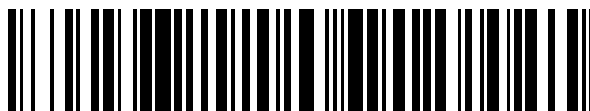


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 621**

51 Int. Cl.:

C07D 491/22 (2006.01)

B01J 23/755 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.05.2009** **E 09754790 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013** **EP 2280013**

54 Título: **Métodos para producir derivados de camptotecina**

30 Prioridad:

29.05.2008 JP 2008140942

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

16.10.2013

73 Titular/es:

MICROBIOPHARM JAPAN CO., LTD. (50.0%)
3-3-6, Nihonbashihoncho, Chuo-ku
Tokyo 103-0023, JP y
SICHUAN XIELI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(50.0%)

72 Inventor/es:

TOYODA, ASAKO;
NAGAI, HAZUKI y
WANYOIKE, GEORGE NG'ANG'A

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 425 621 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

Métodos para producir derivados de camptotecina.

Campo técnico

5 Esta invención se refiere a un método para hidrogenar selectivamente camptotecina o derivados de camptotecina para producir 1,2,6,7-tetrahidrocompuestos correspondientes. Los 1,2,6,7-tetrahidrocompuestos se pueden utilizar como, por ejemplo, precursores para sintetizar 10-hidroxi-20-(S)-camptotecina.

Técnica precedente

10 Se sabe que la 10-hidroxi-20-(S)-camptotecina tiene por sí misma una actividad farmacológica (cfr., por ejemplo, el Documento No Relativo a la Bibliografía de Patentes 1) y también es útil como una materia prima para sintetizar 7-etil-10-hidroxi-20-(S)-camptotecina que es un producto intermedio importante en la síntesis de irinotecano. En el Documento No Relativo a la Bibliografía de Patentes 1, se prepara 10-hidroxi-20-(S)-camptotecina mediante un procedimiento en dos etapas a través de la fotorreacción de 1-óxido de camptotecina. El procedimiento propuesto previamente para la preparación de 10-hidroxi-20-(S)-camptotecina implicaba oxidar 1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina, usando un agente oxidante seleccionado del grupo que consistía en tetraacetato de plomo, CAN (nitrate de cerio y amonio), sal de Fremy (nitrosodisulfonato potásico (KSO₃)₂NO), ácido o anhídrido crómico, sales de dicromato, permanganato potásico, cloruro férrico y diacetato de yodosobenceno (Documentos de Patente 1 y 2). El Documento de Patente 1 divulga que la 1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina que es la materia prima se puede obtener mediante la hidrogenación de 20-(S)-camptotecina en ácido acético o dioxano-ácido acético en presencia de un catalizador de platino a presión y temperatura ambiente.

20 Por otra parte, el Documento de Patente 2 se refiere al procedimiento de dicho Documento de Patente 1 e indica lo siguiente: "Sin embargo, tal método no es totalmente satisfactorio, debido al hecho de que el producto hidrogenado es reactivo. Por lo tanto, la hidrogenación continúa más allá de la preparación del producto de tetrahidrocamptotecina deseado, dando como resultado la formación de productos de sobrerreducción. Adicionalmente, aunque el uso de una presión de hidrógeno supraatmosférica, aunque no se divulgue en la publicación de patente japonesa, sería deseable desde el punto de vista de obtener una reacción más rápida y/o una conversión mejorada de la materia prima de camptotecina, se ha encontrado que tales presiones no se pueden emplear eficazmente en un procedimiento tal como el de la patente japonesa debido a un incremento adicional en la formación de productos de sobrerreducción". Con vistas a solucionar el defecto en el método de hidrogenación del Documento de Patente 1, el Documento de Patente 2 propone usar un catalizador de metal noble en presencia de un moderador del catalizador de hidrogenación seleccionado de venenos de catalizadores de hidrogenación tales como dimetilsulfóxido, o usar el catalizador de metal noble en combinación con un vehículo especial tal como platino al 5% sobre carbono sulfurado.

35 También se sabe que la 7-etil-1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina se puede obtener poniendo en contacto 7-etil-20-(S)-camptotecina con hidrógeno y un catalizador de metal noble en presencia de un moderador del catalizador de hidrogenación seleccionado de venenos del catalizador de hidrogenación tales como dimetilsulfóxido (cfr. el Documento de Patente 3).

40 Se han presentado resultados de estudiar el uso de una gran variedad de catalizadores heterogéneos en la hidrogenación de quinolinas, que se puede considerar como una reacción modélica para la hidrogenación selectiva de camptotecinas que tienen una estructura principal de quinolina (Documento No Relativo a la Bibliografía de Patentes 2). Este documento sugiere la necesidad del uso simultáneo de un compuesto de azufre (p. ej., CS₂, H₂S) o CO con un catalizador de metal noble y un catalizador de níquel para hidrogenar selectivamente el anillo heterocíclico (anillo de piridina) solo de las quinolinas, de acuerdo con la hidrogenación selectiva de camptotecinas que se describe en los Documentos de Patente 2 y 3.

Técnica anterior

[Documento de Patente 1] JP 59(1984)-5188A

45 [Documento de Patente 2] JP 2.848.958, en particular, col. 23, L. 1- 28

[Documento de Patente 3] JP 2007-501275T

[Documento No Relativo a la Bibliografía de Patentes 1] Sawada et al., Chem. Pharma Bull. 39(12) - 3183 - 3188 (1991)

50 [Documento No Relativo a la Bibliografía de Patentes 2] Shaw et al., J. Heterocyclic Chem., 24, 1477 - 1483 (1987)

Compendio de la invención**Problema a resolver por la invención**

La hidrogenación convencional de camptotecina usa invariablemente catalizadores de metal noble costosos tales como platino. Por otra parte, el método descrito, por ejemplo, en el Documento de Patente 1 divulga que la hidrogenación se puede realizar a presión y temperatura ambiente, pero tiene el problema de que la reducción continúa incluso después de la formación de la tetrahidrocampptotecina buscada para formar productos de sobrerreducción.

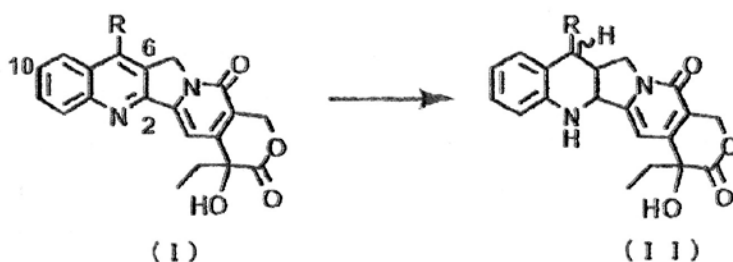
Los Documentos de Patente 2 y 3 propusieron, como un medio para mejorar el método anterior, llevar a cabo la reacción de hidrogenación en presencia simultánea de un moderador del catalizador de hidrogenación tal como dimetilsulfóxido, por ejemplo, para suprimir o restringir la formación de productos de sobrerreducción. Sin embargo, estos procedimientos tienen el problema de que requieren el uso de una cantidad mucho mayor (aproximadamente 50% en peso con respecto al sustrato) que la habitual de un catalizador de metal noble. Por otra parte, la reproducción por los presentes inventores de estas reacciones de reducción ha confirmado ahora que el control de la reacción es difícil también en los casos en los que está presente simultáneamente un moderador del catalizador de hidrogenación, ya que todavía tiene tendencia a tener lugar la sobrerreacción dependiendo de la eficacia de la agitación, la presión de reacción o la temperatura de reacción.

De ahí que se demande un método para la síntesis de derivados de 1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina, que se pueda usar a escala comercial, con bajo coste y de fácil control de la reacción.

Medios para resolver el problema

Con vistas a resolver el problema anterior, se ha avanzado de forma concentrada en los estudios de los presentes inventores, para hacer el sorprendente descubrimiento de que se puede preparar 1,2,6,7-tetrahidrocampptotecina o derivados de 1,2,6,7-tetrahidrocampptotecina con alta eficacia cuando se ponen en contacto camptotecina o derivados de camptotecina con hidrógeno en presencia de un catalizador de níquel, sin la presencia simultánea de tal compuesto de azufre o similar según se describe anteriormente.

Por lo tanto, la invención se completa basándose en el descubrimiento anterior y proporciona un método que comprende la reducción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), más específicamente camptotecina o un derivado de camptotecina, para producir el correspondiente 1,2,6,7-tetrahidrocompuesto representado por la siguiente fórmula (II), más específicamente 1,2,6,7-tetrahidrocampptotecina o un derivado de 1,2,6,7-tetrahidrocampptotecina, método que comprende una etapa de poner en contacto un compuesto de la fórmula (I) con hidrógeno en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de níquel como un catalizador de hidrogenación:



en las fórmulas, R indica un átomo o un grupo atómico seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₆.

Efecto de la invención

Según la invención, los 1,2,6,7-tetrahidrocompuestos buscados representados por la fórmula (II) anterior se pueden producir con gran eficacia, usando un catalizador de níquel que es notablemente más económico que un catalizador de metal noble y en un sistema de reacción simple en el que es innecesario el uso simultáneo de un moderador del catalizador de hidrogenación tal como un compuesto de azufre o similar.

Realizaciones para poner en práctica la invención

La camptotecina de partida representada por la fórmula (1) puede ser un extracto de una fuente natural, un material semisintético o totalmente sintético. Además, sus derivados alquilados en 7 pueden ser los preparados a partir de camptotecina mediante un método conocido de por sí: el alquilo C₁-C₆ en los derivados alquilados puede ser bien de cadena lineal o bien ramificado, e incluye metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.

Se puede usar en la presente invención cualquier catalizador de níquel tal como un polvo metálico, un aleación con otro metal o metales, un óxido, un hidróxido, una sal inorgánica, una sal orgánica o un catalizador Raney de níquel metálico o los soportados sobre vehículos, con tal de que se adapten al propósito de la invención y puedan catalizar eficazmente la reacción de hidrogenación. Aunque no se dan en sentido limitativo, como los vehículos para el catalizador de tipo soportado, se pueden nombrar tierra diatomácea, sílice, óxido complejo de alúmina (Al_2O_3), zeolita y similares. Se prefiere un catalizador de tipo soportado ya que permite el uso de una cantidad menor del metal, y también desde el punto de vista de la activación o el uso estable.

Ejemplos de tal catalizador incluyen catalizadores de níquel conocidos en el campo técnico pertinente, tales como níquel metálico, níquel reducido, níquel estabilizado, níquel-tierra diatomácea, níquel Raney, níquel Raney modificado, formiato de níquel, níquel Urushibara, borato de níquel, óxido de níquel, complejo de níquel, níquel-cobre-tierra diatomácea, níquel-circonia-tierra diatomácea, níquel-alúmina, níquel-sílice-alúmina, níquel-cobalto, níquel-cobre-cobalto, níquel-hierro, níquel-hierro-cobalto, níquel-hierro-fósforo, óxido de níquel-sílice, óxido de níquel-óxido de magnesio-alúmina y óxido de níquel-trióxido de molibdeno-alúmina.

De estos, el catalizador de níquel estabilizado sobre tierra diatomácea como el vehículo exhibe una actividad catalítica adecuada en la reacción y por lo tanto se prefiere.

Un catalizador de níquel estabilizado se refiere a uno que se prepara reduciendo una vez completamente óxido de níquel y posteriormente oxidando la superficie de níquel reducido, protegiendo de ese modo el níquel reducido con la película superficial oxidada. Al contrario que el catalizador de níquel reducido normal, hay poco riesgo de su oxidación o generación de calor cuando se expone a aire y, por otra parte, se prepara a fin de exhibir suficiente actividad de hidrogenación cuando se usa en reacciones de hidrogenación como tal. Uno en el que una pequeña cantidad de cocatalizador está presente simultáneamente para mejorar la resistencia a un compuesto de organoazufre que actúa como un veneno de catalizador letal para un catalizador de níquel (níquel estabilizado resistente a azufre) también se incluye en el alcance de un catalizador de níquel estabilizado.

Ejemplos de catalizador de níquel estabilizado preferido incluyen los soportados sobre tierra diatomácea, cada uno de los cuales contiene 5-80% en peso de níquel en términos de níquel u óxido de níquel, que contiene opcionalmente además del mismo 0,1-10% en peso de una o más sustancias seleccionadas adecuadamente de cobre, cromo, manganeso, hierro, cobalto, cinc, aluminio, molibdeno, volframio u óxidos de los mismos como el cocatalizador. En particular, es ventajoso un catalizador tal que contenga 40-60% en peso de níquel en términos de níquel u óxido de níquel y opcionalmente contenga además 1-5% en peso de una o más sustancias seleccionadas adecuadamente de cobre, cromo, manganeso, hierro, cobalto, cinc, aluminio, molibdeno, volframio o sus óxidos como el cocatalizador. Específicamente, se prefieren catalizadores de níquel estabilizados comercializados, N111, N112, N113, N113B, N103, N103B y N103K (NIKKI CHEMICAL CO. LTD.); SN-110, SN-150, SN-250, SN-300 y SN-750 (Sakai Chemical Industry); y Ni-5123P, Ni-5136P, Ni-5256P, Ni-0104T, Ni-3266, Ni-3288E, Ni-3737T y Ni-5256E (N.E. Chemcat). De esos, catalizadores de níquel estabilizados particularmente preferidos son N113 (el catalizador en el que una mezcla de níquel 18%, óxido de níquel (II) 39%, óxido de cobre (II) 2% y óxido de cromo (III) 2% está soportada sobre tierra diatomácea 26%) (NIKKI CHEMICAL CO. LTD.) o N-103 (una mezcla de níquel 27% y óxido de níquel (II) 33% está soportada sobre tierra diatomácea 30%) (NIKKI CHEMICAL CO. LTD.); y SN-250 (níquel u óxido de níquel (II) 55% está soportado sobre tierra diatomácea) (Sakai Chemical Industry).

La dosis de uso de tal catalizador de níquel se puede seleccionar para catalizar la reacción pretendida por la presente invención. Por ejemplo, cuando se usa el catalizador de níquel estabilizado N113 como el catalizador de hidrogenación, la cantidad catalítica es aproximadamente 5-100% en peso, en particular, 10-40% en peso, para camptotecina o un derivado de camptotecina que es el sustrato.

El disolvente inerte que se menciona en la presente invención cubre cualesquiera disolventes que no reaccionen directamente con los reaccionantes y el catalizador y no afecten adversamente a la reacción de hidrogenación de la invención, y que por otra parte sean capaces de disolver el producto. El disolvente puede ser una mezcla de dos o más de tales disolventes a una relación o relaciones adecuadas. Aunque no se dan en un sentido limitativo, se prefieren ácidos orgánicos C_1 - C_3 tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; o alcoholes C_1 - C_2 tales como metanol, etanol; o dioxano; o sus mezclas. El ácido acético se prefiere particularmente debido a su alta solubilidad de camptotecina o derivados de camptotecina y falta de efecto adverso sobre el sistema de reacción.

Una cantidad adecuada de tal disolvente es un volumen capaz de dispersar o difundir favorablemente en el mismo la camptotecina o el derivado de camptotecina que es el sustrato, y el catalizador. Una cantidad preferida del disolvente es aproximadamente 10-50 volúmenes por volumen del sustrato. Por ejemplo, cuando se usa ácido acético, se prefiere particularmente usar aproximadamente 10-20 veces el del sustrato.

La reacción de hidrogenación según la presente invención se puede llevar a cabo bajo una presión de hidrógeno adecuada, preferiblemente bajo aproximadamente 0,5 MPa como mínimo, en particular, dentro del intervalo de 1-3 MPa.

La temperatura a la que se realiza la reacción puede estar dentro de un intervalo adecuado teniendo en cuenta otras condiciones tales como el tipo del catalizador usado, la condición de presurización, etc. Un intervalo generalmente

preferido es de temperatura ambiente hasta 200°C, en particular, 90-140°C. El calentamiento puede acelerar el avance de la reacción, en lugar de llevarla a cabo a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción no se puede limitar, ya que las condiciones óptimas varían dependiendo de la presión de reacción, la temperatura, etc. Un tiempo generalmente preferido es 0,5-24 horas, en particular, 1-10 horas.

- 5 El orden de poner en contacto el disolvente de reacción, el sustrato y el catalizador de níquel se puede seleccionar según la necesidad en una ocasión individual.

10 Cuando la materia prima se hidrogena y el producto es 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina, se pueden formar cuatro tipos de estereoisómeros, que difieren con respecto a las posiciones relativas de los átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono de cabeza de puente compartidos por los anillos B y C. Además, cuando un alquilo C₁-C₆ está unido a la posición 7 de la 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina, se pueden formar ocho tipos de estereoisómeros. Todos estos estereoisómeros están incluidos en el alcance del compuesto representado por la fórmula (II). Cualquiera de estos estereoisómeros se puede usar como una materia prima para la síntesis de, por ejemplo, la 10-hidroxi-20-(S)-camptotecina correspondiente.

15 El aislamiento del 1,2,6,7-tetrahidrocompuesto representado por la fórmula (II) de la mezcla de reacción se puede llevar a cabo mediante cualesquiera métodos convencionales, por ejemplo, siguiendo el método que se describe en el Documento de Patente 1. También es posible filtrar la mezcla de reacción para retirar el catalizador de níquel de la misma, y someter el residuo sucesivamente a la siguiente etapa de reacción de convertir la 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina en 10-hidroxycamptotecina sin el aislamiento, según se describe en el Documento de Patente 2.

20 Posteriormente, la presente invención se explica en referencia a Ejemplos, entendiéndose que la invención no está limitada por las siguientes realizaciones. En los Ejemplos, la detección o la cuantificación de productos se realizaron bajo las siguientes condiciones de análisis de HPLC:

columna: CAPCELL PAK C18 MG II (Shiseido) (4,6 mm D.I. x 250 mm, 5 µm)

25 fase móvil: A/B = 1/1 (A: tampón de acetato sódico (pH 4,04), B: solución en metanol 5 mM de heptasulfonato sódico)

caudal: 1,0 ml/min.

temp. columna: 40°C

detección: UV 254 nm

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Preparación de 1,2,6, 7-tetrahidrocamptotecina

En un autoclave de alta presión de 350 ml, 6 g (17,2 mmol) de camptotecina se suspendieron en 60 ml de ácido acético, y a esto se añadieron 2,4 g de catalizador de níquel estabilizado (N113). Después de sustituir la atmósfera del autoclave por hidrógeno, la suspensión se calentó a 110°C bajo 2,0 MPa durante 3 horas con agitación, con lo que la materia prima desaparecía. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre 3 g de Celite y se lavó con 30 ml de ácido acético. El filtrado se lavó con heptano (una vez con 80 ml y dos veces con 60 ml cada una), se extrajo con 60 ml de cloroformo, y la capa orgánica se lavó sucesivamente con 30 ml de agua y 30 ml de solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre 2 g de sulfato magnésico, se filtró y se concentró. Se añadieron 10 ml de cloroformo al aceite de color naranja resultante y se calentó a 35°C para formar una solución homogénea. Al añadir a la misma 10 ml de heptano, se formaba un precipitado. Destilando el disolvente bajo presión reducida y secando el residuo, se obtenían 5,8 g de 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina como un polvo de color naranja (rendimiento: 96,8%, en el que la relación diastereoisomérica* era 21:76).

35 40

Nota) * La relación diastereoisomérica significa la relación de RRT 0,62 a RRT 0,9, significando cada uno de los valores numéricos después de RRT el tiempo de retención relativo, donde se supone que el tiempo de retención de camptotecina (CPT) es 1. Lo mismo se aplica posteriormente en la presente memoria

45 1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina (RRT 0,62)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,04 (1H, t), 6,99 (1H, d), 6,69 (1H, t), 6,61 (1H, s), 6,60 (1H, d), 5,57 (1H, d), 5,16 (1H, d), 4,89 (1H, t), 4,31 (1H, d), 4,21 (1H, dd), 4,08 (1H, dd), 3,63 (1H, s), 2,88 (1H, dd), 2,84 (1H, m), 2,45 (1H, dd), 1,79 (2H, m), 0,98 (3H, t)

1,2,6,7-tetrahidro-20-(S)-camptotecina (RRT 0,90)

50 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,07 (1H, t), 7,03 (1H, d), 6,72 (1H, t), 6,64 (1H, d), 6,60 (1H, s), 5,59 (1H, d), 5,13 (1H, d), 4,89 (1H, t), 4,36 (1H, d), 4,19 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,65 (1H, s), 2,88 (1H, dd), 2,83

(1H, m), 2,45 (1H, dd), 1,77 (2H, m), 0,94 (3H, t)

9,10,11,12-tetrahidro-20-(S)-camptotecina (RRT 1,24)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,64 (1H, s), 7,43 (1H, s), 5,72 (1H, d), 5,27 (1H, d), 5,05 (2H, s), 3,64 (1H, s), 3,05 (2H, t), 2,90 (2H, t), 1,88 (6H, m), 1,01 (3H, t)

5 Ejemplo 2: Preparación de 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina

En un autoclave de alta presión de 350 ml, 6 g (17,2 mmol) de camptotecina se suspendieron en 60 ml de ácido acético, y a esto se añadieron 1,2 g de catalizador de níquel estabilizado (N113). Después de la sustitución por hidrógeno de la atmósfera interior, la suspensión se calentó a 110°C bajo 2,0 MPa durante 6 horas con agitación, con lo que la materia prima desaparecía. El líquido de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre 10 0,5 g de Celite y se lavó con 10 ml de ácido acético. Un análisis de HPLC de esta solución confirmaba que este Ejemplo podía producir 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina con un rendimiento de 97% (La relación diastereoisomérica era 23:74).

Ejemplos 3-14 y Ejemplos Comparativos 1-12:

Preparación de 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina

15 Se repitieron operaciones similares a las del Ejemplo 2 aunque se variaba la temperatura de reacción, la cantidad del catalizador, la presión de reacción, etc. Se obtuvieron los resultados que se muestran en la siguiente Tabla.

Los Ejemplos Comparativos 1-8 son pruebas de reproducción de métodos conocidos. En el método del Ejemplo Comparativo 1 en el que se usaba PtO₂ como el catalizador de hidrogenación en presencia simultánea de dimetilsulfóxido como un moderador del catalizador de hidrogenación, se podía suprimir la sobrerreducción y la 20 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina se podía obtener cuantitativamente. Mientras, mediante el método del Ejemplo Comparativo 2 en el que no se usaba moderador del catalizador de hidrogenación, la camptotecina de partida desaparecía, el rendimiento del producto buscado era solo 1% debido a la sobrerreducción.

La reacción se llevó a cabo en los Ejemplos Comparativos 3-8 mediante un método similar usando como el 25 catalizador de hidrogenación 10% Pt/C, 5% Pt/C o 5% Pd/C, bajo presencia simultánea o ausencia de un moderador del catalizador de hidrogenación. Cuando se usaba simultáneamente el moderador del catalizador de hidrogenación, en ciertos casos la camptotecina de partida permanecía y la reacción no se completaba como en el Ejemplo Comparativo 3, o la sobrerreducción avanzaba aunque la materia prima permanecía sin reaccionar como en el Ejemplo Comparativo 7. Por otra parte, en todos los Ejemplos Comparativos 4, 6 y 8 que no usaban un moderador 30 del catalizador de hidrogenación, la sobrerreducción avanzaba y el rendimiento de la 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina buscada se disminuía. Estos resultados sugieren que el control de la reacción es ocasionalmente difícil en los métodos conocidos en el pasado.

Los Ejemplos Comparativos 9-12 muestran los resultados de llevar a cabo la reacción usando otros catalizadores en referencia a métodos conocidos y también usando ácido acético como el disolvente.

Los Ejemplos 3-14 muestran los resultados de la reducción usando catalizadores de níquel según la presente 35 invención, en los que la cantidad de cada catalizador de níquel era 20-40% con respecto al sustrato, la presión de reacción era 1-2 MPa, la temperatura de reacción era 100-120°C y el tiempo de reacción era 2-10 horas. La sobrerreducción se evitaba casi completamente y se producía 1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina con altos rendimiento.

Tabla 1

	Especie de Catalizador	Cantidad de Catalizador % p/CPT	DMSO % v/CPT	Presión MPa	Temperatura °C	Tiempo h	Rendimiento %			
							*4H-CPT (A)		CPT	
							RRT 0,62	RRT 0,9	RRT 1,0	*4H-CPT (B) RRT 1,24
Ejemplo Comparativo 1	PtO ₂	20	8				7	91	0	0
Ejemplo Comparativo 2							1	0	0	0
Ejemplo Comparativo 3	10% Pt/C	40	8				6	67	20	0
Ejemplo Comparativo 4							11	46	0	0
Ejemplo Comparativo 5	5% Pt/C	50	8	0,5	65	18	7	92	1	0
Ejemplo Comparativo 6							12	59	0	2
Ejemplo Comparativo 7	5% Pd/C	40	8				12	38	9	1
Ejemplo Comparativo 8							11	0	0	5
Ejemplo Comparativo 9	IrO ₂	30		2,5	110	16	0	0	>99	0
Ejemplo Comparativo 10	Cl(Ph ₃ P)Rh	30		2,5	110	16	0	0	>99	0
Ejemplo Comparativo 12	Zn	30		2,5	110	16	0	0	>99	0
Ejemplo Comparativo 12	Fe ₂ O ₃	30		2,5	110	16	0	0	>99	0

*CPT : 20-(S)-camptotecina

4H-CPT(A) : Producto buscado 1,2,6,7-tetrahidro-20(S)-captotecina

4H-CPT(B) : Subproducto 9,10,11,12-tetrahidro-20(S)-captotecina

Tabla 2

	Especie de Catalizador	Cantidad de Catalizador % p/CPT	DMSO % v/CPT	Presión MPa	Temperatura °C	Tiempo h	Rendimiento %			
							*4H-CPT (A)		CPT	
							RRT 0,62	RRT 0,9	RRT 1,0	*4H-CPT (B) RRT 1,24
Ejemplo 3	N103						22	78	0	0
Ejemplo 4	N113		120		2		21	76	0	3
Ejemplo 5	SN250						22	74	0	4
Ejemplo 6	N113		110		2		20	77	0	3
Ejemplo 7	N113			2	2		20	76	1	3
Ejemplo 8	SN250	40					23	72	0	4
Ejemplo 9	N113		100			10	19	72	0	2
Ejemplo 10	SN250						22	72	3	3
Ejemplo 11	N113		110		2		17	70	9	4
Ejemplo 12	SN250		110	1			21	74	1	4
Ejemplo 13	N113		110	2	2		19	76	1	4
Ejemplo 14	SN250	20	110				21	73	3	4

*CPT : 20-(S)-camptotecina

4H-CPT(A) : Producto buscado 1,2,6,7-tetrahidro-20(S)-captotecina

4H-CPT(B) : Subproducto 9,10,11,12-tetrahidro-20(S)-captotecina

N103: un catalizador en el que una mezcla de níquel 18%, óxido de níquel (II) 39%, óxido de cobre (II) 2% y óxido de cromo (III) 2% está soportada sobre tierra diatomácea 26% (NIKKI CHEMICAL CO. LTD.)

N113: un catalizador en el que una mezcla de níquel 27% y óxido de níquel (II) 33% está soportada sobre tierra diatomácea 30% (NIKKI CHEMICAL CO. LTD.)

- 5 SN250: un catalizador en el que níquel u óxido de níquel (II) 55% está soportado sobre tierra diatomácea (Sakai Chemical Industry)

Ejemplo 15: Preparación de 7-etil-1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina

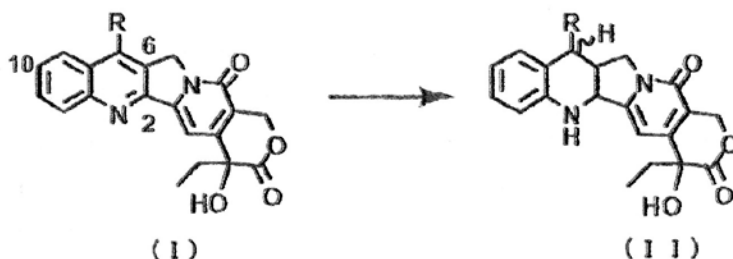
- 10 En un autoclave de alta presión se suspendieron 0,5 g (0,13 mmol) de 7-etilcamptotecina en 0,5 ml de ácido acético, y a esto se añadieron 20 mg de catalizador de níquel N113. Después de la sustitución por hidrógeno de la atmósfera interior, la suspensión se calentó a 110°C bajo 2,0 MPa durante 6 horas con agitación, con lo que la materia prima desaparecía. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de PTFE (ADVANTEC MFS, INC. DISMIC 13JP020AN) y se lavó con 0,5 ml de ácido acético. El análisis por HPLC confirmaba que se podía obtener 7-etil-1,2,6,7-tetrahidrocamptotecina de esta solución con un rendimiento de 96%.

7-Etil-1,2,6,7-tetrahidro-20*(S)-camptotecina

- 15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 7,0-6,8 (2H, m), 6,6-6,5 (2H, m), 6,30 (1H, s), 5,21 (1H, s), 4,91 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,01 (1H, m), 1,90 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,02 (3H, t), 0,78 (3H, t)

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende la reducción de un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) para producir el correspondiente 1,2,6,7-tetrahidrocompuesto representado por la siguiente fórmula (II), que comprende una etapa de poner en contacto un compuesto de la fórmula (I) con hidrógeno en un disolvente inerte, en presencia de un catalizador de níquel como un catalizador de hidrogenación:



en las fórmulas, R indica un átomo o un grupo atómico seleccionado del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₆.

2. Un método de producción según la reivindicación 1, en el que R es un átomo de hidrógeno.
- 10 3. Un método de producción según la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza porque el catalizador de níquel es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en níquel metálico, níquel reducido, níquel estabilizado, níquel-tierra diatomácea, níquel Raney, níquel Raney modificado, formiato de níquel, níquel Urushibara, borato de níquel, óxido de níquel, complejo de níquel, níquel-cobre-tierra diatomácea, níquel-circonia-tierra diatomácea, níquel-alúmina, níquel-sílice-alúmina, níquel-cobalto, níquel-cobre-cobalto, níquel-hierro, níquel-hierro-cobalto, níquel-hierro-fósforo, óxido de níquel-sílice, óxido de níquel-óxido de magnesio-alúmina y óxido de níquel-trióxido de molibdeno-alúmina.
- 15 4. Un método de producción según la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza porque el catalizador de níquel es níquel Raney, níquel Raney modificado o níquel estabilizado.
- 20 5. Un método de producción según la reivindicación 1 o 2, que se caracteriza porque el catalizador de níquel es níquel estabilizado.