



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 879**

51 Int. Cl.:
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02006610 .6**
86 Fecha de presentación : **27.10.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **1236728**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.09.2002**

54 Título: **Un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S y su procedimiento de preparación.**

30 Prioridad: **30.10.1996 JP 8-288074**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **TANABE SEIYAKU Co., Ltd.**
2-10, Dosho-machi 3-chome
Chuo-ku, Osaka, JP

72 Inventor/es: **Kawaguchi, Takayuki;**
Nomura, Sumihiro y
Tsujihara, Kenji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 267 879 T3

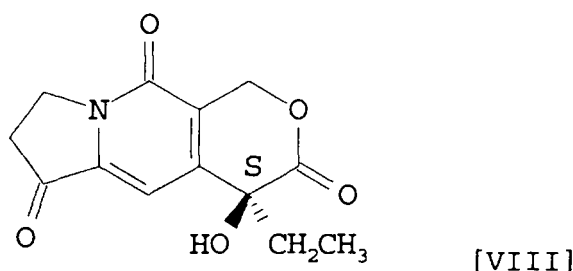
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

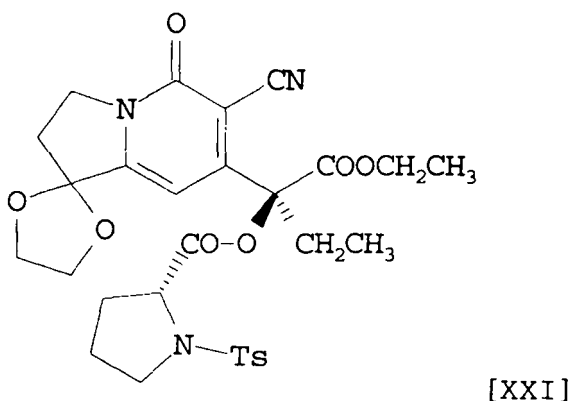
Un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S y su procedimiento de preparación.

5 Esta invención se refiere a un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S y un proceso para la preparación del mismo. Más particularmente, se refiere a un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S que es útil como un intermedio para la preparación de derivados de camptotecina que tienen actividades antitumorales y un procedimiento para preparar dicho compuesto con alto rendimiento y elevada estereoselectividad.

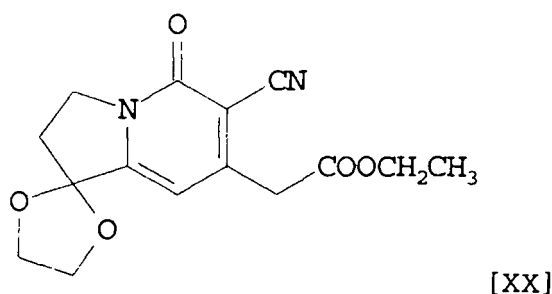
10 Existe un procedimiento conocido para la preparación de derivados de camptotecina que tienen actividades antitumorales por reacción de Friedlaender (véase EP-A-540099, EP-A-296597, JP-A-6-87746, WO 90/03169, EP-A-418099), donde se ha investigado para encontrar procedimientos de preparación de compuestos 4-hidroxipiranoindolidina tipo S de fórmula [VIII] que son importantes como intermedios:



Asimismo, se informa, por ejemplo, en EP-A-220601 que un compuesto éster de 2-[(R)-N-tosil-proliloxi]-2-indolidinilbutírico tipo S de fórmula [XXI]:



puede prepararse por bromación en la posición 2 de un compuesto éster de 2-indolidinilacético de fórmula [XX]:



65 y reacción del producto resultante con una (R)-N-tosilprolina y etilación adicional en la posición 2 del producto de reacción, y además que se preparan un derivado de camptotecina a partir de dicho compuesto vía un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [VIII].

Sin embargo, de acuerdo con este procedimiento, el compuesto éster de 2-[(R)-N-tosilproliloxi]-2-indolidinilbutírico tipo S [XXI] deseado se obtiene simplemente en una cantidad de 2,6-4,6 veces más (44-64% e.d.) que la de

ES 2 267 879 T3

un diastereómero que tiene una configuración absoluta "R" en la posición 2 el cual es simultáneamente preparado, y el compuesto tipo S se separa del mismo con, además, un rendimiento más bajo, solamente el 56%, mediante una recristalización fraccionada [véase Organic Synthetic Chemistry, vol. 49, No. 11, pp. 1013-1020, 1991].

5 Esta invención se refiere a un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S útil como intermedio para la preparación de derivados de camptotecina con alto rendimiento y elevada estereoselectividad.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento como se define en la reivindicación 1.

10 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento como se define en la reivindicación 3.

De acuerdo con un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento como se define en la reivindicación 5.

15 Un cuarto aspecto de la presente invención es un compuesto de hidroxipiranoindolidina 4-sustituido tipo S definido en la reivindicación 7.

20 Un quinto aspecto de la presente invención es un compuesto de ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetil-indolidinil) butírico tipo S definido en la reivindicación 9.

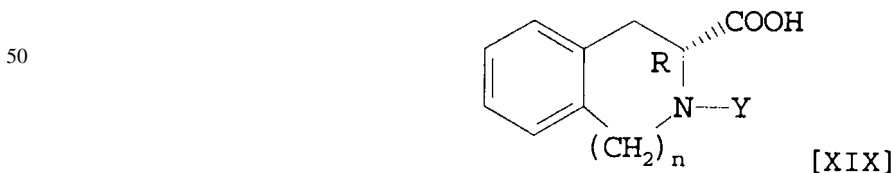
Un sexto aspecto de la presente invención es un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina tipo S definido en la reivindicación 10.

25 Un séptimo aspecto de la presente invención es un compuesto de 4-alcanoiloxipiranoindolidina tipo S definido en la reivindicación 11.

El procedimiento de esta invención es característico dado que el compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilacético [I] es estéricamente voluminoso en el resto acetal y tiene un sustituyente estéricamente voluminoso que contiene un anillo heterocíclico fusionado ópticamente activo que contiene nitrógeno en la posición 2 del mismo y de aquí que se etile con alto rendimiento y elevada estereoselectividad en la posición 2, y con ello se obtenga el compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S [II] con elevada selectividad tal como 9 veces o más alto (80% d.e. o más) que el diastereómero con una configuración absoluta "R" en la posición 2. Particularmente, cuando el grupo "Y" en el sustituyente R^o en el compuesto [I] es un grupo 4-nitrofenilsulfonilo o un grupo 4-bifenilsulfonilo, el compuesto deseado se obtiene con una estereoselectividad mucho más alta de 20 veces (90% d.e.) o 15,2 veces (88% d.e.) mas alta, respectivamente y con un rendimiento mucho más elevado del 75% ó 76%, respectivamente.

El compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno tipo R [IV] en esta invención significa un compuesto que tiene un grupo carboxilo unido a un anillo heterocíclico fusionado que contiene nitrógeno (el átomo de nitrógeno contenido en dicho compuesto está protegido), y el átomo de carbono unido con el grupo carboxilo tiene una configuración absoluta "R", y el anillo heterocíclico fusionado que contiene nitrógeno incluye un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno fusionado con benceno, por ejemplo, un anillo tetrahydroisoquinolina, un anillo de tetrahydroquinolina, un anillo de dihydroquinolina, o un anillo de indolina.

45 Ejemplo adecuado del compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno que tiene una configuración absoluta "R" es un compuesto de fórmula [XIX]:



donde n es 0 ó 1, e Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo aquilsulfonilo inferior.

60 El compuesto [XIX] anterior donde n es 1 significa un ácido N-sustituido-1,2,3,4-tetrahydro-3-ilquinolinacarboxílico, y el compuesto [XIX] donde n es 0 significa un ácido N-sustituido-2-indolinacarboxílico. El sustituyente "Y" sobre el átomo de nitrógeno del compuesto anterior [XIX] incluye un grupo fenilsulfonilo, naftilsulfonilo o bifenilsulfonilo (que puede opcionalmente estar sustituido por un miembro seleccionado entre un grupo nitro, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un átomo de halógeno, o un grupo tienilo), o un grupo aquilsulfonilo inferior, por ejemplo, un grupo fenilsulfonilo, un grupo tosilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo, un grupo 4-nitrofenilsulfonilo, un grupo 4-clorofenilsulfonilo, un grupo 4-metoxifenilsulfonilo, un grupo 4-ciclohexilfenilsulfonilo, un grupo 4-(3-tienil)fenilsulfonilo, un grupo 2-naftilsulfonilo, un grupo 4-bifenilsulfonilo, un grupo metilsulfonilo, y un grupo etilsulfonilo.

ES 2 267 879 T3

Entre lo anterior, son compuestos preferidos un compuesto [XIX] donde el sustituyente "Y" sobre el átomo de nitrógeno es un grupo tosilo, un grupo 2-naftilsulfonilo, un grupo 2,4,6-trimetilfenilsulfonilo, un grupo 4-bifenililsulfonilo, o un grupo 4-nitrofenilsulfonilo y n es 1, y un compuesto [XIX] donde el sustituyente "Y" sobre el átomo de nitrógeno es un grupo tosilo y n es 0. Particularmente son compuestos preferidos un compuesto [XIX] donde el sustituyente "Y" sobre el átomo de nitrógeno es un grupo 4-bifenililsulfonilo o un grupo 4-nitrofenilsulfonilo y n es 1.

Los R¹ y R² son un grupo alquilo inferior, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo isobutilo; X es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo, yodo. El E incluye cualquier resto de éster convencional, por ejemplo grupos alquilo inferior tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, o un grupo isobutilo. Entre ellos, son grupos preferibles siendo R¹ y R² un grupo metilo, siendo X un átomo de cloro o un átomo de bromo, y siendo E un grupo metilo o un grupo etilo.

La reacción del compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético [III] y el compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R [IV] o una sal del mismo se lleva a cabo en un disolvente adecuado.

La sal del compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R [IV] incluye una sal de metal alcalino (por ejemplo sal de potasio, sal de sodio), una sal de metal alcalino térreo (por ejemplo sal de magnesio, sal de calcio).

La reacción del compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético [III] y el compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R [IV] o una sal del mismo es llevada a cabo preferiblemente en presencia o ausencia de un captador de ácido. Ejemplos adecuados del captador de ácido son bases inorgánicas, tales como un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio), un amiduro de metal alcalino (por ejemplo amiduro de litio, amiduro de sodio, amiduro de potasio), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio), y bases orgánicas, tales como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio), un alquilamiduro de metal alcalino (por ejemplo diisopropilamiduro de litio), una trialkilamina (por ejemplo trietilamina, trimetilamina), una N,N-dialquilanilina (por ejemplo N,N-dimetilanilina), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno.

El disolvente usado en la reacción incluye cualquier disolvente convencional que no afecte a la reacción, y ejemplos adecuados son un disolvente tipo amida (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), un disolvente éter (por ejemplo tetrahidrofurano, éter dimetílico, dioxano). La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura de 20 a 100°C, preferiblemente de 50 a 70°C.

La etilación en 2 posterior del compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilacético [I] se lleva a cabo en un disolvente adecuado en presencia de un captador de ácido.

El agente etilante es preferiblemente un haluro de etilo (por ejemplo yoduro de etilo, bromuro de etilo), más preferiblemente yoduro de etilo. El captador de ácido es el mismo agente que se menciona anteriormente para la reacción del compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético [III] y el compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R [IV] o una sal del mismo, y particularmente el agente preferible es hidruro de sodio.

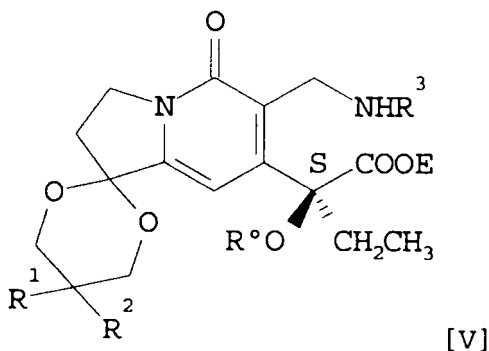
El disolvente usado en la reacción incluye cualquier disolvente convencional que no afecte a la reacción, y ejemplos adecuados son un disolvente tipo amida (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), un disolvente sulfóxido (por ejemplo dimetilsulfóxido), un disolvente éter (por ejemplo tetrahidrofurano, dioxano, éter dimetílico), un disolvente hidrocarbonado aromático (por ejemplo tolueno, xileno, benceno, clorobenceno), o una mezcla de los mismos, y el disolvente preferido particularmente es una mezcla de dimetilacetamida y tolueno. La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura de -10 a 50°C, particularmente preferible a temperatura ambiente.

El compuesto [II] deseado en forma bruta así obtenido puede fácilmente purificarse por recristalización para dar un compuesto [II] altamente purificado.

El compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S [II] así obtenido se somete a una reducción catalítica para reducir el grupo ciano del mismo y entonces se somete a alcanoilación para dar un compuesto éster de 2-sustituido hidroxi-2-(6-sustituido aminometilindolidinil)butírico de tipo S de fórmula [V]:

5

10



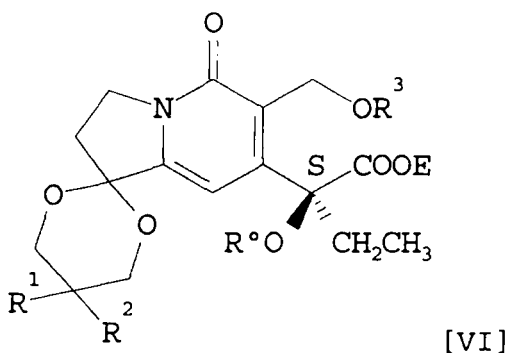
15

donde R es un grupo alcanoilo inferior, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, y el producto resultante se somete a reacción de nitrosación y transposición para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolizinil)butírico de tipo S de fórmula [VI]:

20

25

30



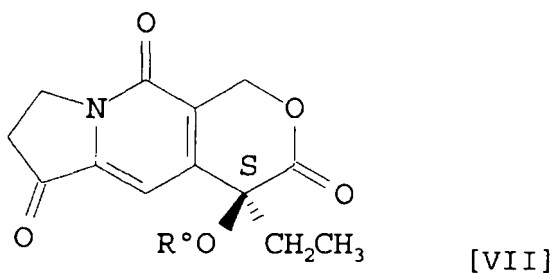
35

donde los símbolos son como se definieron anteriormente. El compuesto [VI] se somete entonces a una reacción de ciclación intramolecular, y después de esto o al mismo tiempo que la reacción de ciclación, el grupo acetal del mismo se convierte en un grupo cetona para dar un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolizina tipo S de fórmula [VII]:

40

45

50



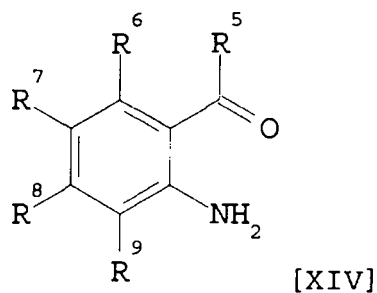
donde el símbolo es como se definió anteriormente.

55

El compuesto anterior [VII] se somete a reacción de Friedlaender junto con un compuesto de o-acilanilina de fórmula [XIV]:

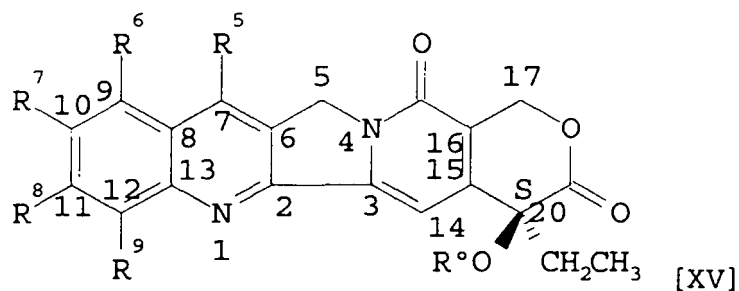
60

65



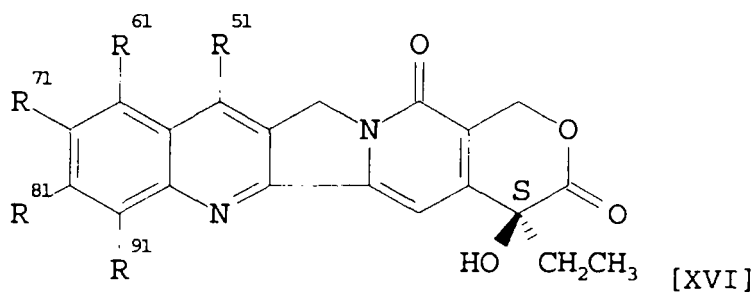
ES 2 267 879 T3

donde los grupos $R^5 - R^9$ son cada uno un átomo de hidrógeno o un sustituyente estando opcionalmente sustituido, de forma convencional para dar un compuesto de camptotecina que tiene un sustituyente sobre el grupo 20-hidroxi de fórmula [XV]:



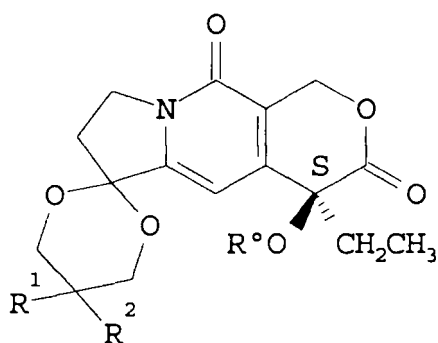
donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

20 y el compuesto [XV] se somete a eliminación del grupo R^0 y además, cuando los grupos $R^5 - R^9$ están protegidos, someter a eliminación del grupo protector, y además opcionalmente convertir en una sal del mismo para dar un compuesto de camptotecina de fórmula [XVI]:



donde los grupos $R^{51} - R^{91}$ son cada uno un átomo de hidrógeno o un sustituyente desprotegido, o una sal del mismo.

40 También, se asume que en la reacción de ciclación intramolecular anterior del compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [VI], se produce un compuesto de la siguiente fórmula:



55 donde los símbolos son como se definieron anteriormente.

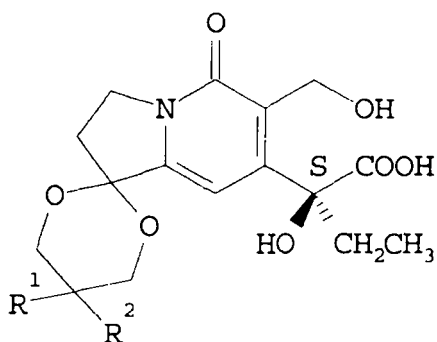
El compuesto de camptotecina [XVI] o una sal del mismo también puede prepararse por un procedimiento que comprenda las siguientes etapas:

60 (a-1) someter al compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina tipo S [VII] a eliminación del grupo R^0 , o

(a-2) someter al compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico de tipo S [VI] a una hidrólisis del éster para dar un compuesto de ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolidinil)butírico tipo S de fórmula [IX]:

5

10



[IX]

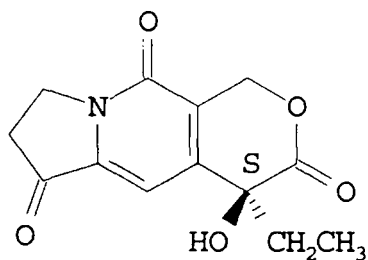
15

donde los símbolos son como se definieron anteriormente, someter al compuesto [IX] a una reacción de ciclación intramolecular y después o simultáneamente con la reacción de ciclación convertir el grupo acetal del mismo en un grupo cetona, y además opcionalmente convertir el producto en una sal del mismo para dar un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S de fórmula [VIII]:

20

25

30



[VIII]

35

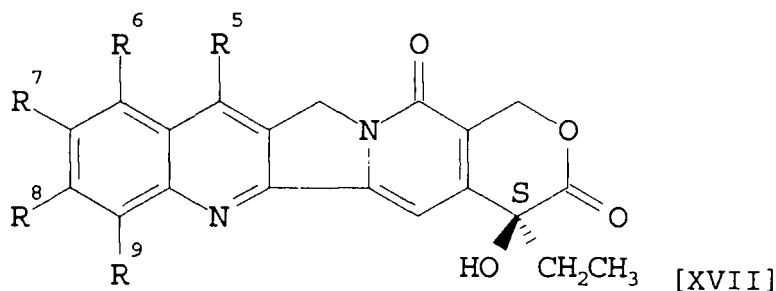
o una sal del mismo,

(b) someter al compuesto [VIII] a reacción de Friedlaender junto con un compuesto de o-acilanilina [XIV] de forma usual para dar un compuesto de camptotecina de fórmula [XVII]:

40

45

50



[XVII]

55

donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

(c) someter al compuesto [XVII] a eliminación del grupo protector de los grupos $R^5 - R^9$, cuando estos grupos contienen un grupo protector, y además

60

(d) opcionalmente convertir el producto en una sal del mismo.

Alternativamente, el compuesto de camptotecina [XVI] o una sal del mismo puede prepararse por un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

65

(i) someter al compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico de tipo S [VI] a una hidrólisis del éster para dar un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetil-indolidinil)butírico tipo S [IX] o una sal del mismo,

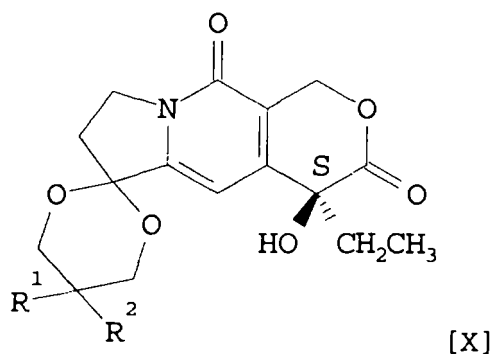
ES 2 267 879 T3

(ii) someter al compuesto [IX] a una reacción de ciclación intramolecular y además opcionalmente convertir el producto en una sal del mismo para dar un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S de fórmula [X]:

5

10

15



20

donde los símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo,

(iii) hacer reaccionar el compuesto [X] con un ácido alcanoico inferior de fórmula [XI]:

25

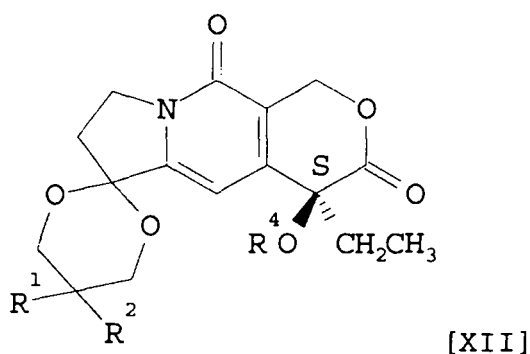


donde R^4 es un grupo alcanoilo inferior, o un derivado reactivo del mismo para dar un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina tipo S de fórmula [XII]:

30

35

40



45

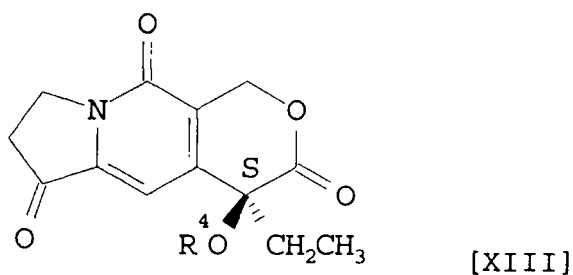
donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

50

(iv) convertir el grupo acetal de dicho compuesto [XII] en un grupo cetona para dar un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina tipo S de fórmula [XIII]:

55

60

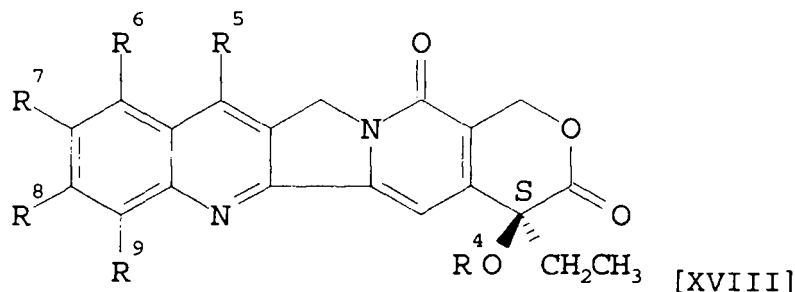


65

donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

ES 2 267 879 T3

(v) someter al compuesto [XIII] a reacción de Friedlaender junto con un compuesto de o-acilanilina [XIV] de forma usual para dar un compuesto de camptotecina que tiene un sustituyente sobre el grupo 20-hidroxi de fórmula [XVIII]:



20 donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

(vi) someter al compuesto [XVIII] a eliminación del grupo R^4 y además a eliminación del grupo protector de los grupos $R^5 - R^9$, cuando estos grupos contienen un grupo protector, y además

25 (vii) opcionalmente convertir el producto en una sal del mismo.

En los compuestos anteriores, los grupos $R^5 - R^9$ incluyen cualquier sustituyente similar a los de los derivados conocidos de camptotecina (véase por ejemplo, EP-A-540099, EP-A-296597, JP-A-6-228141, WO 90/03169, EP-A-418099) así como en los derivados de camptotecina como se describe en las Publicaciones de las Patentes Europeas Nos. 757049 y 781781, por ejemplo, los siguientes grupos:

30

(a) los dos grupos adyacentes entre los $R^5 - R^9$ se combinan para formar un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, o son ambos un átomo de hidrógeno, y uno de los restantes grupos es $-Qq-Alk_p-R^{10}$, y los otros dos de los restantes grupos son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o sin sustituir, o un átomo de halógeno,

35

(b) los dos grupos adyacentes entre los $R^5 - R^9$ se combinan para formar un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 2 a 6 átomos de carbono, y uno cualquiera de los átomos de carbono en el grupo alquileo está sustituido por un grupo de la fórmula: $-Qq-Alk_p-R^{10}$, y los restantes tres grupos de los $R^5 - R^9$ son un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido o sin sustituir, o un átomo de halógeno,

40

en las anteriores (a) y (b), uno o dos grupos metileno en el grupo alquileo puede remplazarse por $-O-$, $-S-$ o $-NH-$,

Q es $-O-$ o $-NH-$,

45 Alk es un grupo alquileo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, que puede opcionalmente estar intervenida por un átomo de oxígeno,

50 R^{10} es un grupo amino protegido, un grupo alquilamino inferior protegido, un grupo piperazino protegido, o un grupo hidroxilo protegido,

p y q son ambos 0 ó 1, o cuando p es 1, q es 0.

55 Los $R^{51} - R^{91}$ son un grupo procedente de $R^5 - R^9$ por eliminación del grupo protector, específicamente los grupos como se definieron para $R^5 - R^9$ donde el grupo R^{10} es un grupo obtenido por eliminación del grupo protector, esto es, siendo el grupo R^{10} un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo piperazino, o un grupo hidroxilo.

Combinaciones preferidas de los grupos $R^{51} - R^{91}$ son las siguientes:

60 (i) R^{71} es 3-aminopropilo, R^{51} es etilo, y R^{61} , R^{81} y R^{91} son cada uno un átomo de hidrógeno,

(ii) R^{51} es piperazinometilo, R^{61} y R^{91} son cada uno un átomo de hidrógeno, y R^{71} y R^{81} se combinan para formar etilendioxi,

65 (iii) R^{51} es aminometilo, R^{71} y R^{81} se combinan para formar etilendioxi, y R^{61} y R^{91} son cada uno un átomo de hidrógeno,

ES 2 267 879 T3

(iv) R⁵¹ es aminometilo, R⁷¹ y R⁸¹ se combinan para formar metilendioxi, y R⁶¹ y R⁹¹ son cada uno un átomo de hidrógeno,

(v) R⁶¹ es amino, y R⁵¹, R⁷¹, R⁸¹ y R⁹¹ son cada uno un átomo de hidrógeno,

(vi) R⁵¹ y R⁶¹ se combinan para formar trimetilesin sustituir con amino, R⁷¹ es metilo, R⁸¹ es un átomo de flúor, y R⁹¹ es un átomo de hidrógeno,

(vii) R⁵¹ y R⁶¹ se combinan para formar trimetileno, R⁷¹ es 3-aminopropiloxi, R⁸¹ y R⁹¹ son cada uno un átomo de hidrógeno,

(viii) R⁷¹ es 3-aminopropiloxi, y R⁵¹, R⁶¹, R⁸¹ y R⁹¹ son cada uno un átomo de hidrógeno.

La sal del compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [VIII], del compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [IX] ó del compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [X] incluye una sal de metal alcalino (por ejemplo sal de sodio, sal de litio), y la sal del compuesto camptotecina [XVI] incluye una sal con un ácido inorgánico (por ejemplo hidrocloreuro, sulfato) o una sal con un ácido orgánico (por ejemplo oxalato, tosilato).

En el proceso anterior para la preparación de un compuesto de camptotecina, la reducción y alcanoilación del compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico de tipo S [III] se llevan a cabo en un disolvente adecuado. La reducción usualmente se lleva a cabo usando un catalizador (por ejemplo níquel Raney) en atmósfera de hidrógeno desde temperatura ambiente hasta 60°C. La alcanoilación usualmente se lleva a cabo empleando un agente alcanoilante convencional (por ejemplo un ácido alcanoico inferior, un haluro alcanoico inferior, un anhídrido de ácido alcanoico inferior) desde temperatura ambiente hasta 60°C. El disolvente a usarse en estas reacciones incluye un anhídrido de ácido alcanoico inferior (por ejemplo anhídrido acético), un ácido alcanoico inferior (por ejemplo ácido acético), o una mezcla de ellos. Cuando un anhídrido de ácido alcanoico inferior, un ácido alcanoico inferior, o una mezcla de ellos se usa en la reacción de reducción, también pueden emplearse como un agente alcanoilante, y en tal caso, la reducción y la alcanoilación pueden realizarse en una sola etapa.

La nitrosación y transposición de un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido aminometil-indolidinil)butírico tipo S [V] puede realizarse por un método similar al que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, vol. 23, pp. 554-560 (1980) en un disolvente adecuado. La nitrosación se lleva a cabo en condiciones ácidas con un agente nitrosante convencional (por ejemplo nitrito de sodio, nitrito de potasio) a 0°C. El disolvente a usarse en esta reacción incluye un anhídrido de ácido alcanoico inferior (por ejemplo anhídrido acético), un ácido alcanoico inferior (por ejemplo ácido acético), o una mezcla de ellos.

La subsecuente reacción de transposición puede realizarse calentando el producto obtenido de la anterior nitrosación a una temperatura de 60 a 70°C. El disolvente a usarse en la reacción de transposición incluye un hidrocarburo halogenado (por ejemplo tetracloruro de carbono, cloroformo, cloruro de metileno), un disolvente éster (por ejemplo acetato de etilo), un disolvente hidrocarbonado no aromático (por ejemplo n-hexano), un disolvente hidrocarbonado aromático (por ejemplo tolueno).

La hidrólisis éster del compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)-butírico de tipo S [VI] puede realizarse por un método convencional para la hidrólisis éster en un disolvente adecuado en presencia de una base.

La base a usarse en la hidrólisis éster incluye bases inorgánicas, tales como un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio), un hidróxido de metal alcalino térreo (por ejemplo hidróxido de calcio), un hidróxido de amonio, un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio), bases orgánicas, tales como un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo etóxido de sodio, metóxido de sodio), un fenóxido de metal alcalino (por ejemplo fenóxido de sodio), una mono-, di- o tri-alkil inferior amina (por ejemplo metilamina, etilamina, N,N-dimetil-1,3-propanodiamina, trimetilamina, trietilamina). El disolvente incluye un disolvente alcohol (por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol), un disolvente sulfóxido (por ejemplo dimetilsulfóxido), un disolvente hidrocarburo halogenado (por ejemplo cloruro de metileno), un disolvente éter (por ejemplo tetrahidrofurano), o una mezcla del disolvente orgánico con agua. Cuando la base es un líquido, también puede usarse como disolvente. La reacción es llevada a cabo preferiblemente a una temperatura de 0 a 50°C, más preferiblemente a temperatura ambiente.

Cuando la reacción de ciclación intramolecular de un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [VI] o un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [IX] o una sal del mismo y la conversión del grupo acetal en un grupo cetona se llevan a cabo simultáneamente, pueden realizarse en una sola etapa tratando el compuesto con un ácido adecuado. El ácido incluye un ácido inorgánico (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico), un ácido orgánico (por ejemplo ácido trifluoroacético), y una mezcla de ellos con agua. El ácido también puede emplearse como disolvente.

Por otro lado, cuando se realiza primero la reacción de ciclación intramolecular de un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetil-indolidinil)butírico tipo S [VI] o un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-

ES 2 267 879 T3

hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [IX] o una sal del mismo y después se realiza la conversión del grupo acetal en un grupo cetona, las reacciones pueden realizarse tratando el compuesto con un ácido (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico) más débil que el ácido usado en la reacción en una sola etapa anterior y entonces tratar el producto resultante con el mismo ácido más fuerte como el usado en la reacción en una sola etapa anterior. Por ejemplo, cuando el compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [IX] o una sal del mismo se trata con un ácido más débil, se obtiene un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [X], que se convierte en un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [VIII] tratándolo con un ácido más fuerte.

Puede realizarse la reacción de un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [X] o una sal del mismo con un ácido alcanoico inferior [XI] o un derivado reactivo del mismo en presencia de una base.

El ácido alcanoico inferior [XI] incluye, por ejemplo, ácido acético, y el derivado reactivo del mismo incluye un anhídrido de ácido (por ejemplo anhídrido acético), un haluro de ácido (por ejemplo cloruro de acetilo), un éster activado (por ejemplo éster p-nitro-fenílico). La base incluye un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de sodio, hidruro de potasio), un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio), un hidrógeno carbonato de metal alcalino (por ejemplo hidrógeno carbonato de sodio, hidrógeno carbonato de potasio), piridina, y 4-N,N-dimetilaminopiridina. La reacción usualmente se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 50°C, preferiblemente a temperatura ambiente.

La posterior conversión del grupo acetal de un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina tipo S [XII] en un grupo cetona puede realizarse tratando el compuesto con un ácido adecuado. El ácido puede ser el mismo ácido que se usó en el caso de llevar a cabo la reacción de ciclación intramolecular de un compuesto ácido 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico tipo S [VI] o un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroxi-metilindolidinil)butírico tipo S [IX] o una sal del mismo y la conversión del grupo acetal en un grupo cetona en una sola etapa.

La reacción de un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina tipo S [VII], un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina tipo S [VIII] o una sal del mismo, o un compuesto 4-sustituido hidroxipirano-indolidina tipo S [XIII] con un compuesto de o-acilanilina [XIV] puede realizarse por la conocida reacción de Friedlaender [véase Organic Reactions, vol. 28, pp. 37-202, John Wiley & Sons, Inc., New York (1982)].

El compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina [VII] y el compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina [XIII] son más estables que el compuesto 4-hidroxipirano-indolidina tipo S [VIII] o una sal del mismo y además están menos afectados por la descomposición del compuesto de o-acilanilina [XIV] durante la reacción de Friedlaender y con ello puede reducirse la indeseable sub-producción de las impurezas contaminantes, y de aquí, que los compuestos se utilicen favorablemente en la reacción con menos cantidad de compuesto o-acilanilina [XIV], con un simple tratamiento de post-reacción tal como purificación y pueden dar los compuestos camptotecina [XVI] deseados o una sal del mismo con un rendimiento más alto.

Por otra parte, el compuesto 4-alcanoiloxipirano-indolidina [XIII] tiene un peso molecular mucho más pequeño que el del compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina [VII], y por ello, puede utilizarse en la reacción de Friedlaender en una cantidad más pequeña con un recipiente de reacción más pequeño.

La eliminación de los grupos protectores contenidos en los grupos R^5 - R^9 puede realizarse por un método convencional adecuado a los grupos protectores contenidos en ellos. Por ejemplo, cuando el grupo protector de amino es un grupo benciloxicarbonilo, puede separarse mediante reducción catalítica en presencia de paladio-carbón en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, metanol), y cuando el grupo protector de amino es un grupo terc-butoxicarbonilo, puede separarse mediante tratamiento con un ácido (por ejemplo ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético) en un disolvente adecuado (por ejemplo tetrahidrofurano, metanol, dioxano, cloruro de metileno).

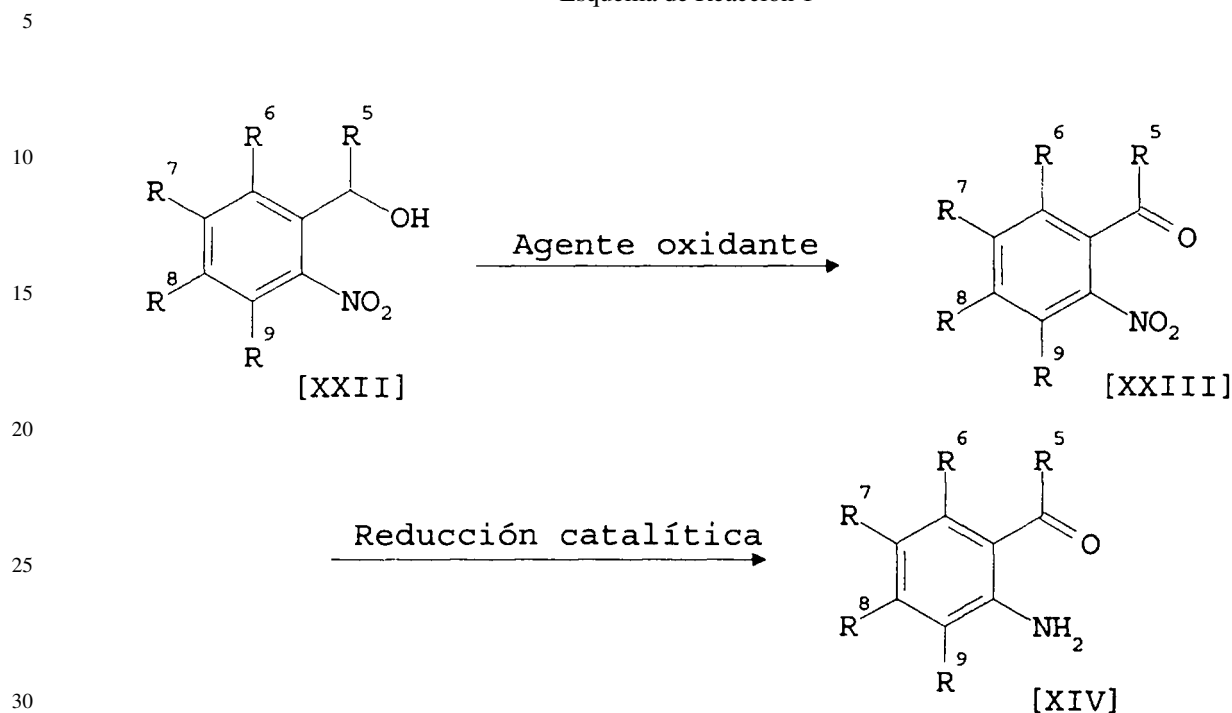
La separación del resto R^0 de un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina tipo S [VII] o de un compuesto de camptotecina que tiene un grupo 20-sustituido hidroxilo [XV] puede realizarse mediante una hidrólisis de éster convencional en presencia de una base en un disolvente adecuado. La base y disolvente son los mismos que se utilizaron en la hidrólisis de éster de un compuesto éster 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolidinil)butírico de tipo S [VI]. La reacción puede llevarse a cabo bajo enfriamiento, a temperatura ambiente, o con calentamiento.

También, la separación del grupo R^4 del compuesto de camptotecina que tiene un grupo 20-alcanoilado hidroxilo [XVIII] puede realizarse de la misma forma que en la hidrólisis éster de un 2-sustituido tipo S hidroxilo-2-(6-sustituido compuesto éster de hidroximetilindolidinil)butírico [VI] o en la separación del resto R^0 de un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina tipo S [VII] o de un compuesto de camptotecina que tiene un grupo 20-sustituido hidroxilo [XV].

ES 2 267 879 T3

El compuesto de o-acilanilina [XIV] a usarse en las anteriores reacciones de condensación puede prepararse por un procedimiento como se muestra en el siguiente esquema de reacción 1:

Esquema de Reacción 1



35 donde los símbolos son como se definieron anteriormente.

40 Esto es, un compuesto hidroxilo [XXII] se trata con un agente oxidante (por ejemplo dióxido de manganeso activado, dicromato de piridinio) para dar un compuesto cetona [XXIII], seguidamente someterlo a una reducción catalítica en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo paladio-carbón) en un disolvente adecuado para dar el compuesto de o-acilanilina deseado [XIV]. Por otra parte, cuando los grupo(s) protectores en R⁵ - R⁹ es/son separado por una reducción catalítica, se puede introducir de nuevo en el producto un grupo protector para dar un compuesto de o-acilanilina [XIV]. Además, un compuesto de o-acilanilina [XIV] donde R⁵ es un grupo alquilo inferior también puede prepararse por tratamiento de un compuesto [XXII] donde R⁵ es un grupo alqueno inferior con un agente oxidante, seguido por reducción catalítica.

45 Adicionalmente, el compuesto hidroxilo [XXII] donde los grupos R⁵ - R⁹ tienen un grupo amino protegido, un grupo alquilamino inferior protegido, un grupo piperazino protegido, o un grupo hidroxilo protegido también puede prepararse por introducción de un grupo protector en el correspondiente compuesto que tiene grupo(s) no protegido(s) mediante un método convencional.

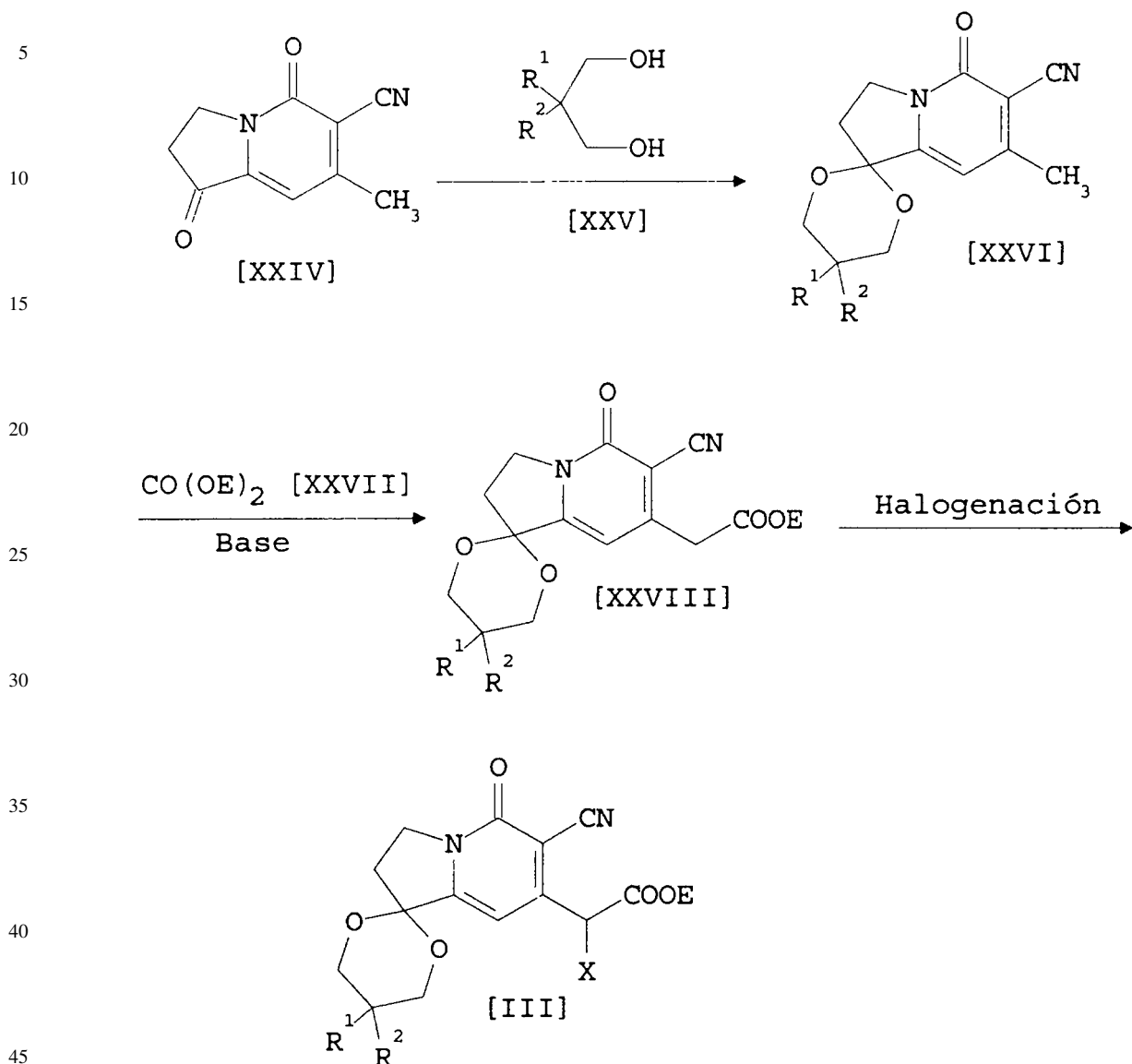
50 El compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético [III] utilizado en la presente invención es nuevo y puede prepararse por un procedimiento como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2.

55

60

65

Esquema de Reacción 2

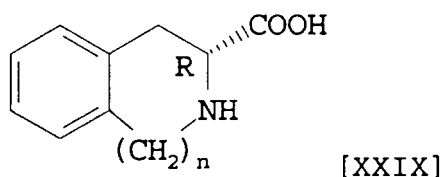


donde los símbolos son como se definieron anteriormente.

50 Esto es, se hace reaccionar un compuesto de indolidina [XXIV] con un compuesto de 1,3-propanodiol [XXV] en presencia de un ácido (por ejemplo ácido p-toluenosulfónico) o un ácido de Lewis (por ejemplo cloruro de trimetilsililo) para dar un compuesto de indolidinilmetano [XXVI], y el compuesto [XXVI] se trata con un diéster carboxílico [XXVII] en presencia de una base (por ejemplo hidruro de sodio, t-butoxido de potasio) en un disolvente adecuado (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano) para dar un compuesto éster 2-indolidinilacético [XXVIII], que es adicionalmente halogenado por un método convencional para dar el compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético [III] deseado.

Entre los compuestos ácido carboxílico heterocíclicos fusionados conteniendo nitrógeno tipo R [IV] o una sal de los mismos, el compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno [XIX] o una sal del mismo es nuevo y puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto ácido carboxílico heterociclo fusionado que contiene nitrógeno N-no-sustituído de fórmula [XXIX]:

65



donde los símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo con un ácido sulfónico de fórmula [XXX]:



donde el símbolo es como se definió anteriormente, o un derivado reactivo o sal del mismo mediante una reacción de formación de sulfonamida convencional, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno [XXIX] y un haluro (por ejemplo cloruro) de un ácido sulfónico [XXX] en presencia de una base (por ejemplo hidróxido de metal alcalino).

En la presente descripción y reivindicaciones, el término “tipo S” significa que la configuración absoluta en la posición 2 de un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilbutírico [II], un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido aminometilindolidinil)butírico [V], un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetil-indolidinil)butírico [VI] o un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolidinil)butírico [IX] o una sal del mismo, o la configuración absoluta en la posición 4 de un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina [VII], un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina [VIII] o una sal del mismo, un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina [X] o una sal del mismo, un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina [XII], o un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina [XIII]; y la configuración absoluta en la posición 2 de un compuesto éster de 2-[(R)-N-tosilproliloxi]-2-indolidinilbutírico [XXI] están todos en configuración “S”.

A lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, el término “alquilo inferior” significa un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, el término “grupo alcanoilo inferior” y “ácido alcanoico inferior” significa grupo alcanoilo de cadena lineal o de cadena ramificada y ácido alcanoico que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, respectivamente. El término “grupo alquileno” significa un grupo alquileno de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

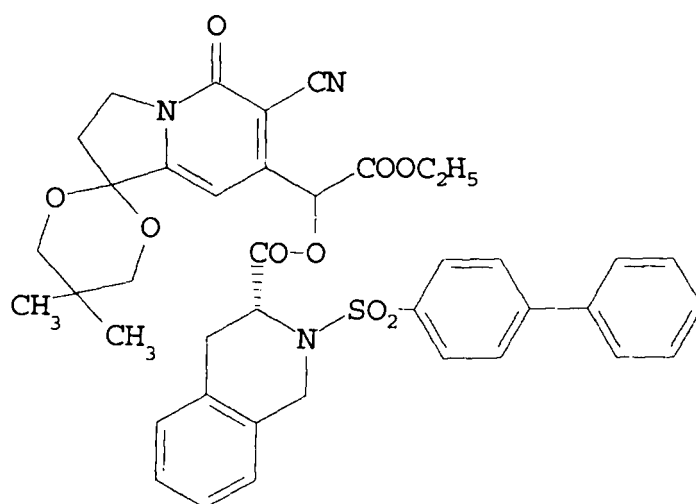
Ejemplos

Esta invención se ilustra más específicamente mediante los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia pero no deberá considerarse de modo que esté limitada a los mismos.

Ejemplo 1

(1) Una mezcla de 2-bromo-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (22,21 g), ácido (3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolina-carboxílico (24,70 g) y carbonato de potasio (5,11 g) en dimetilformamida (220 ml) se agitó a 60°C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó el extracto con una disolución salina acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : acetato de etilo = 10 : 1 → 6 : 1) para dar 2-[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (35,41 g) como polvos incoloros.

Rendimiento: 92%



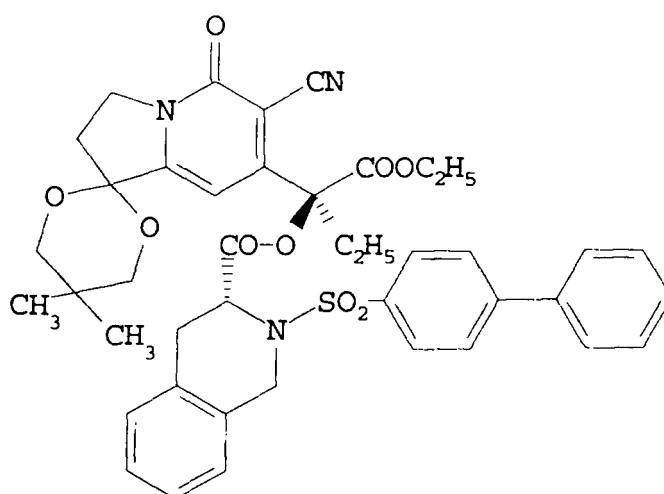
IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 738 (MH^+)

25 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,89 y 0,90 (3H, s), 1,10 y 1,15 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,33 y 1,35 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 3,95-4,22 (4H, m), 4,58 y 4,68 (1H, d, $J = 16$ Hz), 4,72 y 4,75 (1H, d, $J = 16$ Hz), 5,22 y 5,29 (1H, dd y t, $J = 3,6$ y 5 Hz), 6,01 y 6,04 (1H, s), 6,58 y 6,65 (1H, s), 7,02-7,20 (4H, m), 7,37-7,51 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,85-7,93 (2H, m)

30 (2) Se disolvió 2-[[2-cyano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (33,63 g) en dimetilacetamida-tolueno secos (1 : 1) (330 ml), y se le adicionó una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (2,21 g) (1,2 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. Se adicionó a la mezcla yoduro de etilo (36,5 ml) (10 equivalentes), y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó el extracto con una disolución acuosa de ácido cítrico y una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio-sulfato de magnesio, y a continuación se trató con carbón activo (5 g). Después de destilar el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo (35,69 g) [la diaestereoselectividad del compuesto 2S y del compuesto 2R = 15,2 : 1,0 (88% e.d.) que se calcula en base a la relación del valor de la integral de los picos a δ : 6,71 y 6,46 en el espectro de RMN] en acetona (60 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, y se le adicionó hexano (76 ml) en porciones y también se le adicionó una semilla del cristal del diastereómero deseado. Se recogieron los cristales precipitados por filtración, se lavaron con acetona-hexano (60 : 76) (aproximadamente 100 ml) para dar (2S)-2-[[2-cyano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (26,64 g) como cristales incoloros.

45 Rendimiento: 76%



ES 2 267 879 T3

p.f.: >82°C (descompone gradualmente)

$[\alpha]_D^{26}$: -43,3° (c = 1,02, cloroformo)

5 IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1755, 1660, 1615

MS (m/z): 766 (MH^+)

10 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,70 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,85 (3H, s ancho), 1,02 (3H, t, J = 7 Hz), 1,21 (3H, s ancho), 2,16-2,55 (4H, m), 3,35 (1H, dd, J = 6,5 y 16 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 3 y 16 Hz), 3,55-3,70 (4H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 3,93-4,16 (2H, m), 4,68 (1H, d, J = 16 Hz), 4,76 (1H, d, J = 16 Hz), 5,37 (1H, dd, J = 3 y 6,5 Hz), 6,71 (1H, s), 7,02-7,10 (1H, m), 7,10-7,20 (3H, m), 7,36-7,50 (3H, m), 7,54-7,59 (2H, m), 7,63-7,68 (2H, m), 7,89-7,96 (2H, m)

15 (3) Se disolvieron (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (23,71 g) y níquel Raney (W-4) (49 g) en anhídrido acético-ácido acético (460 ml-190 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a 50-60°C. Después de completarse la reacción, se filtró el catalizador, y el filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : metanol = 100 : 1 \rightarrow 70 : 1 \rightarrow 60 : 1) para dar (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-[(acetilamino)metil]-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (22,10 g) como polvos amarillo claro.

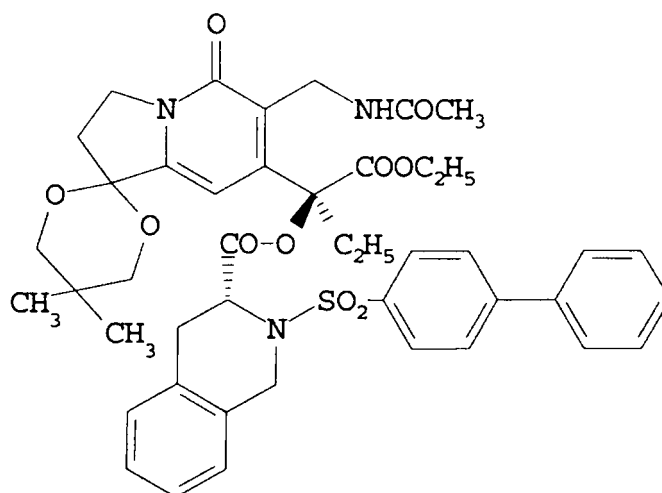
Rendimiento: 87%

25

30

35

40



45

$[\alpha]_D^{26}$: -14,9° (c = 1,01, cloroformo)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3405, 3295, 1750, 1660

MS (m/z): 812 (MH^+)

50

55

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,69 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,88 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7 Hz), 1,24 (3H, s), 1,96 (3H, s), 2,12-2,55 (4H, m), 3,31 (1H, dd, J = 6,5 y 16 Hz), 3,41 (1H, dd, J = 3 y 16 Hz), 3,59 (2H, s), 3,63 (2H, s), 3,84 (1H, dc, J = 11 y 7 Hz), 3,94-4,14 (3H, m), 4,54 (1H, dd, J = 14 y 5,5 Hz), 4,58-4,68 (1H, m), 4,63 (1H, d, J = 15 Hz), 4,71 (1H, d, J = 15 Hz), 5,25 (1H, dd, J = 3 y 6,5 Hz), 6,74 (1H, s), 7,00-7,19 (5H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,54-7,64 (4H, m), 7,83-7,89 (2H, m)

60

65

(4) Se disolvió (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-[(acetilamino)metil]-1,1-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (30,16 g) en anhídrido acético-ácido acético (450 ml-150 ml), y se le adicionó nitrito de sodio (13,18 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó en un baño de agua-hielo durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre cloroformo (1,5 litros), y se filtraron las sustancias sin disolver. El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida, y el residuo se mezcló con acetato de etilo (900 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 13 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (700 ml), y la mezcla se lavó con agua y disolución salina, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se trató con carbón activo. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se cristalizó de acetato de etilo-hexano para dar (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-acetoximetil]-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (16,77 g) como prismas incoloros.

ES 2 267 879 T3

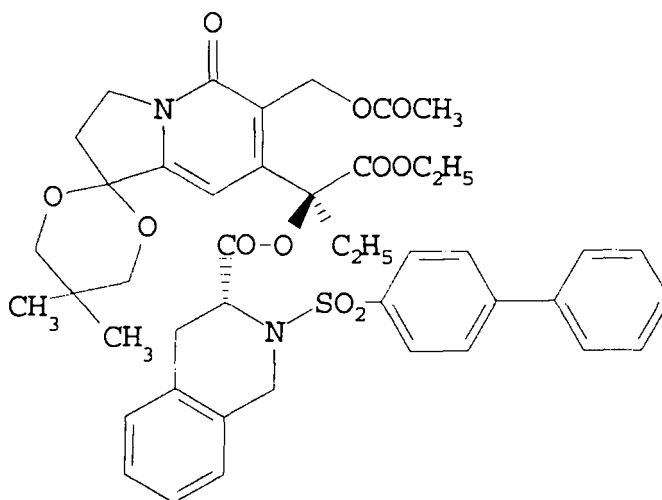
Rendimiento: 55%

5

10

15

20



25

p.f.: 145-148°C

$[\alpha]_D^{26}$: -9,6° (c = 1,0, cloroformo)

IR (Nujol, cm^{-1}): 1755, 1659, 1614

30

MS (m/z): 813 (MH^+)

35

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,54 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,88 (3H, s), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,24 (2H, similar a c, J = 7,6 Hz), 2,47 (2H, t, J = 7 Hz), 3,27 (2H, m), 3,65 (4H, m), 3,91-4,17 (4H, m), 4,64 (1H, d, J = 15,6 Hz), 4,72 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,13 (1H, dd, J = 5,3 y 3 Hz), 5,25 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,01-7,20 (4H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,65 (2H, similar a d, J = 8,6 Hz), 7,90 (2H, similar a d, J = 8,6 Hz)

40

(5) Se disolvió (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-acetoximetil-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (1,457 g) en una disolución acuosa al 80% de ácido trifluoroacético (15 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y el residuo se extrajo con cloroformo, y se lavó el extracto con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se destiló el extracto para eliminar el disolvente a presión reducida para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona (1,145 g) como espuma incolora.

45

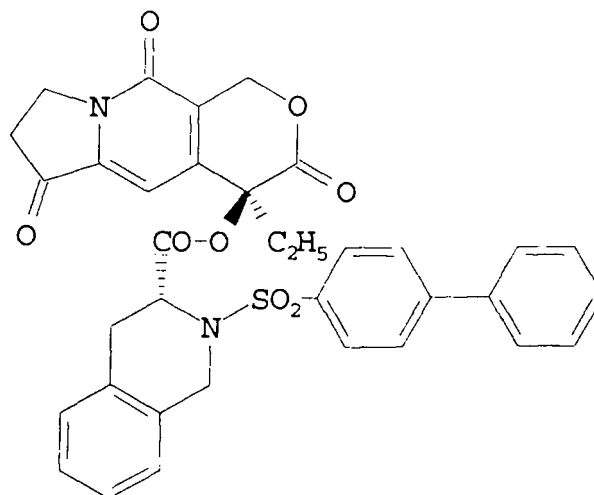
Rendimiento: 100%

50

55

60

65



ES 2 267 879 T3

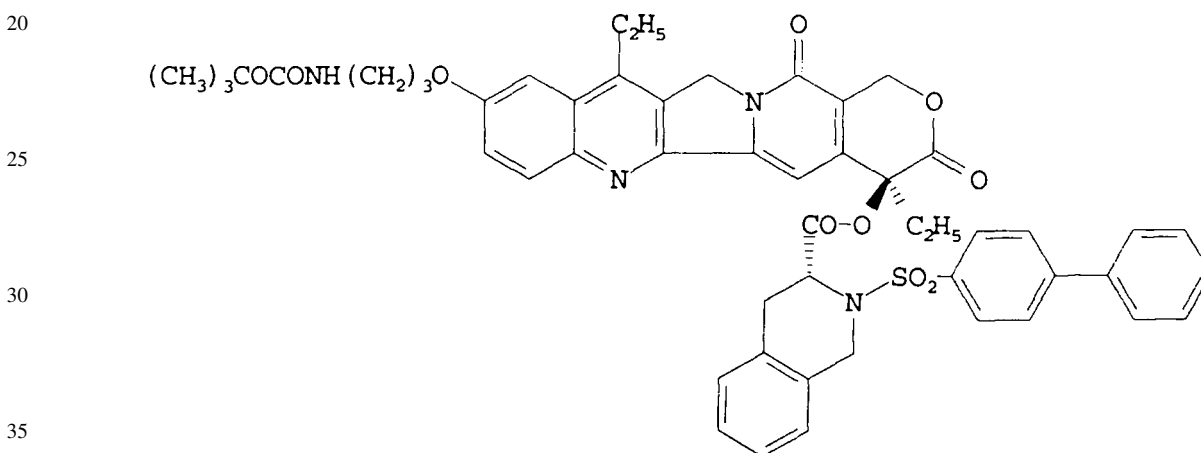
IR (Nujol, cm^{-1}): 1746, 1661

MS (m/z): 639 (MH^+)

5 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,82 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,78-2,09 (4H, m), 2,66-2,90 (2H, m), 3,23 (2H, similar a d, $J = 4,6$ Hz), 4,07-4,27 (2H, m), 4,53 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,69 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 5,01 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 5,23 (1H, d, $J = 18$ Hz), 5,49 (1H, d, $J = 17,9$ Hz), 6,58 (1H, s), 7,01-7,18 (4H, m), 7,38-7,56 (5H, m), 7,62 (2H, similar a d, $J = 8,6$ Hz), 7,89 (2H, similar a d, $J = 8,6$ Hz)

10 (6) Se disolvieron (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboni-
loxi]-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona (1,145 g) y 1-[5'-(3''(t-butoxicarbonilaminopropiloxi)-2'-amino-
fenil]propan-1-ona (867 mg) en ácido acético (15 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 47 horas. La mezcla de
15 reacción se concentró a presión reducida, y se purificó el producto bruto resultante por cromatografía en columna de
gel de sílice (eluyente; cloroformo : acetato de etilo = 2 : 1 \rightarrow 1 : 1) y entonces se recristalizó de acetato de etilo-
hexano para dar (20S)-7-etil-10-[3-(terc-butoxicarbonilamino)propiloxi]-20-O-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-
tetrahidro-3-isoquinolil]carbonil]camptotecina (1,11 g) como cristales incoloros.

Rendimiento: 67%



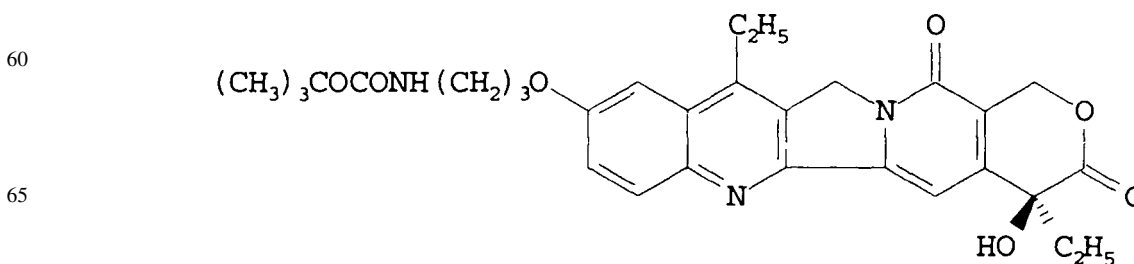
p.f.: $213-216^\circ\text{C}$

40 IR (Nujol, cm^{-1}): 3407, 1763, 1753, 1709, 1669, 1614

MS (m/z): 925 (MH^+)

45 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,86 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,46 (9H, s), 1,88-2,18 (4H, m),
2,94-3,20 (2H, m), 3,34 (2H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,42 (2H, similar a c, $J = 6,4$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,57 (1H, d, $J =$
15,4 Hz), 4,73-4,81 (1H, ancha), 4,81 (1H, d, $J = 15,4$ Hz), 4,90 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 5,09 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 5,21
(1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,51 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 6,99 (1H, s), 7,01-7,18 (4H, m), 7,22-7,29
(2H, m), 7,30-7,42 (6H, m), 7,49 (1H, dd, $J = 9,3$ y $2,7$ Hz), 7,89 (2H, similar a d, $J = 8,6$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 9,2$ Hz)

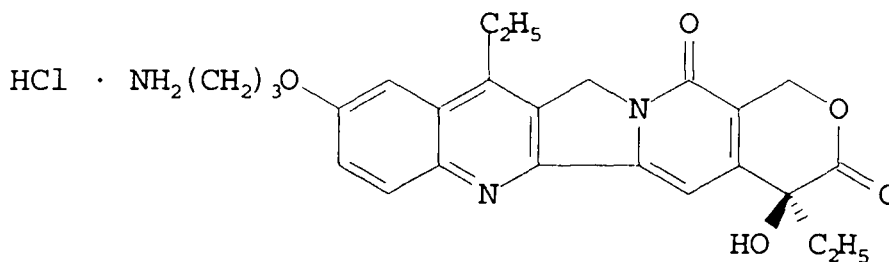
50 (7) Se disolvió (20S)-7-etil-10-[3-(terc-butoxicarbonilamino)propiloxi]-20-O-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,
4-tetrahidro-3-isoquinolil]carbonil]camptotecina (991 mg) en agua-metanol (6 ml-30 ml), y se le adicionó hidróxido
de litio monohidrato (180 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22
horas y además se agitó a 50°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se le adicionó
55 cloroformo (20 ml) y ácido acético (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla
de reacción se diluyó con cloroformo y agua, y la capa de cloroformo se lavó con agua y una disolución acuosa salina
saturada, se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se destiló a presión reducida para dar (20S)-7-etil-10-[3-(terc-
butoxi-carbonilamino)propiloxi]camptotecina.



ES 2 267 879 T3

(8) Se disolvió la (20S)-7-etil-10-[3-(terc-butoxicarbonilamino)propiloxi]camptotecina obtenida en agua-etanol (5 ml-15 ml) y se le adicionó ácido clorhídrico-etanol 6,6N (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Se evaporó a sequedad a presión reducida la mezcla de reacción y el residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se extrajo además con agua, y se combinaron las capas acuosas y se evaporaron a sequedad a presión reducida. El residuo se cristalizó de isopropanol-agua para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-(3-aminopropiloxi)camptotecina (240 mg) como agujas amarillo claro.

Rendimiento: 44% global de los anteriores (7) y (8)



p.f.: >218°C (descomposición)

$[\alpha]_D^{26}$: +9,8° (c = 1,0, agua)

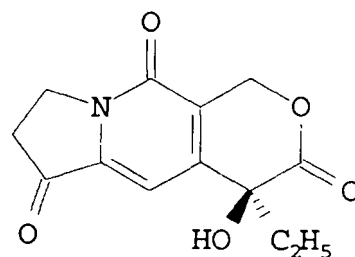
MS (m/z): 450 (M-Cl⁺)

IR (Nujol, cm⁻¹): 3450, 3370, 1745, 1660

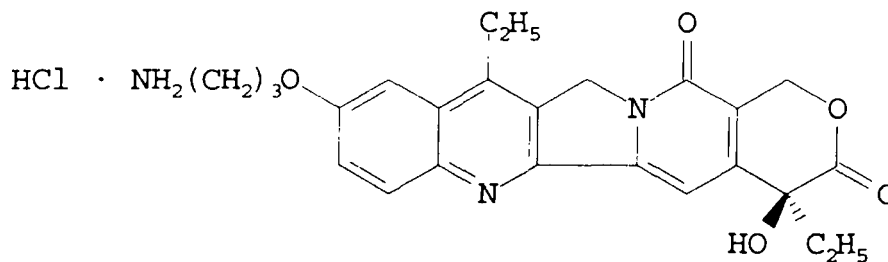
RMN (300 MHz, DMSO-d₆, δ): 0,88 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (3H, t, J = 8 Hz), 1,78-1,95 (2H, m), 2,08-2,19 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,13-3,25 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 6 Hz), 5,32 (2H, s), 5,43 (2H, s), 7,28 (1H, s), 7,50-7,56 (2H, m), 7,99 (3H, s ancho), 8,11 (1H, d, J = 10 Hz)

Ejemplo 2

(1) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-[[3(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona obtenida en el Ejemplo 1-(5) de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(7) para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona.



(2) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(6) y -(8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-[3-aminopropiloxi]camptotecina como polvo amarillo.

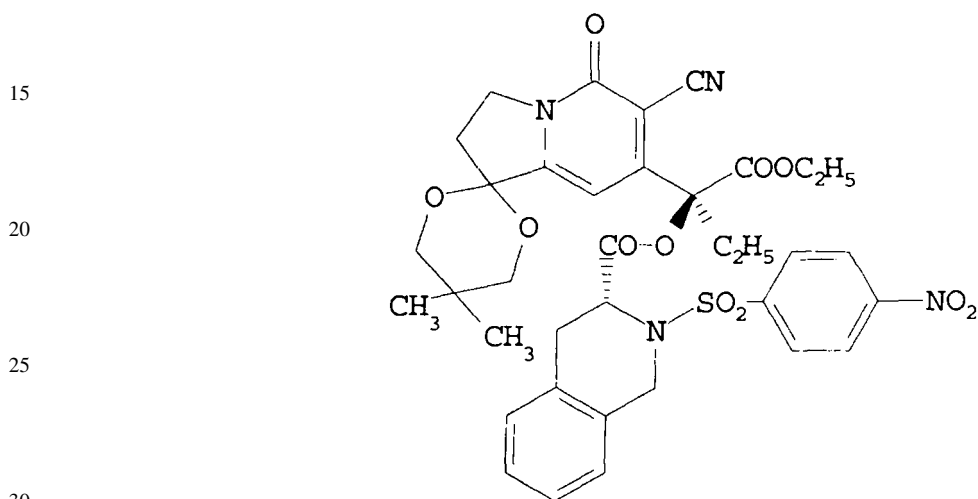


ES 2 267 879 T3

Ejemplo 3

(1) Se mezclaron 2-bromo-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (1,28 g), ácido (3R)-N-(4-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (1,63 g) y carbonato de potasio (357 mg) en dimetilformamida (15 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(1) para dar 2-[[[(3R)-N-(4-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (2,10 g) como polvos incoloros.

10 Rendimiento: 99%



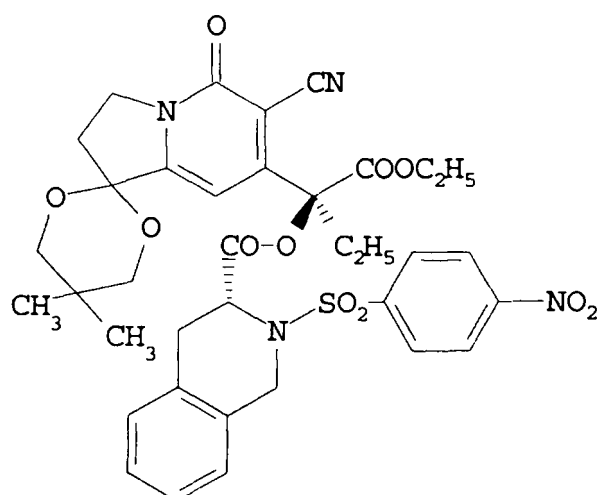
IR (Nujol, cm^{-1}): 2225, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 707 (MH^+)

35 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,89 y 0,90 (3H, s), 1,10 y 1,20 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,33 y 1,36 (3H, s), 2,54-2,63 (2H, m), 3,30-3,42 (2H, m), 3,60-3,75 (4H, m), 4,00-4,22 (4H, m), 4,50 y 4,57 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4,78 y 4,83 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,22 y 5,32 (1H, dd, $J = 3$ y 6 Hz), 5,90 y 5,95 (1H, s), 6,48 y 6,54 (1H, s), 7,00-7,23 (4H, m), 8,01 y 8,05 (2H, d, $J = 9$ Hz), 8,29 y 8,31 (2H, d, $J = 9$ Hz)

(2) Se disolvió 2-[[[(3R)-N-(4-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (25,09 g) en dimetilacetamida-tolueno secos (1 : 1) (240 ml), y la mezcla se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1-(2) empleando una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (1680 mg) (1,2 equivalentes) y yoduro de etilo (54,58 g) (10 equivalentes), y se lavó el extracto con una disolución acuosa de ácido cítrico y una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, el residuo se pulverizó en acetato de etilo-éter dietílico para dar 2-[[[(3R)-N-(4-nitrofenilsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (mezcla de diastereómeros) (22,04 g) como polvos incoloros. Se calculó la diaestereoselectividad del compuesto 2S y compuesto 2R = 20,0 : 1,0 (90% e.d.) en base a la relación del valor de la integral de los picos a δ : 6,85 y 6,41 en el espectro de RMN. Se recrystalizó el polvo incoloro de isopropanol para dar un producto puro (19,32 g) como cristales incoloros.

55 Rendimiento: 75%



p.f.: 181-182°C

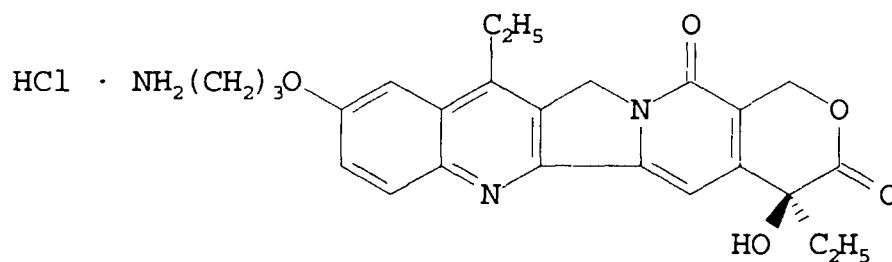
$[\alpha]_D^{26}$: -128,39° (c = 0,5, cloroformo)

IR (Nujol, cm^{-1}): 2217, 1755, 1665, 1615

MS (m/z): 735 (MH^+)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,77 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,85 (3H, s), 0,89 (3H, t, J = 7 Hz), 1,20 (3H, s), 2,13 (1H, dc, J = 7,3 y 15 Hz), 2,27 (1H, dc, J = 7,3 y 15 Hz), 2,52-2,57 (2H, m), 3,45-3,66 (7H, m), 3,80-3,90 (1H, m), 4,16 (1H, dc, J = 7,3 y 13 Hz), 4,36 (1H, dc, J = 7,3 y 13 Hz), 4,52 (1H, d, J = 15 Hz), 4,87 (1H, d, J = 15 Hz), 5,48 (1H, dd, J = 3 y 6 Hz), 6,85 (1H, s), 7,00-7,10 (1H, m), 7,12-7,23 (3H, m), 8,05 (2H, d, J = 9 Hz), 8,24 (2H, d, J = 9 Hz)

(3) El compuesto obtenido en el apartado anterior (2) se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(3)-(8) o en Ejemplo 1-(3)-(5), (7), (6) y (8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-(3-aminopropiloxi) camptotecina.

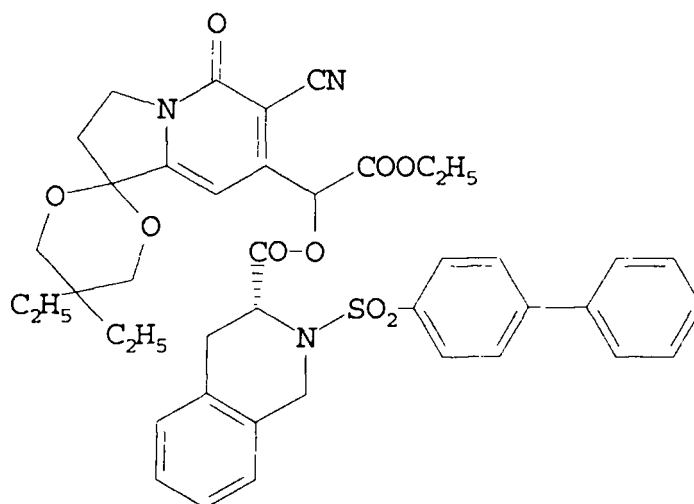


Ejemplo 4

(1) Se mezclaron 2-bromo-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolidinil]acetato de etilo (363 mg), ácido (3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolinacarboxílico (472 mg) y carbonato de potasio (95 mg) en dimetilformamida (4 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(1) para dar 2-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolidinil]acetato de etilo (579 mg) como polvos incoloros.

Rendimiento = 94%

ES 2 267 879 T3

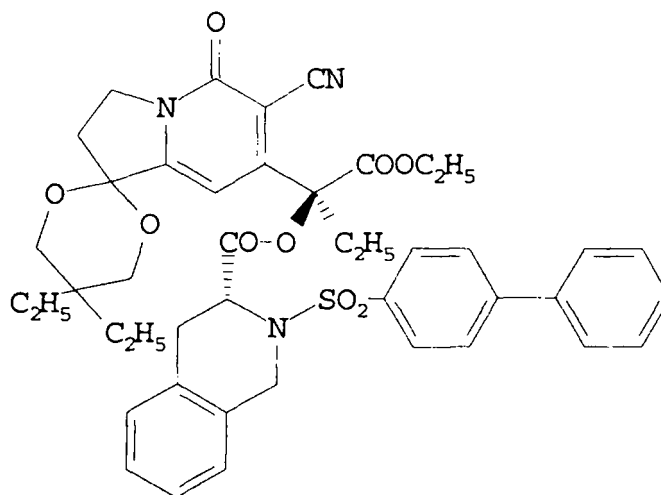


20 IR (Nujol, cm^{-1}): 2225, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 766 (MH^+)

25 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,84 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,94 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,11 y 1,16 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,20-1,30 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 3,27-3,40 (2H, m), 3,60-3,65 (2H, m), 3,75-3,90 (2H, m), 4,00-4,20 (4H, m), 4,55 y 4,80 (2H, m), 5,21 y 5,28 (1H, dd, $J = 3$ y 6 Hz), 6,02 y 6,06 (1H, s), 6,57 y 6,63 (1H, s), 7,00-7,20 (4H, m), 7,40-7,70 (7H, m), 7,88 y 7,90 (2H, d, $J = 8$ Hz)

30 (2) Se disolvió 2-[[$(3R)$ - N -(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (564 mg) en dimetilformamida seca (5 ml), y la mezcla se hizo reaccionar de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1-(2) empleando una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (35 mg) (1,2 equivalentes) y yoduro de etilo (1150 mg) (10 equivalentes) para dar 2-[[$(3R)$ - N -(4-bifenililsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo (mezcla de diastereómeros) (522 mg) como polvos incoloros. Se calculó la diaestereoselectividad del compuesto 2S y compuesto 2R = 10,8 : 1,0 (83% e.d.) que en base a la relación del valor de la integral de los picos a δ : 6,67 y 6,43 en el espectro de RMN.



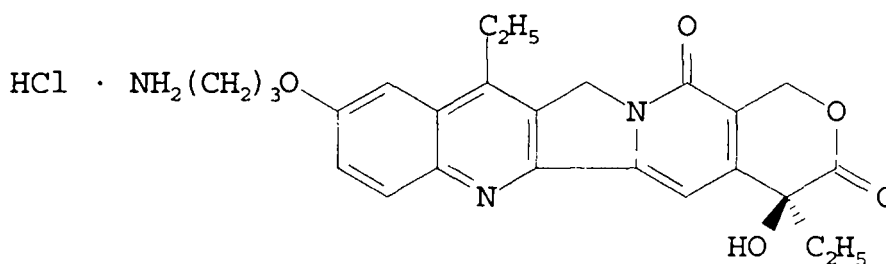
60 IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1750, 1660, 1615

MS (m/z): 794 (MH^+)

65 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,69 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,81 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,87 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,03 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,22 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 1,67 (2H, c, $J = 7,5$ Hz), 2,20-2,45 (4H, m), 3,34 (1H, dd, $J = 6,5$ y 16 Hz), 3,48-3,58 (3H, m), 3,70-3,85 (4H, m), 3,98-4,10 (2H, m), 4,67 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4,76 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,36 (1H, dd, $J = 3$ y 6,5 Hz), 6,43 y 6,67 (1H, s), 7,00-7,20 (4H, m), 7,40-7,50 (3H, m), 7,56 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 9$ Hz)

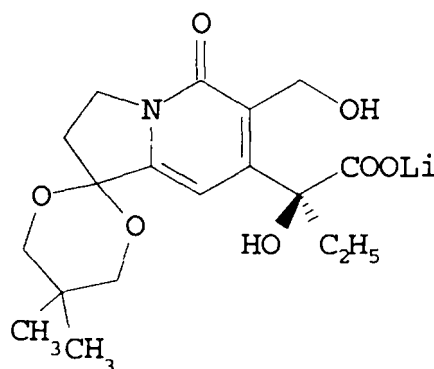
ES 2 267 879 T3

(3) El compuesto obtenido en el apartado anterior (2) se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(3)-(8) o en Ejemplo 1-(3)-(5), (7), (6) y (8) para dar el hidrocloreto de (2S)-7-etil-10-(3-aminopropiloxi) camptotecina.



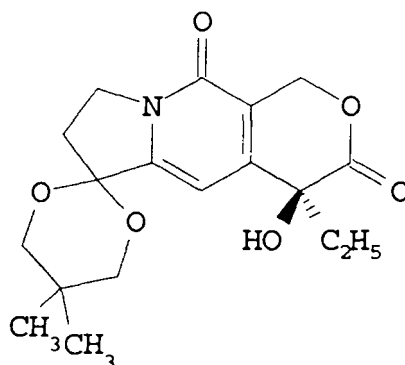
Ejemplo 5

20 (1) Se disolvió (2S)-2-[[[(3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolil]carboniloxi]-2-[6-acetoximetil-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de etilo obtenido en el Ejemplo 1-(4) (1,00 g) en agua-metanol-tetrahidrofurano (5 ml + 20 ml + 5 ml), y se le adicionó hidróxido de litio monohidrato (265 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora para dar (2S)-2-hidroxi-2-[6-hidroxi-1,1-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]-butirato de litio.



45 (2) Se disolvió (2S)-2-hidroxi-2-[6-hidroxi-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]butirato de litio obtenido anteriormente en cloroformo (20 ml) y ácido acético (4 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se le adicionó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. Se lavó el extracto con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y se destiló a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se recristalizó de acetato de etilo para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-6,6-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,10-diona (276 mg) como agujas incoloras.

50 Rendimiento: 64% global sobre los apartados anteriores (1) y (2)



ES 2 267 879 T3

p.f.: 208-210°C

$[\alpha]_D^{26}$: +88,2° (c = 0,99, cloroformo)

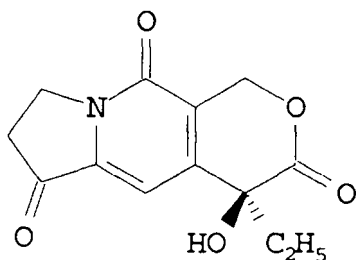
5 IR (Nujol, cm^{-1}): 3340, 2924, 1744

MS (m/z): 350 (MH^+)

10 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,88 (3H, s), 0,99 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,29 (3H, s), 1,70-1,92 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,65-3,69 (4H, m), 3,71 (1H, s), 4,14 (2H, dt, $J = 3,7$ y $7,0$ Hz), 5,17 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 5,60 (1H, d, $J = 16,2$ Hz), 6,81 (1H, s)

15 (3) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-6,6-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,10-diona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(5) para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona.

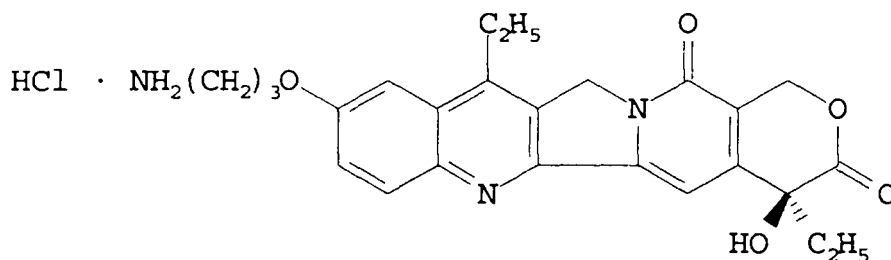
20



25

30 (4) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(6) y (8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-[3-(aminopropiloxi)camptotecina.

35



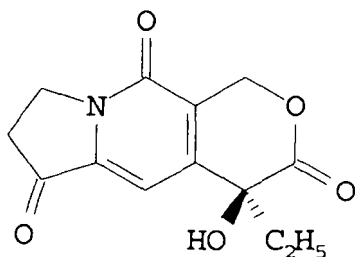
40

Ejemplo 6

45

(1) Se trató (2S)-2-hidroxi-2-[6-hidroximetil-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-7-indolil]butirato de litio obtenido en el Ejemplo 5-(1) de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(5) para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona.

50



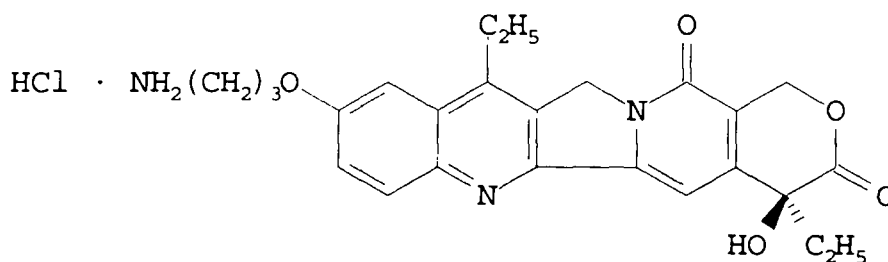
55

60

(2) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(6) y (8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-[3-(aminopropiloxi)camptotecina.

65

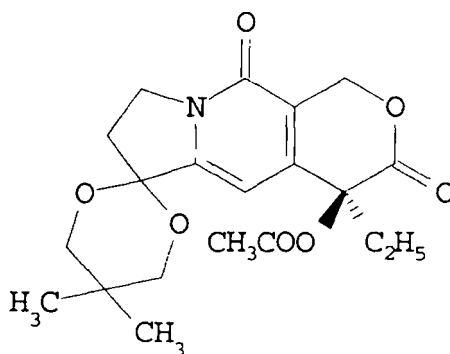
ES 2 267 879 T3



Ejemplo 7

15 (1) Se disolvió la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-6,6-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-4-hidroxi-1H-pirano[3,4-f]-indolidina-3,10-diona obtenida en el Ejemplo 5-(2) (50 mg) en anhídrido acético (1 ml), y se le adicionó piridina (1 ml) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (4 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, y la mezcla se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico, agua y una disolución acuosa salina saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, cloroformo : metanol = 40 : 1) para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-6,6-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-4-acetoxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,10-diona (56 mg) como cristales incoloros.

25 Rendimiento: 99%



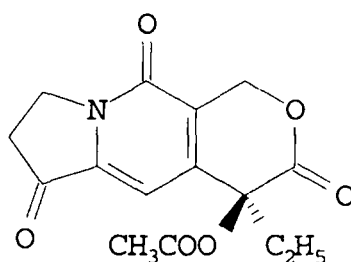
p.f.: 185-188°C

45 IR (Nujol, cm^{-1}): 2922, 2852, 1743, 1671, 1613

MS (m/z): 392 (MH^+)

50 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,87 (3H, s), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,28 (3H, s), 1,95-2,10 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,15-2,28 (1H, m), 2,40-2,61 (2H, m), 3,55-3,73 (4H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,27 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,52 (1H, d, J = 17 Hz), 6,31 (1H, s)

55 (2) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-6,6-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-4-acetoxi-1H-pirano[3,4-f]-indolidina-3,10-diona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(5) para dar (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-acetoxi-1H-pirano[3,4-f]indolidina-3,6,10(4H)-triona como cristales incoloros.



ES 2 267 879 T3

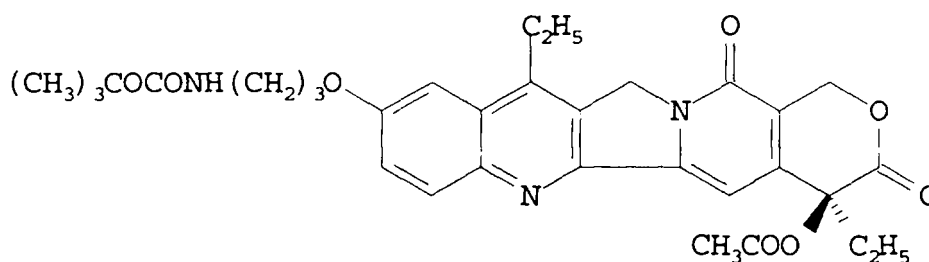
p.f.: 197-203°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 1742, 1732, 1661, 1610

5 ESI-MS (acetato de amonio/metanol 0,02M, m/z): 323 (MNH_4^+)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,92 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,94-2,25 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,95 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 4,32 (2H, td, $J = 6,9$ y 0,8 Hz), 5,33 (1H, dd, $J = 18,1$ y 0,5 Hz), 5,60 (1H, dd, $J = 18,1$ y 0,4 Hz), 6,76 (1H, s)

10 (3) Se trató la (4S)-7,8-dihidro-4-etil-4-acetoxi-1H-pirano[3,4-f]-indolidina-3,6,10(4H)-triona de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(6) para dar (20S)-20-O-acetil-7-etil-10-[3-(terc-butoxicarbonil-amino)propiloxi] camptotecina como polvos incoloros.



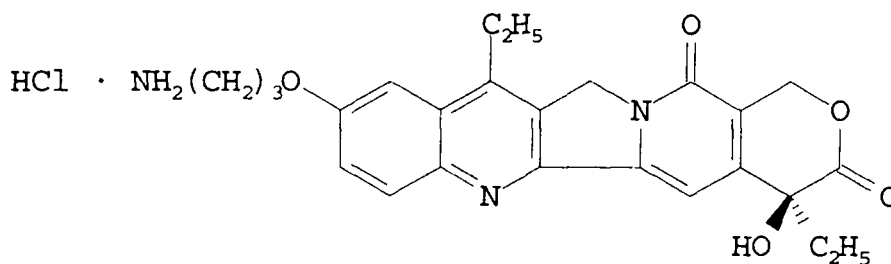
p.f.: 173-176°C

30 IR (Nujol, cm^{-1}): 3370, 1765, 1749, 1696, 1657

ESI-MS (m/z): 592 (MH^+)

35 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,97 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), 1,45 (9H, s), 2,05-2,32 (4H, m), 2,21 (3H, s), 3,14 (2H, c, $J = 7,7$ Hz), 3,41 (2H, similar a c, $J = 6,3$ Hz), 4,21 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 4,77 (1H, ancha), 5,23 (2H, d, $J = 1,1$ Hz), 5,40 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,68 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 9,2$ y 2,7 Hz), 8,12 (1H, d, $J = 9,3$ Hz)

40 (4) Se trató la (20S)-20-O-acetil-7-etil-10-[3-(terc-butoxicarbonilamino)propiloxi]camptotecina de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(7) y (8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-(3-amino-propiloxi)camptotecina.



Ejemplos 8-12

60 (1) Se trataron los correspondientes compuestos de partida de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1-(1) y (2), se prepararon los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 1.

65

TABLA 2

Ej. N°	
	R°
13 (1)	
14 (1)	
15 (1)	
16 (1)	

Ts: Grupo tosilo

(2) Los compuestos obtenidos en el apartado anterior (1) se trataron de la misma manera que se describe en el Ejemplo 1-(3)-(8) o Ejemplo 1-(3)-(5), (7), (6) y (8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-(3-aminopropilo) camptotecina.

Ejemplos 17-23

Se trataron los correspondientes compuestos de partida de la misma manera que se describe en los Ejemplos 1, 2, 5 ó 7, se prepararon los compuestos que se muestran en la siguiente Tabla 3.

TABLA 3

Ej. N°					
	R ⁵¹	R ⁶¹	R ⁷¹	R ⁸¹	R ⁹¹
17		-H	-O(CH ₂) ₂ O-		-H
18	-CH ₂ NH ₂	-H	-O(CH ₂) ₂ O-		-H
19	-CH ₂ NH ₂	-H	-OCH ₂ O-		-H
20	-H	-NH ₂	-H	-H	-H
21	^{7*} -CH(NH ₂)	^{9*} CH ₂ CH ₂ -	-CH ₃	-F	-H
22	-(CH ₂) ₃ -		-O(CH ₂) ₃ NH ₂	-H	-H
23	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ NH ₂	-H	-H

*: El número significa la posición de sustitución (posición 7/posición 9) en el núcleo de camptotecina.

Ejemplo 24

(1) Se agitó una mezcla de 2-cloro-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (34,11 g), ácido (3R)-N-(4-bifenililsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (42,33 g) y carbonato de potasio (8,67 g) en dimetilformamida (350 ml) a 60°C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió con hielo, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se le adicionó una disolución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (300 ml) y se le adicionó agua (500 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se lavó el extracto, se secó, se trató con carbón activo y se filtró. El disolvente se destiló para dar 2-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (66,20 g) como una espuma amarillo clara.

IR (Nujol, cm⁻¹): 2220, 1750, 1665, 1615

MS (m/z): 738 (MH⁺)

RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 0,89 y 0,90 (3H, s), 1,10 y 1,15 (3H, t, J = 7 Hz), 1,33 y 1,35 (3H, s), 2,45-2,60 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,61-3,76 (4H, m), 3,95-4,22 (4H, m), 4,58 y 4,68 (1H, d, J = 16 Hz), 4,72 y 4,75 (1H, d, J = 16 Hz), 5,22 y 5,29 (1H, dd y t, J = 3,6 y 5 Hz), 6,01 y 6,04 (1H, s), 6,58 y 6,65 (1H, s), 7,02-7,20 (4H, m), 7,37-7,51 (3H, m), 7,54-7,60 (2H, m), 7,62-7,68 (2H, m), 7,85-7,93 (2H, m)

(2) El 2-[[[(3R)-N-(4-bifenililsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinil]carboniloxi]-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo obtenido en el apartado anterior (1) se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo 1-(2)-(8) para dar el hidrocloreto de (20S)-7-etil-10-(3-aminopropiloxi) camptotecina.

Ejemplo de Referencia 1

(1) Se mezclaron 6-ciano-7-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (1,0 g), 2,2-dimetil-1,3-propanodiol (6,64 g) y ácido p-toluenosulfónico (15 ml) en dicloroetano (25 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas con un aparato de reflujo provisto con dispositivo deshidratante Dean-Stark. La mezcla de reacción se lavó con una disolución

ES 2 267 879 T3

acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio y una disolución acuosa salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : metanol = 50 : 1) y se recristalizó de metanol para dar 6-ciano-7-metil-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (1,05 g) como agujas incoloras.

5

Rendimiento: 72%

p.f.: 225-226°C

10 IR (Nujol, cm^{-1}): 2222, 1645, 1610

MS (m/z): 275 (MH^+)

15 RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,87 (3H, s), 1,30 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,53 (2H, t, J = 7 Hz), 3,62 (2H, d, J = 11 Hz), 3,69 (2H, d, J = 11 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7 Hz), 6,42 (1H, s)

(2) Se mezcló la 6-ciano-7-metil-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (14,43 g) en tolueno seco (300 ml) y se le adicionó una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (9,26 g, 4,4 equivalentes), y la mezcla se agitó en un baño a 80°C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le adicionaron carbonato de dietilo (24,85 g, 4 equivalentes) y etanol (0,97 g, 0,4 equivalentes), y la mezcla se hizo reaccionar a 80°C durante 3 horas. Mientras se enfriaba la mezcla de reacción en un baño con hielo, se le adicionó ácido acético al 50% (80 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo, y se lavó el extracto con una disolución acuosa salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : acetato de etilo = 4 : 1) y se recristalizó de acetato de etilo-éter para dar 2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (14,63 g) como agujas incoloras.

25

Rendimiento: 80%

30 p.f.: 150-151°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1725, 1650, 1610

MS (m/z): 347 (MH^+)

35

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,87 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7 Hz), 3,62 (2H, d, J = 11 Hz), 3,68 (2H, d, J = 11 Hz), 3,79 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 7 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 6,54 (1H, s)

(3) Se adicionó 2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetil-trimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]-acetato de etilo (14,60 g) a una suspensión de una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (2,02 g, 1,2 equivalentes) en tetrahydrofurano seco (240 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le adicionó bromo (8,76 g, 1,3 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y se le adicionó agua helada. La mezcla se extrajo con cloroformo, y se lavó el extracto con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio y una disolución acuosa salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de destilar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente; cloroformo : acetato de etilo = 4 : 1) y se recristalizó de acetato de etilo-éter para dar 2-bromo-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (15,66 g) como agujas incoloras.

45

Rendimiento: 87%

50

p.f.: 117-119°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2217, 1725, 1650, 1610

55 MS (m/z): 427 (MH^+)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,89 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7 Hz), 3,65 (2H, d, J = 12 Hz), 3,67 (2H, d, J = 12 Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,24-4,35 (2H, m), 5,61 (1H, s), 6,90 (1H, s)

60 Ejemplo de Referencia 2

(1) Se mezclaron 6-ciano-7-metil-1,5-dioxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (5,93 g), 2,2-dietil-1,3-propanodiol (49,97 g) y ácido p-toluenosulfónico (180 ml) en dicloroetano (150 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas con un aparato de reflujo provisto con dispositivo deshidratante Dean-Stark. La mezcla de reacción se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo de Referencia 1-(1) y se recristalizó de metanol para dar 6-ciano-7-metil-1,1-(2,2-dietil-trimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (6,67 g) como agujas incoloras.

65

Rendimiento: 70%

ES 2 267 879 T3

p.f.: 197-198°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2219, 1655, 1610

5 MS (m/z): 303 (MH^+)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,83 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,22 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,78 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,49 (3H, s), 2,52 (2H, t, J = 7 Hz), 3,64 (2H, d, J = 11 Hz), 3,78 (2H, d, J = 11 Hz), 4,14 (2H, t, J = 7 Hz), 6,39 (1H, s)

10

(2) Se repitió el procedimiento del Ejemplo de Referencia 1-(2) empleando 6-ciano-7-metil-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidroindolidina (4,75 g), tolueno seco (80 ml), una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (2,76 g, 4,4 equivalentes), carbonato de dietilo (7,42 g, 4 equivalentes) y etanol (0,37 ml, 0,4 equivalentes), y el producto se recristalizó de acetato de etilo-éter para dar 2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (3,71 g) como agujas incoloras.

15

Rendimiento: 63%

p.f.: 127-129°C

20

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1745, 1660, 1605

MS (m/z): 375 (MH^+)

25

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,83 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,91 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,23 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,53 (2H, t, J = 7 Hz), 3,62 (2H, d, J = 12 Hz), 3,77 (2H, d, J = 12 Hz), 3,79 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7 Hz), 6,50 (1H, s)

30

(3) Se adicionó 2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (3,52 g) a una suspensión de una dispersión al 60% en aceite de hidruro de sodio (451 mg, 1,2 equivalentes) en tetrahidrofurano seco (60 ml), y la mezcla se trató a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le adicionó bromo (1,95 g, 1,3 equivalentes), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y la mezcla de reacción se trató de la misma manera como se describe en el Ejemplo de Referencia 1-(3) y se recristalizó de acetato de etilo-éter para dar 2-bromo-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dietiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (2,45 g) como agujas incoloras.

35

Rendimiento: 58%

p.f.: 106-108°C

40

IR (Nujol, cm^{-1}): 2220, 1735, 1660, 1610

MS (m/z): 455 (MH^+)

45

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,83 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,26 (2H, c, J = 7,5 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,73 (2H, c, J = 7,5 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 3,62 (1H, d, J = 12 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 2 y 12 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 2 y 12 Hz), 4,16 (2H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 5,61 (1H, s), 6,85 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 3

50

Se disolvió hidróxido de sodio (13,6 g) en agua (300 ml), y en eso se suspendió ácido (3R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (30,0 g) y se le adicionó tetrahidrofurano (120 ml). Se le adicionó a la solución resultante cloruro de 4-bifenililsulfonilo (42,9 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se aciduló con ácido clorhídrico al 10% bajo enfriamiento con hielo, y se diluyó con agua, y entonces se extrajo dos veces con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se trató con carbón activo. Se filtraron del extracto los productos sin disolver, y el disolvente se destiló a presión reducida. El residuo se recristalizó de acetato de etilo-hexano para dar ácido (3R)-N-(4-bifenilil-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (36,5 g) como cristales incoloros.

60

Rendimiento: 55%

p.f.: 195-202°C

$[\alpha]_D^{26}$: +8,02°(c = 1,08, dimetilformamida)

65

IR (Nujol, cm^{-1}): 3300, 2924, 1743, 1456

MS (m/z): 394 (MH^+)

ES 2 267 879 T3

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,10-3,15 (2H, m), 4,48 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,67 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,93 (1H, dd, $J = 4,0$ y $5,3$ Hz), 6,95-7,20 (4H, m), 7,40-7,53 (3H, m), 7,56-7,69 (4H, m), 7,83-7,88 (2H, m)

Ejemplo de Referencia 4

5 Se adicionaron ácido (3R)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (5,32 g) y hidróxido de sodio (2,40 g) a una mezcla de cloruro de metileno-agua (200 ml-200 ml), y se le adicionó gota a gota una disolución de cloruro de 4-nitrofenilsulfonilo (6,62 g) en cloruro de metileno (100 ml) bajo enfriamiento con hielo sobre un período de 30 minutos. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 horas, y se le adicionó además hidróxido de sodio (1,20 g) y una disolución de cloruro de 4-nitrofenilsulfonilo (3,32 g) en cloruro de metileno (60 ml) en este orden. La mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas, y además se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, y la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y ácido clorhídrico al 10%. Se recogió la capa de cloroformo y se lavó con agua y luego con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se trató con carbón activo. Se filtraron los productos sin disolver de la capa de cloroformo, y el disolvente se destiló a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, cloroformo) y se recristalizó de acetato de etilo-hexano para dar ácido (3R)-N-(4-nitrofenilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-3-isoquinolinacarboxílico (4,01 g) como cristales incoloros.

Rendimiento: 37%

p.f.: 140°C

$[\alpha]_D^{26}$: +27,2° (c = 0,5, etanol)

IR (Nujol, cm^{-1}): 3316, 1743, 1531, 1169

MS (m/z): 361 (M-H⁺)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 3,15-3,30 (2H, m), 4,40 (1H, d, $J = 15$ Hz), 4,73 (1H, d, $J = 15$ Hz), 5,01 (1H, dd, $J = 3,7$ y $5,7$ Hz), 7,04-7,20 (4H, m), 7,99 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 8,20 (2H, d, $J = 9,0$ Hz)

Ejemplo de Referencia 5

35 A una suspensión de 2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil)]-acetato de etilo (43,41 g) en tetrahidrofurano (600 ml) se le adicionó trietilamina (13,94 g) en atmósfera de argón a -4°C y además se le adicionó gota a gota cloruro de trimetilsililo (14,41 g) de -4 a -3°C sobre un período de 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 55 minutos y se le adicionó gota a gota una suspensión de N-cloro-succinimida (17,00 g) en tetrahidrofurano (400 ml) de -4 a 4°C sobre un período de 7 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a una temperatura de 0°C a 4°C durante 4,5 horas, y se le adicionó agua (1 litro) a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto, se secó, se trató con carbón activo, se filtró y entonces se destiló para eliminar el disolvente. El residuo se recristalizó de acetato de etilo-éter isopropílico para dar 2-cloro-2-[6-ciano-1,1-(2,2-dimetiltrimetilendioxi)-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-7-indolidinil]acetato de etilo (40,28 g) como agujas incoloras.

45 Rendimiento: 84%

p.f.: 153-155°C

IR (Nujol, cm^{-1}): 2227, 1749, 1662, 1615, 1541, 1311, 1241, 2202, 1179, 1161, 1143, 1065, 967, 835, 715

50 APCIMS (m/z): 381 y 383 (MH⁺)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 0,88 (3H, s), 1,28 (3H, s), 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,52-2,58 (2H, m), 3,60-3,70 (4H, m), 4,13-4,21 (2H, m), 4,22-4,37 (2H, m), 5,63 (1H, s), 6,77 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 6

60 (1) Se disolvió 3-aminopropanol (6,0 g) en cloruro de metileno (50 ml) y se le adicionó gota a gota dicarbonato de di-t-butilo (18,3 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y la mezcla de reacción se concentró y entonces se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 3-t-butoxicarbonilaminopropanol (13,98 g) como aceite incoloro.

Rendimiento: 99,9%

65 IR (Neto), ν_{max} cm^{-1} : 3380, 1790

MS (m/z): 176 (M+H⁺)

ES 2 267 879 T3

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,45 (9H, s), 1,62-1,72 (2H, m), 3,0 (1H, s ancho), 3,29 (2H, dd, $J = 12$ Hz y 6 Hz), 3,66 (2H, dd, $J = 12$ Hz y 6 Hz), 4,80 (1H, s ancho)

(2) Se disolvió 3-t-butoxicarbonilaminopropanol (10,0 g) en cloruro de metileno (100 ml) y se le adicionó trietilamina (8,66 g) y cloruro de tosilo (16,3 g) con agitación bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo-agua, y se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y entonces se destiló el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar tosionato de 3-t-butoxicarbonilaminopropilo (15,37 g) como un aceite amarillo claro.

Rendimiento: 82%

IR (Neto), ν_{max} cm^{-1} : 3400, 3340, 1700, 1600

MS (m/z): 352 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,42 (9H, s), 1,78-1,90 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,11-3,22 (2H, m), 4,09 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,5-4,65 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7,77-7,83 (2H, m)

(3) Se disolvió 5-hidroxi-2-nitrobenzaldehído (6,0 g) en tetrahidrofurano seco (90 ml) y se le adicionó gota a gota bromuro de vinilmagnesio (2,3 equivalentes) con agitación a -78°C . La temperatura de la mezcla de reacción se elevó gradualmente. Después de completarse la reacción, se le adicionó HCl 1N a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y entonces se destiló el disolvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-(5'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2-propen-1-ol (5,09 g) como polvos marrón amarillento.

Rendimiento: 73%

p.f.: $126-130^\circ\text{C}$

IR (Nujol), ν_{max} cm^{-1} : 3440, 1600

MS (m/z): 195 (M^+)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 2,4 (1H, ancha), 5,19 (1H, dd, $J = 10,5$ Hz y 1,5 Hz), 5,38 (1H, dd, $J = 17$ Hz y 1,5 Hz), 5,89 (1H, m), 6,08 (1H, ddd, $J = 17$ Hz, 10,5 Hz y 5 Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 9$ Hz y 3 Hz), 7,22 (1H, d, $J = 3$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 9$ Hz), 9,90 (1H, s ancho)

(4) Se disolvió 1-(5'-hidroxi-2'-nitrofenil)-2-propen-1-ol (2,0 g) en dimetilformamida seca (100 ml) y se le adicionó yoduro de sodio (1 equivalente) y carbonato de potasio y tosionato de 3-t-butoxicarbonilaminopropilo (1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas, y se le adicionó acetato de etilo. La mezcla se lavó con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-[5'-(3''-t-butoxi-carbonilaminopropiloxi)-2'-nitrofenil]-2-propen-1-ol (3,53 g) como un caramelo marrón claro.

Rendimiento: 98%

IR (Neto), ν_{max} cm^{-1} : 3400, 1690, 1680

MS (m/z): 375 ($\text{M}+\text{Na}^+$)

RMN (300 MHz, CDCl_3 , δ): 1,44 (9H, s), 1,96-2,06 (2H, m), 2,80 (1H, s ancho), 3,33 (2H, c, $J = 6,5$ Hz), 4,11 (2H, t, $J = 6$ Hz), 4,8 (1H, s ancho), 5,24 (1H, dd, $J = 10,5$ Hz y 1,5 Hz), 5,42 (1H, dd, $J = 17$ Hz y 1,5 Hz), 5,92 (1H, d, $J = 5$ Hz), 6,08 (1H, ddd, $J = 17$ Hz, 10,5 Hz y 5 Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 9$ Hz y 3 Hz), 7,25 (1H, d, $J = 3$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 9$ Hz)

(5) Se disolvió 1-(5'-(3''-t-butoxicarbonilaminopropiloxi)-2'-nitrofenil)-2-propen-1-ol (9,66 g) en cloroformo (300 ml) y se le adicionó dióxido de manganeso activado (7,2 g), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de completarse la reacción, los productos inorgánicos se filtraron con celita, y se concentró el filtrado, y se le adicionó acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio. Después de destilar el disolvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-[5'-(3''-t-butoxicarbonilaminopropiloxi)-2'-nitrofenil]-2-propen-1-ona (6,01 g) como cristales de color amarillo.

p.f.: $65-71^\circ\text{C}$

Rendimiento: 63%

IR (Neto), ν_{max} cm^{-1} : 3350, 1700

ES 2 267 879 T3

MS (m/z): 351 (M+H⁺)

RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,44 (9H, s), 1,98-2,18 (2H, m), 3,28-3,37 (2H, c, J = 6,5 Hz), 4,08-4,16 (2H, m),
5 4,67 (1H, s ancho), 5,85 (1H, d, J = 17,5 Hz), 6,02 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 17,5 Hz y 10,5 Hz), 6,82
(1H, d, J = 3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9 Hz y 3 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9 Hz)

(6) Se disolvió 1-[5'-(3''-t-butoxicarbonilaminopropiloxi)-2'-nitrofenil]-2-propen-1-ona (325 mg) en etanol (15 ml) y se le adicionó paladio-carbono al 10% (40 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Después de eliminar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1-[5'-(3''-t-butoxicarbonilaminopropiloxi)-2'-aminofenil]propan-1-ona (248 mg) como polvos amarillos.

p.f.: 112-115°C

15 Rendimiento: 83%

IR (Nujol), ν_{\max} cm⁻¹: 3450, 3400, 3340, 1700, 1650

20 MS (m/z): 323 (M+H⁺)

RMN (300 MHz, CDCl₃, δ): 1,21 (3H, t, J = 7 Hz), 1,45 (9H, s), 1,90-2,01 (2H, m), 2,95 (2H, c, J = 7,5 Hz), 3,33
(2H, c, J = 6,5 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,48 (1H, s ancho), 5,96 (2H, s ancho), 6,62 (1H, d, J = 9 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 9 Hz y 3 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3 Hz).

25

30

35

40

45

50

55

60

65

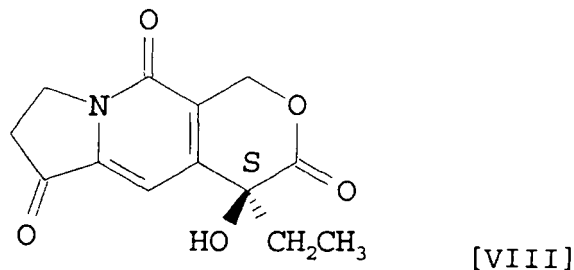
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VIII]:

5

10

15

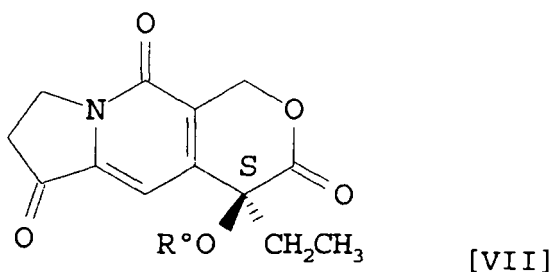


O una sal del mismo, que comprende someter el compuesto de 4-sustituido hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VII] siguiente a separación del grupo R°,

20

25

30

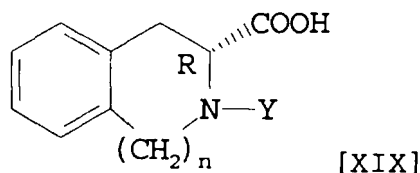


35

donde R° es un resto obtenido por eliminación de un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un ácido carboxílico fusionado a un heterociclo que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [XIX]:

40

45



donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo aqilsulfonilo inferior, y n es 0 ó 1.

50

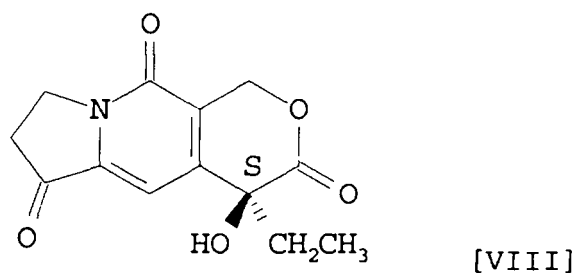
2. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VIII] o una sal del mismo como se define en la reivindicación 1, donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, y n es 0 o 1.

55

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VIII]:

60

65



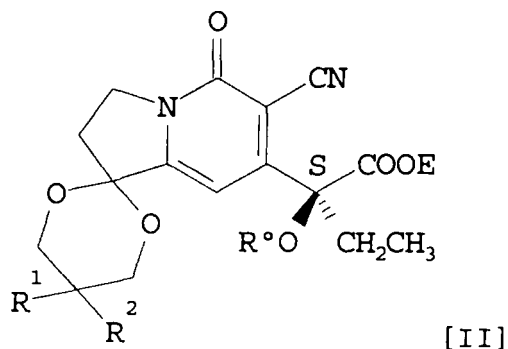
ES 2 267 879 T3

O una sal del mismo, que comprende someter el compuesto éster 2-sustituido hidroxi-2-indolidinilbutírico de tipo S de fórmula [II] siguiente a una reducción catalítica para reducir el grupo ciano del mismo,

5

10

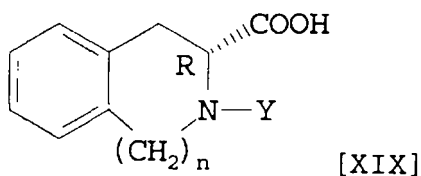
15



20

donde R° es un resto obtenido por eliminación de un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un ácido carboxílico fusionado a un heterociclo que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [XIX]:

25



30

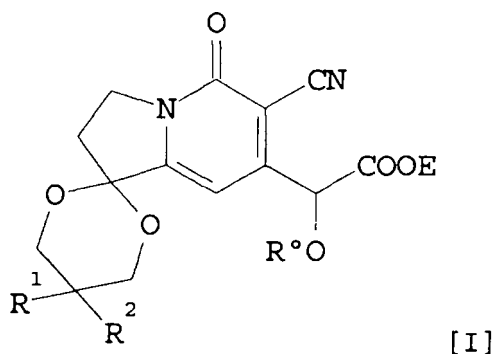
donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo aqulsulfonilo C₁-C₁₀, y n es 0 ó 1, R¹ y R² son cada uno un grupo alquilo C₁-C₆, y E es un resto de éster, obtenido

- (i) mediante un procedimiento que comprende etilar un compuesto éster 2- hidroxi sustituido -2-indolinilacético de fórmula [I]:

35

40

45



50

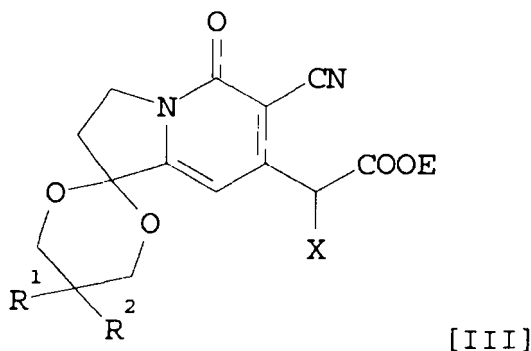
donde los símbolos son como se definieron anteriormente, en la posición 2 del mismo, o

- (ii) mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético de fórmula [III]:

55

60

65

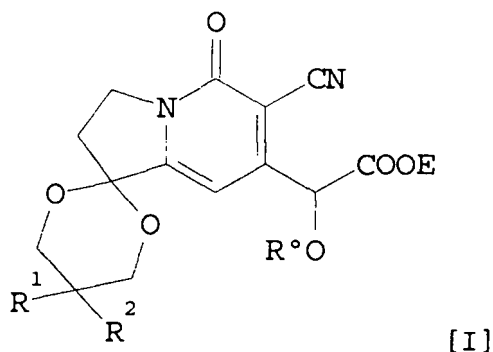


ES 2 267 879 T3

donde X es un átomo de halógeno, y R¹, R² y E son como se definieron anteriormente, con un compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [IV]:



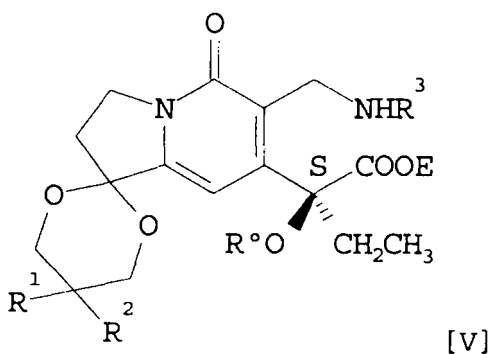
donde R^o es como se definió anteriormente, o una sal del mismo para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilacético de fórmula [I]:



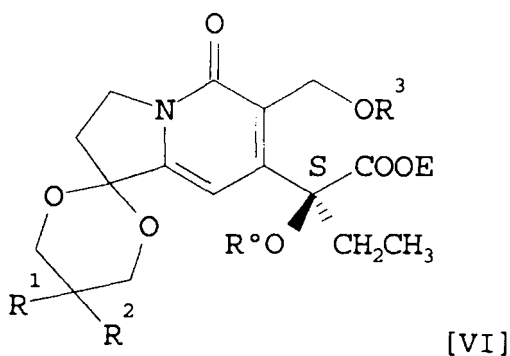
donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

y entonces etilar la posición 2 del compuesto [I];

sometiendo después el producto de la reducción catalítica resultante de Fórmula II a alcanoilación para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido aminometilindolinil)butírico de tipo S de fórmula [V]:



donde R³ es un grupo alcanilo C₁ a C₇, y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, sometiendo el compuesto [VI] a una reacción de nitrosación y transposición para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolinil)-butírico de tipo S de fórmula [VI]:



donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

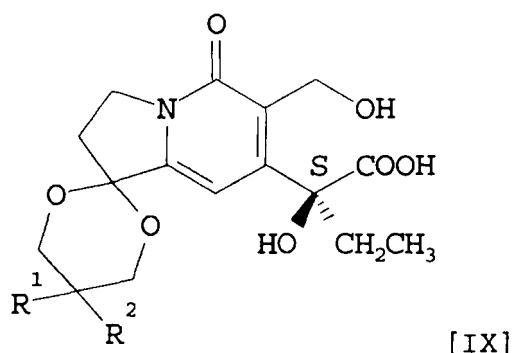
ES 2 267 879 T3

sometiendo el compuesto [VI] a una hidrólisis del éster para dar un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolinil)butírico de tipo S de fórmula [IX]:

5

10

15



20

donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

25

o una sal del mismo, y someter el compuesto [IX] a una reacción de ciclación intramolecular, y después o simultáneamente con la reacción de ciclación convertir el grupo acetal del mismo en un grupo cetona, y opcionalmente convertir el producto resultante en una sal del mismo.

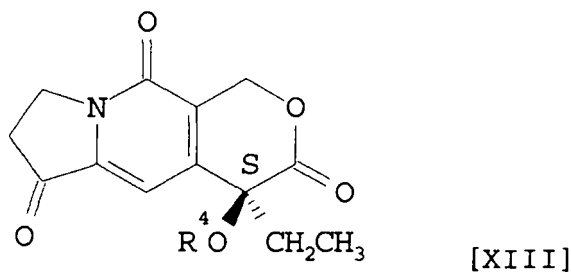
30

4. Un procedimiento para preparar un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VIII] como se define en la reivindicación 3, donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, y es 0 o 1.

35

5. Un procedimiento para preparar un compuesto de 4-alcanoiloxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [XIII]:

40



45

donde R⁴ es un grupo alcanoilo C₁ a C₇,

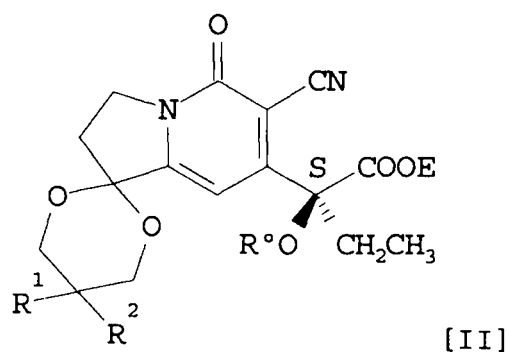
50

que comprende someter el compuesto éster 2-hidroxi sustituido-2-indolinil-butírico de tipo S de fórmula [II] siguiente a una reducción catalítica para separar el grupo ciano del mismo,

55

60

65

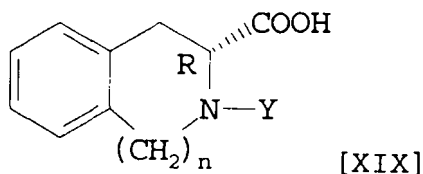


ES 2 267 879 T3

donde R° es un resto obtenido por eliminación de un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un ácido carboxílico fusionado a un heterociclo que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [XIX]:

5

10



15

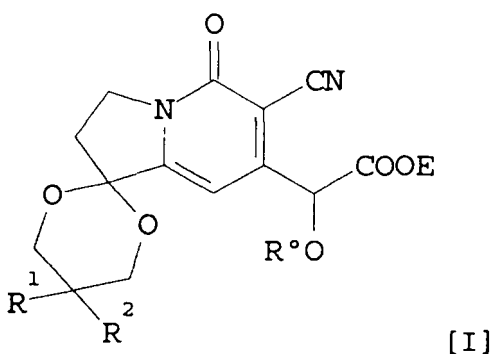
donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo aquilsulfonilo C₁-C₁₀, y n es 0 ó 1, R¹ y R² son cada uno un grupo alquilo C₁ a C₆, y E es un resto de éster, obtenido

(i) mediante un procedimiento que comprende etilar un compuesto éster 2-hidroxi sustituido-2-indolinilacético de fórmula [I]:

20

25

30



35

donde los símbolos son como se definieron anteriormente, en la posición 2 del mismo, o

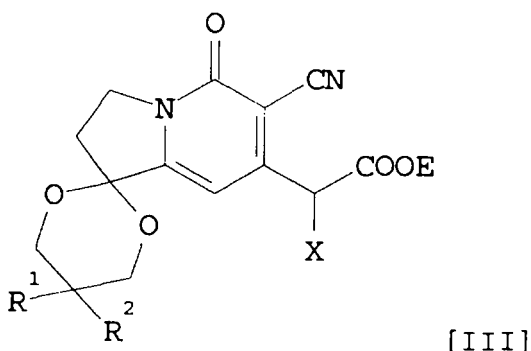
40

(ii) mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto éster de 2-halo-2-indolidinilacético de fórmula [III]:

45

50

55



60

donde X es un átomo de halógeno, y R¹, R² y E son como se definieron anteriormente, con un compuesto ácido carboxílico con heterociclo fusionado que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [IV]:

R°OH

[IV]

65

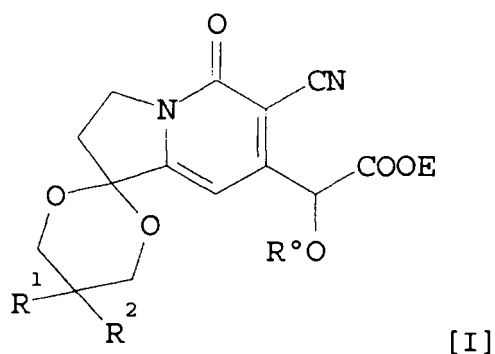
ES 2 267 879 T3

donde R^0 es como se definió anteriormente, o una sal del mismo para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-indolidinilacético de fórmula [I]:

5

10

15



20

donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

y entonces etilar la posición 2 del compuesto [I],

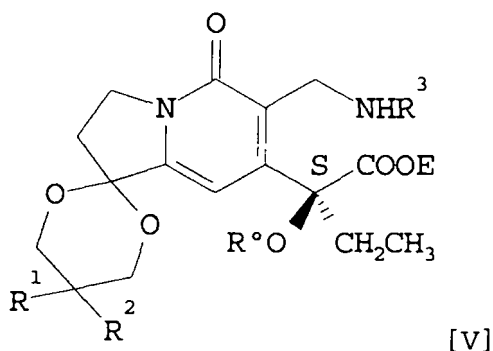
25

sometiendo después el producto de la reducción catalítica resultante de Fórmula II a alcanoilación para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido aminometilindolinil)butírico de tipo S de fórmula [V]:

30

35

40



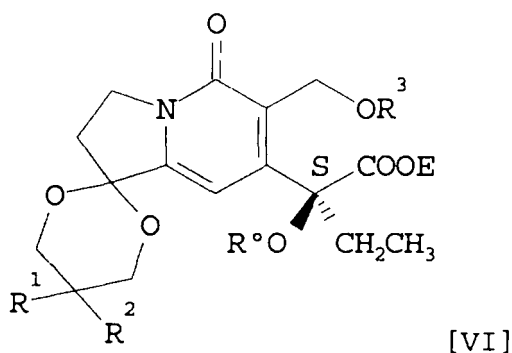
45

donde R^3 es un grupo alcanilo C_1 a C_7 , y los otros símbolos son como se definieron anteriormente, sometiendo el compuesto [V] a una reacción de nitrosación y transposición para dar un compuesto éster de 2-hidroxi sustituido-2-(6-sustituido hidroximetilindolinil)-butírico de tipo S de fórmula [VI]:

50

55

60



65

donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

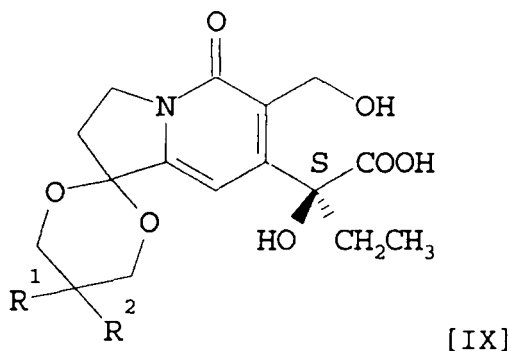
ES 2 267 879 T3

sometiendo el compuesto [VI] a una hidrólisis del éster para dar un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetilindolinil)butírico de tipo S de fórmula [IX]:

5

10

15



20

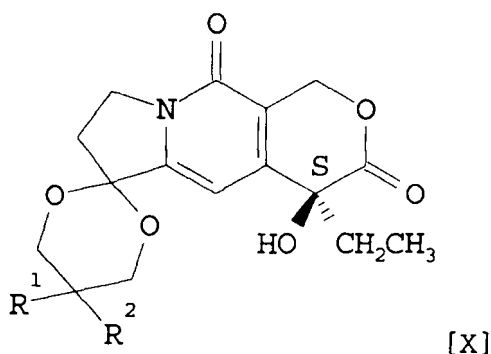
donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

o una sal del mismo, y someter el compuesto [IX] a una reacción de ciclación intramolecular, y opcionalmente convertir el producto en una sal del mismo para dar un compuesto de 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [X]:

25

30

35



40

donde los símbolos son como se definieron anteriormente, o una sal del mismo, y hacer reaccionar el compuesto [X] o una sal del mismo con un ácido alcanoico C₁ a C₇ de fórmula [XI]:

45



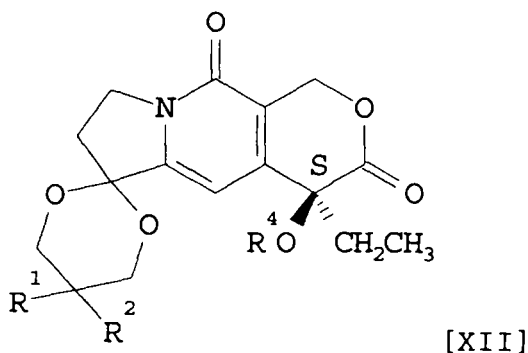
donde R⁴ es un grupo alcanoilo C₁ a C₇,

o un derivado reactivo del mismo para dar un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [XII]:

50

55

60



65

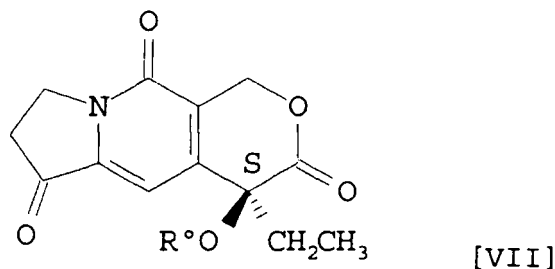
donde los símbolos son como se definieron anteriormente,

y someter el compuesto [XII] a conversión del grupo acetal del mismo en un grupo cetona.

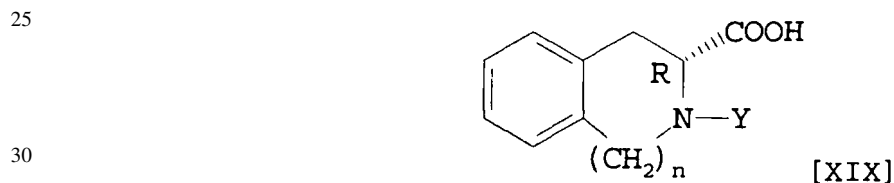
ES 2 267 879 T3

6. Un procedimiento para preparar un compuesto 4-alcanoiloxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [XIII] según se define en la reivindicación 5, donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, y n es 0 o 1.

7. Un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VII]:



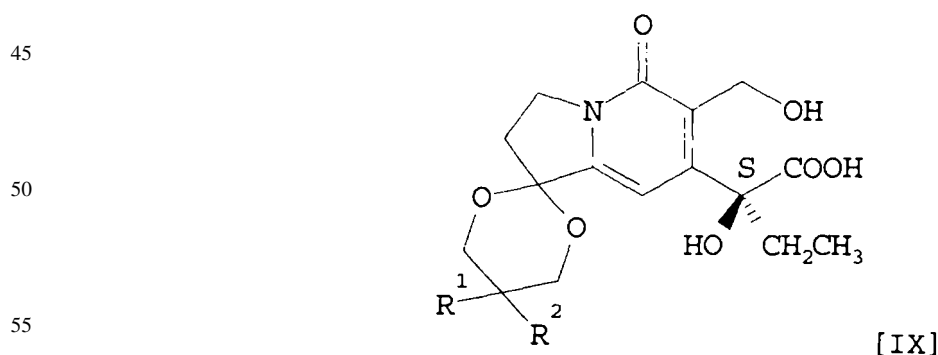
20 donde R° es un resto obtenido por eliminación de un grupo hidroxilo del grupo carboxilo de un ácido carboxílico fusionado a un heterociclo que contiene nitrógeno de tipo R de fórmula [XIX]:



35 donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₁₀, y n es 0 ó 1.

8. Un compuesto 4-sustituido hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [VII] como se define en la reivindicación 7, donde Y es un grupo arilsulfonilo sustituido o sin sustituir o un grupo alquilsulfonilo C₁-C₆, y n es 0 o 1.

9. Un compuesto ácido 2-hidroxi-2-(6-hidroximetil-indolidinil)butírico de fórmula [IX]:



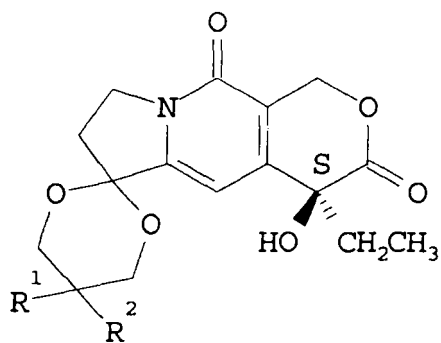
60 donde R¹ y R² son cada uno un grupo alquilo C₁ a C₆, o una sal del mismo.

10. Un compuesto 4-hidroxipiranoindolidina de tipo S de fórmula [X]:

65

5

10



[X]

15

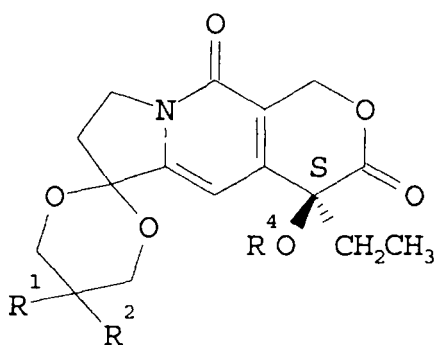
donde R^1 y R^2 son cada uno un grupo alquilo C_1 a C_6 , o una sal del mismo.

11. Un compuesto 4-alcanoiloxipiranodindolidina de tipo S de fórmula [XII]:

20

25

30



[XII]

35

donde R^1 y R^2 son cada uno un grupo alquilo C_1 a C_6 , y R^4 es un grupo alcanoilo C_1 a C_7 .

40

45

50

55

60

65