente, en 2 a 3 horas aproximadamente, los cristales formados son muy pequeños, incluso más pequeños de 20 µm, pero utilizando el perfil de enfriamiento descrito, se obtienen cristales más grandes, que son fáciles de filtrar, con una longitud media de 50 µm a 200 µm aproximadamente. Los cristales de trihidrato formados se aíslan y se lavan y luego se secan para separar el exceso de agua. En función de la pureza de los materiales de partida, la pureza HPLC del producto final es incluso de 99,9% o mayor.

## EJEMPLOS

**Ejemplo 1.** Hidrocloreto de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato

5 En un recipiente de reacción se cargaron 7-etil-10-hidroxi camptotecina y piridina (60 ml). Se añadió, a 30-40° C, una solución de hidrocloreto de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1-carbonilo (3,44 g) y trietilamina (4,8 ml) en 75 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 30-40° C. Se añadió 4-piperidino piperidina (0,58 g) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Se separaron por destilación cloruro de metileno y piridina hasta que el volumen del residuo fue de 25 ml aproximadamente. Se añadió acetonitrilo (100 ml) y la mezcla se calentó a 60° C aproximadamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 15 ml de ácido clorhídrico acuoso al 5%. La mezcla se agitó durante 20 horas aproximadamente a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0±5. El producto cristalino se filtró y se lavó con una mezcla de acetonitrilo:agua 10:1 (10 ml) y acetonitrilo (10 ml). El producto se secó bajo presión reducida. El rendimiento fue de 6,4 g (90%).

10 **Ejemplo 2.** Hidrocloreto de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato trihidratado

15 En un recipiente de reacción se cargaron hidrocloreto de Hidrocloreto de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato (6,83 g), 36 ml de agua y 18 ml de etanol. La mezcla se calentó a reflujo y la solución se filtró a 70° C aproximadamente. La solución se enfrió a temperatura ambiente en 3 horas aproximadamente añadiendo cristales de nucleación a 65° C. La mezcla se agitó durante 20 horas aproximadamente a temperatura ambiente y se enfrió a 0±5° C. El producto cristalino se filtró y se lavó con agua (10 ml). El producto se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente hasta que el contenido en agua fue de 8,0% (3 H<sub>2</sub>O). El rendimiento fue de 6,37 g (82% a partir de 7-etil-10-hidroxi camptotecina). La pureza HPLC fue de 99,9%. La longitud media de partícula fue de <20µm según análisis microscópico.

20 **Ejemplo 3.** Hidrocloreto de (S)-4,11-dietil-3,4,12,14-tetrahidro-4-hidroxi-3,14-dioxo-1H-pirano[3',4':6,7]-indolizino[1,2-b]quinolin-9-il[1,4'-bipiperidina]-1'-carboxilato trihidratado

25 Se cargaron irinotecan HCl (4,8 g), agua (30 ml), etanol (10 ml) y HCl al 5% (0,3 ml). La mezcla se calentó a 75-80° C y se agitó hasta su total disolución. La solución se enfrió a 65° C y se añadieron cristales de nucleación. La solución se enfrió en 10 horas a 50° C y en 10 horas a 20° C. El compuesto cristalino se filtró y se lavó con agua (16 ml). El producto se secó bajo presión normal a temperatura ambiente. El rendimiento en irinotecan HCL 3H<sub>2</sub>O fue de 4,6 g (87%). La pureza HPLC fue de 99,9%. Basado en análisis por rayos X e IR el producto consiste en la forma b como se definió en EO 03/074527. La longitud media de los cristales fue de 50 µm-200 µm según análisis microscópico.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de irinotecan que comprende:
  - (a) reaccionar 7-etil-10-hidroxi camptotecina con cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1-carbonilo;
- 5 (b) eliminar el exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo después de la reacción por adición de amina primaria o secundaria;
- (c) añadir ácido clorhídrico para preparar hidrocloreto de irinotecan; y
- (d) cristalizar hidrocloreto de irinotecan.
2. Procedimiento para la preparación de hidrocloreto de irinotecan trihidratado que comprende:
  - 10 (a) reaccionar 7-etil-10-hidroxi camptotecina con cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo;
  - (b) eliminar el exceso de cloruro de [1,4']-bipiperidinil-1'-carbonilo después de la reacción por adición de amina primaria o secundaria;
  - (c) añadir ácido clorhídrico para preparar hidrocloreto de irinotecan;
  - (d) cristalizar hidrocloreto de irinotecan;
  - 15 (e) aislar hidrocloreto de irinotecan cristalino; y
  - (f) transformar el hidrocloreto de irinotecan a hidrocloreto de irinotecan trihidratado por cristalización en un disolvente adecuado.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde dicha amina añadida en la etapa (b) es 4-piperidino piperidina.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde el disolvente usado en la etapa (f) es una mezcla de agua y metanol.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en donde la relación de agua a etanol es de 2:1 a 3:1.
6. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde el disolvente en la etapa (f) es agua.
7. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de hidrocloreto de irinotecan trihidratado con una longitud media de partículas de 50 µm a 200 µm aproximadamente que comprende:
  - 25 llevar a cabo el procedimiento de la reivindicación 1 y
  - transformar hidrocloreto de irinotecan al trihidrato por cristalización en una mezcla de agua/alcohol mediante enfriamiento desde el punto de ebullición a 20° C aproximadamente, en 10 a 40 horas aproximadamente.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el enfriamiento se efectúa en al menos dos etapas.
- 30 9. Procedimiento según la reivindicación 2, 4, 5, 7 u 8 para la preparación de hidrocloreto de irinotecan trihidratado que tiene una pureza, medida por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de al menos 99,9%.