

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 771**

51 Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2014 PCT/EP2014/075369**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014 E 14802435 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 3030567**

54 Título: **Método para la síntesis de irinotecán**

30 Prioridad:

03.12.2013 EP 13195464

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

27.03.2017

73 Titular/es:

**SYNBIAS PHARMA AG (100.0%)
Pestalozzistrasse 2
8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**ZABUDKIN, ALEXANDER y
MATVIENKO, VIKTOR**

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 606 771 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

Método para la síntesis de irinotecán

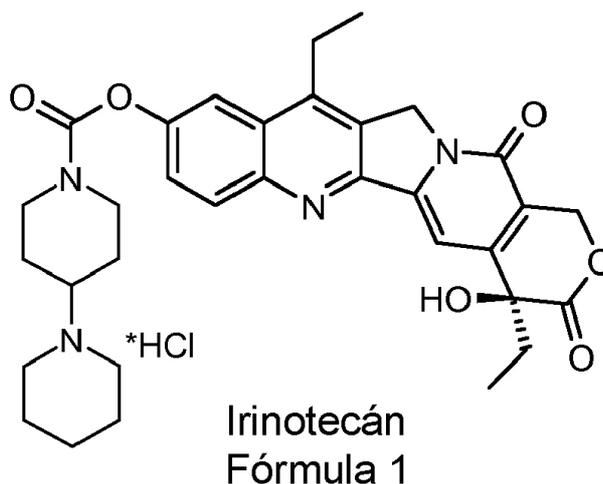
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilcamptotecina, también denominada irinotecán.

10 **Antecedentes de la invención**

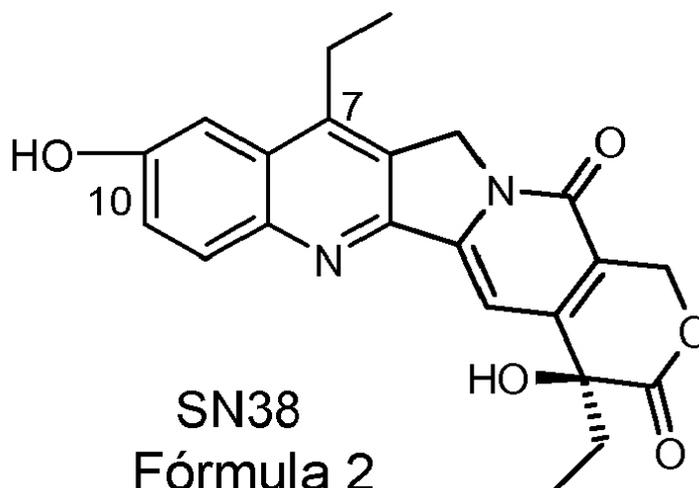
La camptotecina es un alcaloide de quinolina citotóxico que inhibe la enzima topoisomerasa I. La camptotecina se aísla de manera natural a partir de la corteza y el tallo de *Camptotheca acuminata* (también denominado "árbol de la felicidad") y se usa como tratamiento del cáncer en la medicina tradicional china. La camptotecina muestra una actividad anticancerígena notable en ensayos clínicos preliminares pero también baja solubilidad y efectos secundarios adversos considerables. Debido a estas desventajas, se han desarrollado diversos derivados semisintéticos con el fin de aumentar los beneficios clínicos. Mientras tanto, dos de estos derivados semisintéticos se han aprobado para su uso en quimioterapia, concretamente topotecán e irinotecán (revisados, por ejemplo, en Ulukan, H. y Swaan P.W. (2002). *Drugs* 62, 2039-2057).

7-Etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina, es decir, irinotecán, tiene una estructura química según la fórmula 1.



25 Los métodos disponibles actualmente para la síntesis de irinotecán comprenden la preparación de 7-etil-10-hidroxicamptotecina como producto intermedio, al que se une 4-(1-piperidino)-1-piperidino en la posición 10.

30 7-etil-10-hidroxicamptotecina también se denomina frecuentemente compuesto "SN 38" que tiene una estructura química según la fórmula 2. SN38 es el "componente" terapéuticamente activo de irinotecán que presenta actividad citostática. Sin embargo, por otro lado, SN38 se caracteriza por una baja solubilidad en agua y la mayoría de los demás disolventes que interfiere significativamente con la aplicabilidad de esquemas de síntesis conocidos con respecto al rendimiento global y la pureza del producto de reacción final.



Con el fin de preparar SN38, hay varios modos de unir los respectivos grupos 7-etilo y 10-hidroxilo a camptotecina que se usa como material de partida.

5

Una primera ruta de síntesis que se ilustra esquemáticamente en la figura 1 comprende la introducción de un grupo hidroxilo en la posición 10 de camptotecina por medio de una hidrogenación catalítica, seguido por oxidación del compuesto intermedio 1,2,6,7-tetrahidro-camptotecina por medio de derivados de yodobenceno, dando como resultado, por tanto, la producción de 10-hidroxycamptotecina. Posteriormente, se etila la posición 7 de camptotecina con aldehído propiónico en presencia de peróxido de hidrógeno u otros peróxidos y sulfato ferroso (es decir, sulfato de hierro (II)), es decir, por medio de química de Fenton clásica (Fenton, H.J.H. (1894) J. Chem. Soc. Trans. 65, 899-911).

10

15

20

Una segunda ruta de síntesis que se ilustra esquemáticamente en la figura 2 comprende la etilación de la posición 7 de camptotecina con aldehído propiónico en presencia de peróxido de hidrógeno u otros peróxidos y sulfato ferroso (Fenton, H.J.H. (1894) citado anteriormente), seguido por la introducción de un radical hidroxilo en la posición 10 mediante una hidrogenación catalítica de 7-etilcamptotecina, dando como resultado, por tanto, 7-etil-1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina, y oxidación posterior por medio de, por ejemplo, yodosobenceno, peryodato de sodio o peroxodisulfato de potasio. El rendimiento global del producto de reacción deseado SN38 es de aproximadamente el 60% y la pureza es de aproximadamente el 90%, respectivamente. Esta ruta de reacción se describe adicionalmente entre otros en la patente europea 0 137 145 B1; la patente estadounidense 7.151.179 B2; la patente estadounidense 7.544.801 B2 y la solicitud de patente CN 102718772 A.

25

Alternativamente, el grupo hidroxilo en la posición 10 de camptotecina también puede introducirse fotoquímicamente. Este esquema implica la oxidación de 7-etil-camptotecina que se preparó empleando la reacción de Fenton mencionada anteriormente con el fin de obtener 1-N-óxido-7-etil-camptotecina, seguido por irradiación con luz ultravioleta. Esta ruta de reacción se describe adicionalmente entre otros en la patente estadounidense 4.473.692 y la patente estadounidense 4.545.880.

30

Aún otra ruta de síntesis se describe en la publicación de patente internacional WO 2005/019223. Esta ruta implica una reacción de condensación de 7-etil-10-hidroxycamptotecina con clorhidrato de 1-clorocarbonil-4-piperidinopiperidino en acetonitrilo en presencia de 4-dimetilaminopiridina.

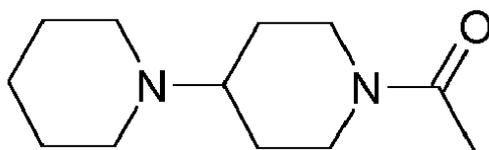
35

Sin embargo, en todos los métodos anteriores, los rendimientos están solamente a aproximadamente el 60-65% (en comparación con la cantidad de material de partida). Además, la síntesis se ve dificultada significativamente por la baja solubilidad de los compuestos de reacción. Con el fin de superar este último problema, se propuso añadir ácido acético o ácido trifluoroacético como codisolvente (Wu, D. (1998) Cascade Radical Cyclization: Application in the Development of New Anticancer Drug of Camptotecin Family and Development of new Synthetic Method. Master Thesis, Universidad de Hawái). Esta modificación mejoró las condiciones de reacción pero no dio como resultado un aumento significativo del rendimiento global.

40

Para la síntesis posterior de irinotecán, se modifica SN 38 en la posición 10 (es decir, el grupo hidroxilo) con un sustituyente [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo según la fórmula 3 por medio de cloroformiato o cloruro de urea en presencia de una base orgánica fuerte, tal como trietilamina, 4-dimetilaminopiridina o etildiisopropilamina).

45



[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo

Fórmula 3

5 Sin embargo, el rendimiento global de estos esquemas de reacción todavía es comparablemente bajo. Además, productos intermedios de reacción son productos secundarios comunes, reduciendo, por tanto, la pureza del producto de reacción deseado irinotecán.

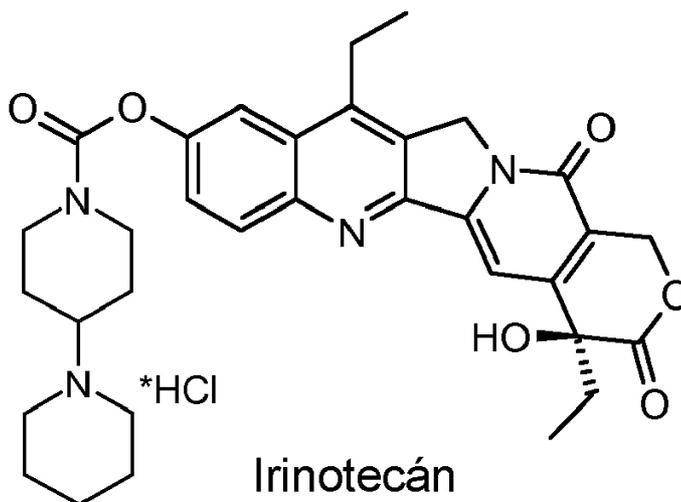
10 Por tanto, existe la necesidad de métodos mejorados para la síntesis de irinotecán que superen las limitaciones a las que se hizo referencia anteriormente. En particular, existe un requisito de una ruta de síntesis que permita una producción eficiente de irinotecán con alta pureza.

10

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método de este tipo.

Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere a un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina que tiene la estructura según la fórmula 1, comprendiendo el método:

Irinotecán
Fórmula 1

20 (a) preparar 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina; y

(b) etilar selectivamente el compuesto de la etapa (a) en la posición 7, dando como resultado, por tanto, la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina.

25 En una realización específica, se usa 10-hidroxycamptotecina como material de partida en la etapa (a).

Preferiblemente, cuando se usa 10-hidroxycamptotecina como material de partida, la etapa (a) se realiza en acetonitrilo en presencia de carbonatos anhidros de metales alcalinos o de una base orgánica fuerte. De manera particularmente preferible, los carbonatos anhidros de metales alcalinos se seleccionan del grupo que consiste en Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 y Cs_2CO_3 ; y la base orgánica fuerte es trietilamina.

30

En otra realización preferida, la etapa (a) se realiza a una temperatura en el intervalo de entre 20°C y 80°C , de manera particularmente preferible a 60°C .

35 En una realización preferida particular, la etapa (b) se realiza en presencia de sulfato ferroso, peróxido de hidrógeno y aldehído propiónico.

En una realización preferida particular, la etapa (b) está precedida por una reacción de esterificación en la posición C9.

- 5 La presente invención se refiere además al uso de 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina como producto intermedio en un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina tal como se describe en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

10 Figura 1: Representación esquemática de una ruta de síntesis establecida para la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina que usa camptotecina como material de partida y 10-hidroxycamptotecina como producto intermedio.

15 Figura 2: Representación esquemática de una ruta de síntesis establecida alternativa para la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina que usa camptotecina como material de partida y 7-etilcamptotecina como producto intermedio.

20 Figura 3: Representación esquemática de la ruta de síntesis según la materia reivindicada en el presente documento que usa 10-hidroxycamptotecina como material de partida y 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina como producto intermedio.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se refiere al hallazgo inesperado de que puede producirse 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilcamptotecina (es decir, irinotecán) con un rendimiento global alto de más del 90% y prácticamente sin subproductos contaminantes. La ruta de síntesis se caracteriza por el uso de 10-hidroxycamptotecina como material de partida y 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina (es decir, 7-des-etil-irinotecán) como producto intermedio para realizar la etilación selectiva en la posición 7, interfiriendo, por tanto, con la producción respectiva de 11-etil-irinotecán y 7-etil-10-hidroxycamptotecina como subproductos adversos.

30 La presente invención se describirá en lo siguiente con respecto a realizaciones particulares y en referencia a determinados dibujos, pero debe entenderse que la invención no se limita a los mismos sino solamente por las reivindicaciones adjuntas. Los dibujos descritos son solamente esquemáticos y han de considerarse no limitativos.

35 Cuando se usa el término “que comprende” en la presente descripción y reivindicaciones, no excluye otros elementos o etapas. Para los fines de la presente invención, el término “que consiste en” se considera que es una realización preferida del término “que comprende”. Si a continuación en el presente documento se define que un grupo comprende al menos un determinado número de realizaciones, esto también ha de entenderse que da a conocer un grupo, que preferiblemente consiste únicamente en estas realizaciones.

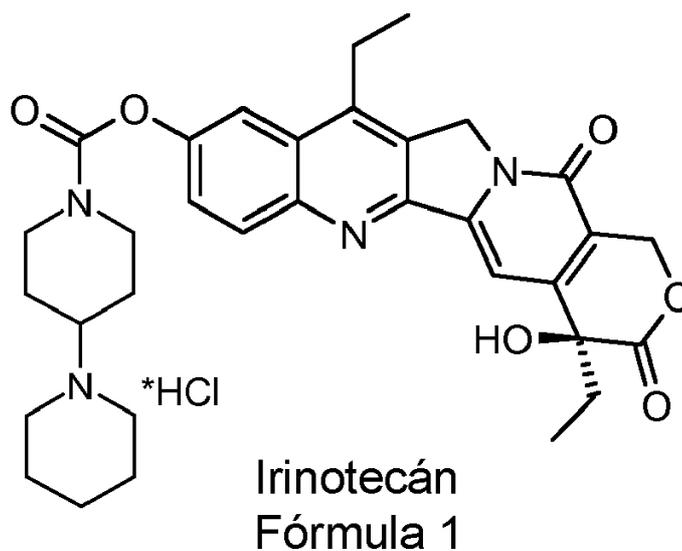
40 Cuando se usa un artículo indefinido o definido para hacer referencia a un nombre en singular, por ejemplo, “un”, “una” o “el/la”, esto incluye el plural de ese nombre a menos que se establezca específicamente lo contrario.

45 En caso de que se indiquen valores numéricos en el contexto de la presente invención, el experto en la técnica entenderá que el efecto técnico de la característica en cuestión se garantiza dentro de un intervalo de precisión, que normalmente abarca una desviación del valor numérico dado de $\pm 10\%$ y preferiblemente de $\pm 5\%$.

50 Además, se usan los términos primero, segundo, tercero, (a), (b), (c), y similares en la descripción y en las reivindicaciones, para distinguir entre elementos similares y no necesariamente para describir un orden secuencial o cronológico. Debe entenderse que los términos así usados son intercambiables en circunstancias apropiadas y que las realizaciones de la invención descritas en el presente documento pueden funcionar en otras secuencias distintas de las descritas o ilustradas en el presente documento.

55 Se proporcionarán definiciones adicionales de términos en lo siguiente en el contexto en el que se usan los términos. Los siguientes términos o definiciones se proporcionan exclusivamente para ayudar a entender la invención. No debe interpretarse que estas definiciones tengan un alcance menor al entendido por un experto habitual en la técnica.

60 En un aspecto, la presente invención se refiere a un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina que tiene la estructura según la fórmula 1, comprendiendo el método:



(a) preparar 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina; y

5 (b) etilar selectivamente el compuesto de la etapa (a) en la posición 7, dando como resultado, por tanto, la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina.

El esquema de reacción global del método de la presente invención se ilustra esquemáticamente en la figura 3.

10 En una primera etapa, el método de la presente invención comprende la preparación de 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina, es decir, 7-des-etil-irinotecán.

En una realización específica, se usa 10-hidroxycamptotecina como material de partida para la preparación de 7-des-etil-irinotecán. La 10-hidroxycamptotecina es un producto intermedio o subproducto en varios otros esquemas de síntesis, por ejemplo, en la ruta ilustrada en la figura 1 y, por tanto, fácilmente disponible. Sin embargo, también es posible el uso de otros materiales de partida, por ejemplo, el empleo de camptotecina.

Posteriormente, se une un sustituyente [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo al grupo hidroxilo en la posición 10 de 10-hidroxycamptotecina con el fin de obtener 7-des-etil-irinotecán.

20 En una realización preferida, esta etapa de reacción (es decir, cuando se usa 10-hidroxycamptotecina como material de partida) se realiza en acetonitrilo en presencia de carbonatos anhidros de metales alcalinos o de una base orgánica fuerte. Puede emplearse cualquier carbonato anhidro de metales alcalinos o cualquier base orgánica fuerte tal como trietilamina, 4-dimetil-aminopiridina o etil-diisopropilamina. De manera particularmente preferible, los carbonatos anhidros de metales alcalinos se seleccionan del grupo que consiste en Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 y Cs_2CO_3 ; y la base orgánica fuerte es trietilamina.

En otra realización preferida, la unión del sustituyente [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo se realiza a una temperatura en el intervalo de entre 20°C y 80°C, de manera particularmente preferible a una temperatura de reacción de 60°C.

La unión de unión del sustituyente [4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonilo es una etapa característica del método de la presente invención con respecto a una mejora de la selectividad para la etilación que solamente se produce en la posición 7.

35 La presencia del grupo carboxi-piperidino-piperidina voluminoso en 7-des-etil-irinotecán interfiere con o incluso bloquea completamente una etilación no deseada en la posición 11 (también denominado frecuentemente "efecto conocido de posición orto"), dando como resultado el subproducto no deseado 11-etil-irinotecán que se produce en cantidades significativas en las rutas de síntesis para obtener irinotecán que se establecen en la técnica que, a su vez, requiere la implementación de etapas de reacción adicionales con el fin de retirar el subproducto.

También se ha encontrado que 7-des-etil-irinotecán tiene una solubilidad significativamente mejor en comparación con camptotecina y 10-hidroxycamptotecina, respectivamente, lo que da como resultado una reducción en el volumen de reacción requerido para realizar la etapa de etilación. Finalmente, el grupo carboxi-piperidino-piperidina neutraliza la funcionalidad del grupo 10-hidroxilo como una trampa para radicales que, a su vez, interferirían con la etilación posterior en la posición 7.

En una segunda etapa, el método de la presente invención comprende la etilación selectiva de 7-des-etil-irinotecán en la posición 7, dando como resultado, por tanto, la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina, es decir, irinotecán.

5 En una realización preferida particular, la reacción de etilación se realiza en presencia de sulfato ferroso, peróxido de hidrógeno y aldehído propiónico, es decir, a través de química de Fenton clásica (Fenton, H.J.H. (1894) J. Chem. Soc. Trans. 65, 899-911) que está bien establecida en la técnica.

10 En una realización preferida particular adicional, la reacción de etilación va precedida por una reacción de esterificación en la posición C9 con el fin de interferir estéricamente con una etilación en la posición 11.

15 El método de la presente invención da como resultado un aumento en el rendimiento global de irinotecán de hasta el 90-92% (en comparación con el material de partida) así como una selectividad significativamente mejorada de la reacción de etilación, dando como resultado, por tanto, la ausencia virtual del subproducto no deseado 11-etil-irinotecán que es muy difícil de separar con el fin de aumentar la pureza de la preparación de irinotecán.

20 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina como producto intermedio en un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina tal como se describe en el presente documento.

La invención se describe adicionalmente mediante las figuras y los siguientes ejemplos, que son solamente con el fin de ilustrar realizaciones específicas de esta invención.

25 Ejemplos

Ejemplo 1

30 Se disuelven 20 g de 10-hidroxycamptotecina en 100 ml de acetonitrilo, antes de añadir 30 g de K₂CO₃ anhidro. Posteriormente, se añade una disolución de 17,6 g de clorhidrato de 1-clorocarbonil-4-piperidino-piperidina a 300 ml de acetonitrilo con agitación. Se continúa la agitación durante aproximadamente 6 horas a 60°C.

35 Se evapora el acetonitrilo y se disuelve el residuo seco en 200 ml de diclorometano. Se enjuaga la fase orgánica con 4 x 100 ml de agua destilada con el fin de retirar impurezas no orgánicas y se evapora el disolvente. Se añaden 400 ml de H₂SO₄ al 40% al residuo seco a 20°C. Tras la disolución, se añaden 10,5 g de FeSO₄ x 7 H₂O, se enfría hasta -10°C y se mezcla con 10 ml de aldehído propiónico.

40 Se enfría la disolución resultante de H₂O₂ y aldehído propiónico hasta 0°C (se enfrían 75 ml de agua destilada hasta 0°C y se añaden 3,3 ml de H₂O₂ al 32% y 5 ml de aldehído propiónico) y se incuba de manera fluida suave durante 150 min. Se diluye el producto de reacción (es decir, irinotecán) con agua hasta un volumen de 3 l y se transfiere a la purificación cromatográfica (resina adsorbente Diaion).

Ejemplo 2

45 Se disuelven 20 g de 10-hidroxycamptotecina en 300 ml de acetonitrilo. Se añaden 20 ml de trietilamina junto con 17,6 g de clorhidrato de 1-clorocarbonil-4-piperidinopiperidino. Se continúa la agitación durante aproximadamente 2 horas a 60°C.

50 Se evapora la masa de reacción hasta sequedad. Se añaden 300 ml de H₂O y se evapora de nuevo. Se añade una disolución acuosa de ácido sulfúrico (400 ml de H₂SO₄ al 40%) al residuo seco. Después, se añaden 10,5 g de FeSO₄*7 H₂O a 20°C, se enfría hasta -10°C antes de que se añada aldehído propiónico (10 ml).

55 Se enfría la disolución resultante de H₂O₂ y aldehído propiónico hasta 0°C (se enfrían 75 ml de agua destilada hasta 0°C y se añaden 3,3 ml de H₂O₂ al 32% y 5 ml de aldehído propiónico) y se incuba de manera fluida suave durante 150 min. Se diluye el producto de reacción (es decir, irinotecán) con agua hasta un volumen de 3 l y se transfiere a la purificación cromatográfica (resina adsorbente Diaion).

Ejemplo 3

60 Se diluyen 20 g de irinotecán en una disolución acuosa de ácido sulfúrico (400 ml de H₂SO₄ al 40%). Se añade FeSO₄ x 7H₂O (10,5 g) a 20°C y se enfría la disolución hasta -10°C C antes de que se añada aldehído propiónico (10 ml). Se enfría la disolución resultante de H₂O₂ y aldehído propiónico hasta 0°C (se enfrían 75 ml de agua destilada hasta 0°C y se añaden 3,3 ml de H₂O₂ al 32% y 5 ml de aldehído propiónico) y se incuba de manera fluida suave durante 150 min. No se detecta 11-etilirinotecán durante el análisis del producto de reacción por medio de HPLC.

65

Ejemplo 4

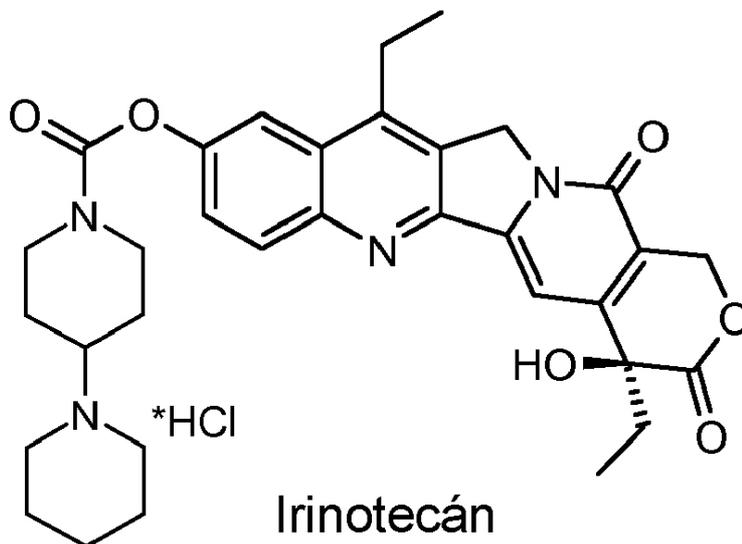
5 Cuando se compara el método de la presente invención tal como se ilustra en la figura 3 con dos métodos para la síntesis de irinotecán que se establecen en la técnica (ilustrados en la figura 1 y la figura 2, respectivamente) con respecto a los números y tipos de productos de reacción no deseados, se hace inmediatamente evidente que el método de la presente invención proporciona resultados superiores. En la siguiente tabla se resumen los hallazgos.

Nombre del compuesto	Función en el procedimiento según		
	FIGURA 1	FIGURA 2	FIGURA 3
10-hidroxiamptotecina	producto intermedio	prácticamente ausente	material de partida
enantiómero de irinotecán	subproducto	subproducto	subproducto
7-des-etilirinotecán	subproducto	subproducto	producto intermedio
7-etil-10-hidroxiamptotecina	prácticamente ausente	producto intermedio	prácticamente ausente
11-etilirinotecán	subproducto	subproducto	prácticamente ausente
7-etil-camptotecina	prácticamente ausente	producto intermedio	prácticamente ausente
7,11-dietil-10-hidroxiamptotecina	subproducto	subproducto	prácticamente ausente
camptotecina	material de partida	material de partida	prácticamente ausente

REIVINDICACIONES

1. Método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina que tiene la estructura según la fórmula (1), comprendiendo el método:

5



(a) preparar 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina; y

10 (b) etilar selectivamente el compuesto de la etapa (a) en la posición 7, dando como resultado, por tanto, la preparación de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina.

2. Método según la reivindicación 1, en el que se usa 10-hidroxicamptotecina como material de partida en la etapa (a).

15

3. Método según la reivindicación 2, en el que la etapa (a) se realiza en acetonitrilo en presencia de carbonatos anhidros de metales alcalinos o de una base orgánica fuerte.

20

4. Método según la reivindicación 3, en el que los carbonatos anhidros de metales alcalinos se seleccionan del grupo que consiste en Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 y Cs_2CO_3 .

5. Método según la reivindicación 3, en el que la base orgánica fuerte es trietilamina.

25

6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (a) se realiza a una temperatura en el intervalo de entre 20°C y 80°C, preferiblemente a 60°C.

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa (b) se realiza en presencia de sulfato ferroso, peróxido de hidrógeno y aldehído propiónico.

30

8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (b) va precedida por una reacción de esterificación en la posición C9.

35

9. Uso de 10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxicamptotecina como producto intermedio en un método para la síntesis de 7-etil-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carboniloxi-camptotecina según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

FIGURA 1

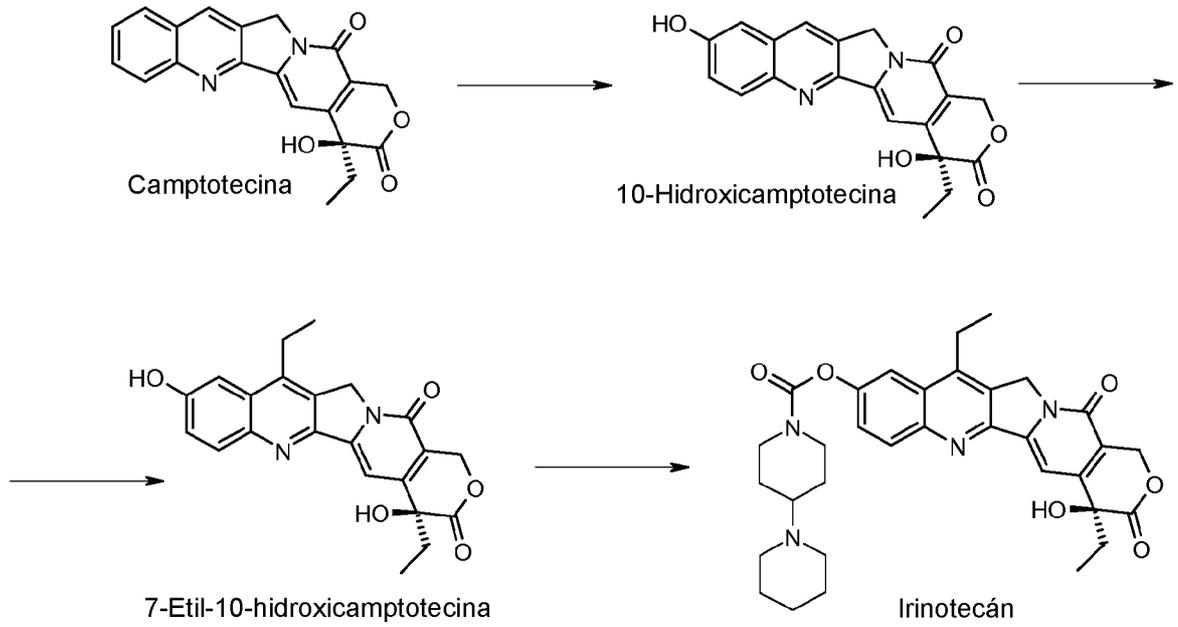


FIGURA 2

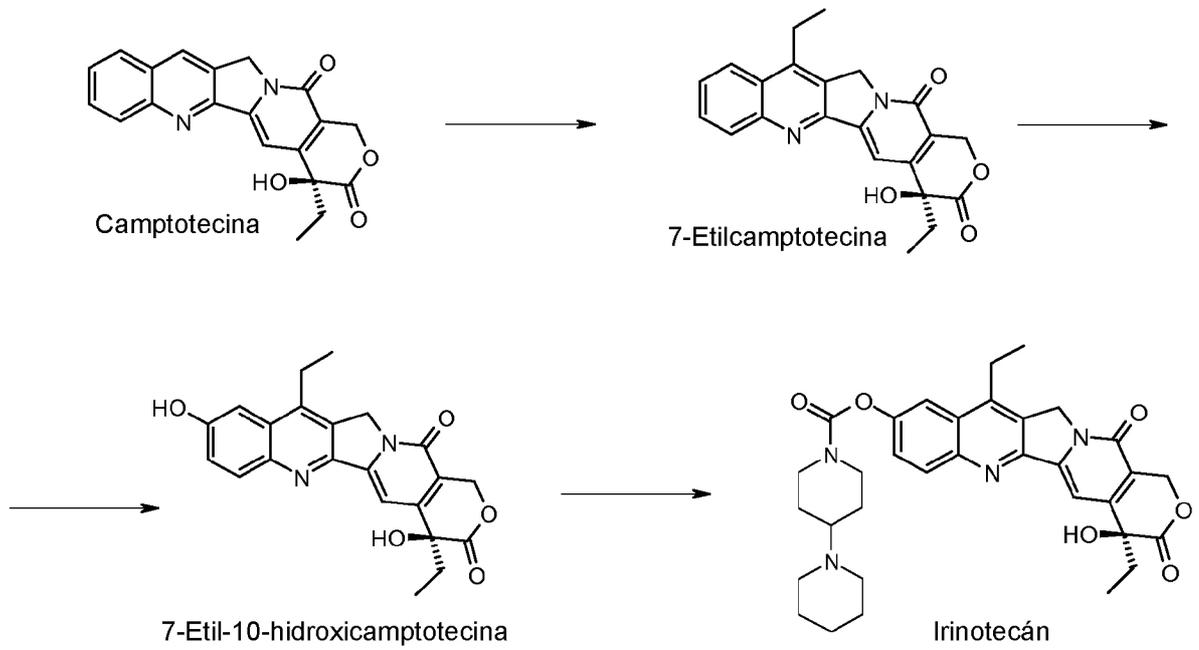


FIGURA 3

