



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 320 626**

51 Int. Cl.:
C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01250277 .9**

96 Fecha de presentación : **11.08.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **1149840**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.10.2001**

54 Título: **Drospirenona (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP) con menos de 0,2 % de impurezas.**

30 Prioridad: **12.08.1996 DE 196 33 685**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.05.2009

73 Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Mohr, Jörg-Thorsten y
Nickisch, Klaus**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 320 626 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).

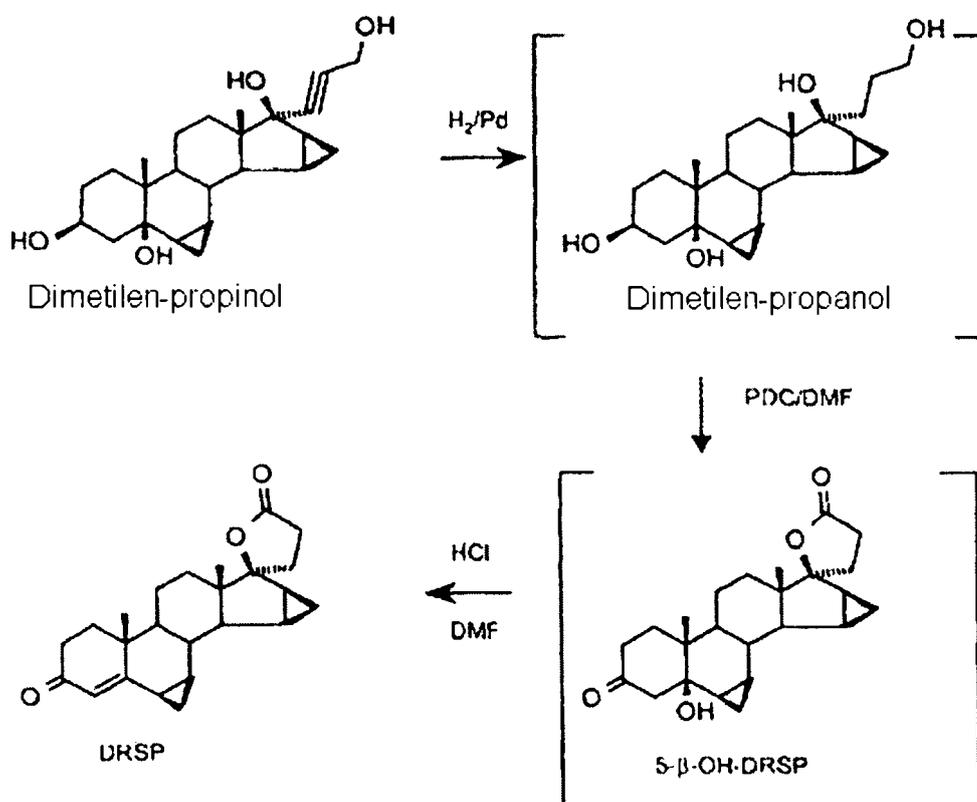
DESCRIPCIÓN

Drospirenona ($6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP) con menos de 0,2% de impurezas.

El invento se refiere a una drospirenona ($6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP) con menos de 0,2% de impurezas.

La drospirenona, ($6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP, INN = nombre internacional sin propietario) es conocida desde hace mucho tiempo como sustancia activa esteroidea (documentos de patente alemana DE 26 52 761 C2 y de solicitud de patente alemana DE 30 22 337 A1), y la preparación de las últimas 4 etapas se efectúa en un procedimiento conocido como "de un solo recipiente", en el que después de la hidrogenación de dimetilen-propinol no se aísla ninguno de los compuestos intermedios dimetilen-propanol y 5β -OH-DRSP por los que se pasa (véase el esquema siguiente).

Una síntesis análoga, pero mediando utilización de una oxidación con dicromato de piridinio, es conocida por el estado de la técnica [Angew. Chemie, 21, 9, (1982), páginas 696-697]. Síntesis similares para la preparación de 17,21-carbolactonas esteroideas se describen también en el contexto de los documentos de solicitudes de patentes europeas EP-A-0 075 189 y EP-A-0 051 143, pero con participación de reacciones microbiológicas. Sin embargo, no se divulgan en ellos oxidaciones con participación de compuestos de rutenio.



El dimetilen-propinol se hidrogena en el seno de THF con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón para formar el dimetilen-propanol. La solución de hidrogenación así obtenida, que contiene el propanol como producto principal y proporciones variables de un lactol, se hace reaccionar sin aislamiento ni tratamiento intermedio para formar la drospirenona (DRSP).

Para ello, en primer lugar se efectúa un cambio de disolventes, de THF por DMF, y a continuación el propanol se oxida a 40°C con un exceso de 3,7 equivalentes de dicromato de piridinio (PDC) para formar una mezcla de DRSP y 5β -OH-DRSP. La función 5β -OH en el producto de oxidación es inestable frente a ácidos, ácidos de Lewis y condiciones básicas a temperaturas elevadas, puesto que en todos los casos con la formación de la cetona insaturada en Δ -4,5 en la drospirenona se obtiene un producto termodinámicamente más estable. La eliminación de la función β -OH en la 5β -OH-DRSP transcurre hasta formar la drospirenona, más estable termodinámicamente, y no se podía reprimir.

ES 2 320 626 T3

La mezcla contiene por regla general proporciones variables de ambos componentes, presentándose la 5 β -OH-DRSP por lo general como componente principal en la relación de 2-3:1. En la última etapa de la secuencia en un solo recipiente, la mezcla de dos componentes se transforma en la DRSP, bruta, mediante la adición de ácido clorhídrico semiconcentrado.

5

En la siguiente tabla se recopilan las últimas cuatro tandas de funcionamiento

10

Tanda	Rendimiento, en bruto (%)	Pureza (método del 100 %)
1	57,2	98,9
2	63,7	99,09
3	46,5	99,18
4	58,3	98,81
Total	Rendimiento medio: 56,4	Pureza media: 98,9

15

20

25 En la media de todas las tandas de funcionamiento, partiendo del dimetilen-propinol, se consigue un rendimiento teórico de 56% de la DRSP, en bruto, con una pureza según la HPLC (cromatografía de líquido de alto rendimiento) de 98,9%.

30 Es misión del invento poner a disposición un nuevo procedimiento de preparación de la drospirenona, que sea más selectivo y sencillo en su realización que el del estado de la técnica y además de ello sea más ecológico; (con ahorro de una oxidación con trióxido de cromo).

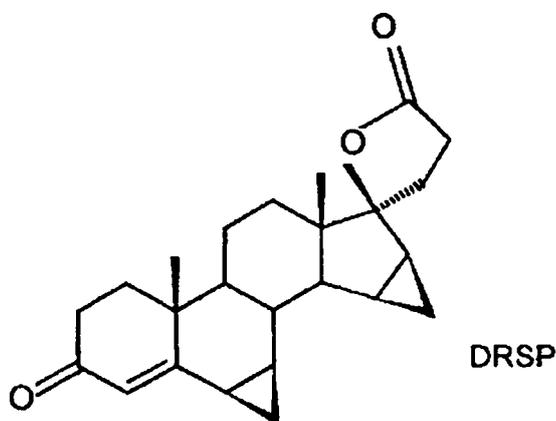
35

El problema planteado por esta misión se resuelve de acuerdo con la enseñanza de las reivindicaciones. El invento descrito en la solicitud principal comprende un procedimiento para la preparación de drospirenona (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP)

40

45

50

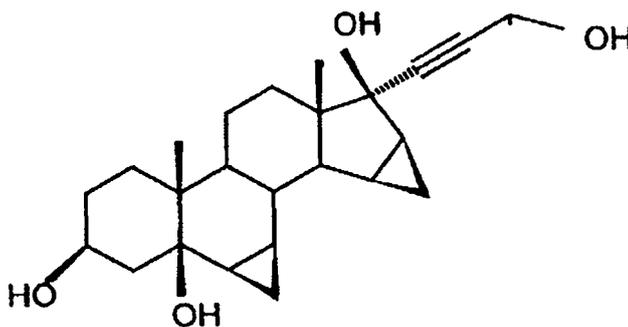


por hidrogenación catalítica de 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol

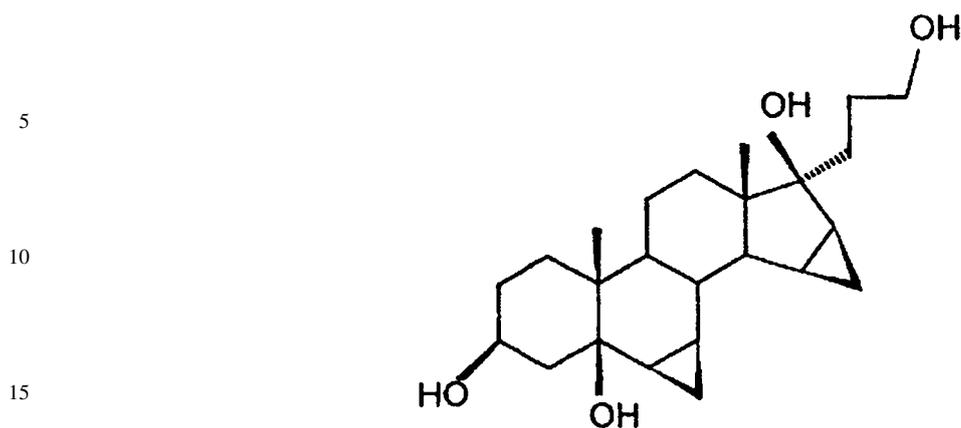
55

60

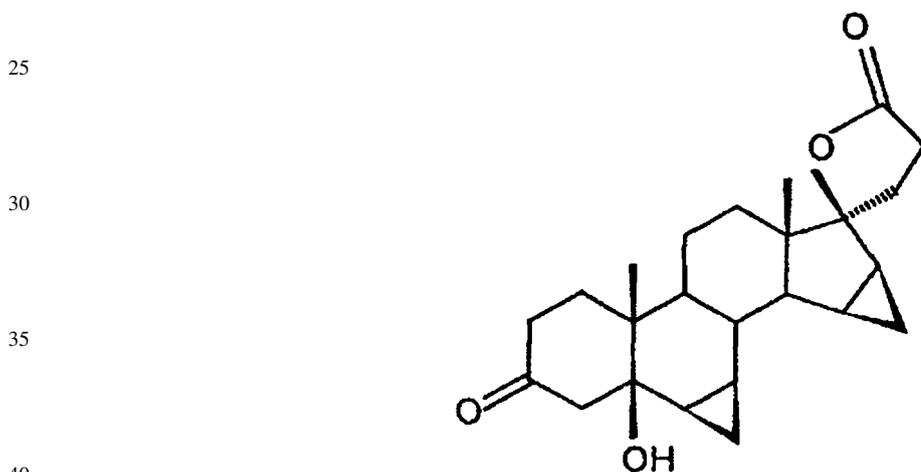
65



para formar la 7 α -(3-hidroxi-1-propil-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol,



20 por oxidación en presencia de una sal de rutenio para formar la 6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-hidroxi-3-oxo-17α-androstano-21,17-carbolactona,



y por subsiguiente separación del agua.

45 El invento comprende la subsiguiente eliminación del agua desde la 5β-OH-DRSP para dar la drospirenona, por adición de un ácido o de un ácido de Lewis.

50 De manera análoga al procedimiento conocido a partir del estado de la técnica, en el procedimiento se hidrogena el dimetil-dipropinol en el seno de THF con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbón. La solución de hidrogenación se somete a continuación a un cambio de disolventes, de THF por acetonitrilo. La solución en acetonitrilo se oxida con una cantidad catalítica de tricloruro de rutenio (1% en moles) y 3 equivalentes de bromato de sodio a 40-60°C deliberadamente para formar la 5β-OH-DRSP.

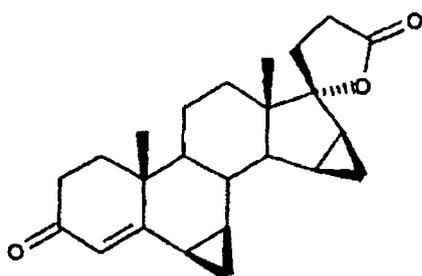
55 A pesar de la gran inestabilidad de la 5β-OH-DRSP frente a ácidos, ácidos de Lewis tales como por ejemplo los compuestos de cromo en el antiguo procedimiento de realización, bases fuertes o altas temperaturas, que en todos los casos se ha atribuir al elevado poder impulsor para la formación de la cetona insaturada en Δ-4,5 que es más estable termodinámicamente, en las condiciones seleccionadas de reacción se consigue la síntesis selectiva de la 5β-OH-DRSP, sin que se pueda observar ninguna formación de drospirenona. La 5β-OH-DRSP se puede aislar a partir de la solución de reacción mediante una precipitación con agua que se puede llevar a cabo de una manera sencilla (desde el aspecto técnico).

60 Los rendimientos se sitúan en el intervalo de 68% a 75% a lo largo de las dos etapas, de hidrogenación y subsiguiente oxidación.

65 A partir de experimentos propios de la solicitante es conocido que la drospirenona, al ser sometida a la acción de un ácido, se puede descomponer según dos vías de reacción. En uno de los casos, la drospirenona se transforma en condiciones ácidas con facilidad en la isolactona epímera.

5

10



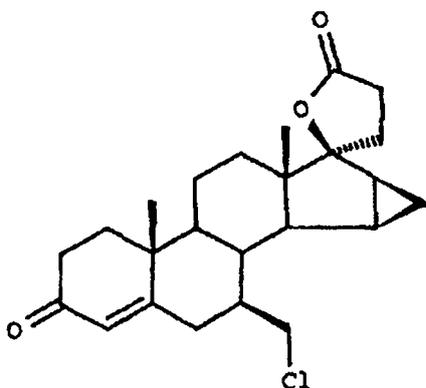
15

El segundo producto secundario se forma mediante un ataque por HCl sobre el grupo 6,7-metileno, que conduce al producto de apertura del anillo.

20

25

30



35

Ambos productos secundarios, la isolactona y el producto de apertura del anillo que se ha formado mediante la acción de un ácido, se reprimen en las condiciones de reacción de nuevo procedimiento en tal grado, que solamente ellos se pueden observar en un orden de magnitud de $< 0,2\%$.

40

Al realizar la eliminación se consigue un rendimiento de 96% del teórico. El rendimiento total de nuevo procedimiento está situado por lo tanto en el intervalo de 65% a 72% del teórico.

45

Una ventaja adicional muy esencial del procedimiento conforme al invento con respecto al estado de la técnica se encuentra en el sector de la ecología. Se ha conseguido reemplazar los tóxicos compuestos de cromo hasta ahora utilizados, que se utilizaban hasta ahora para la oxidación en forma de las sales de PDC y que posteriormente se tienen que evacuar en forma de sus soluciones, por cantidades catalíticas de un metal. Además de ello es posible reciclar la mezcla empleada de acetonitrilo y agua por una destilación azeótropa, por lo que tampoco es de esperar ningún peligro para el medio ambiente.

Ejemplos

50

6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-hidroxi-3-oxo-17α-androstano-21,17-carbolactona

55

50 g del *17α-(3-hidroxi-1-propil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstano-3β,5,17β-triol* se hidrogenan en el seno de 1.000 ml de THF en presencia de 10 g de paladio (al 10%) sobre carbón y de 3 ml de piridina, hasta que se recojan 2 equivalentes de hidrógeno. A continuación el catalizador se separa por filtración y la solución se concentra hasta sequedad, obteniéndose 52,7 g del *7α-(3-hidroxi-1-propil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstano-3β,5,17β-triol*, que se hacen reaccionar ulteriormente sin purificación.

60

65

50,2 g del *7α-(3-hidroxi-1-propil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstano-3β,5,17β-triol* se suspenden en 250 ml de acetonitrilo y se calientan a 45°C. Para ello, se añaden gota a gota 0,52 g de tricloruro de rutenio disueltos en 10 ml de agua y 62,46 g de bromato de sodio disueltos en 250 ml de agua. Se sigue agitando durante 2 horas a 50°C y a continuación la solución se sofoca por adición de 1.000 ml de agua. Se añaden 200 ml de acetato de etilo, las fases se separan y a continuación la fase acuosa se extrae con 600 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se concentran hasta sequedad. De este modo se obtienen 43,44 g de la *6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-hidroxi-3-oxo-17α-androstano-21,17-carbolactona* como un producto bruto. Por recristalización en una mezcla de acetona e isoéter se obtienen 35,7 g de *6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-hidroxi-3-oxo-17α-androstano-21,17-carbolactona* con un punto de fusión de 216-218°C. El poder rotatorio se sitúa en $-65,6^\circ$ (línea de sodio, $c = 1,02$ en CHCl_3).

ES 2 320 626 T3

6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

28 g de *6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-hidroxi-3-oxo-17α-androstano-21,17-carbolactona* se suspenden en 280 ml de THF y a continuación se mezclan con 1,5 g de ácido p-toluenosulfónico, 10% en moles. Después de 30 minutos se añaden 125 ml de una solución saturada de NaCl y 8,2 ml de una solución 1 N de NaOH. Después de haber separado las fases, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra hasta sequedad, obteniéndose 25,67 g de *6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona* como un producto bruto, cuya pureza según la determinación por HPLC está situada en 93%.

Para la purificación ulterior se recomienda o bien una recristalización realizada tres veces a partir de una mezcla de metanol e isoéter, que proporciona un producto con una pureza > 99,5% de acuerdo con la HPLC. Alternativamente se puede llevar a cabo también una purificación por HPLC con una mezcla de hexano y acetato de etilo = 1:1 como eluyente en presencia de 10 μm de Kromasil, que asimismo proporciona la *6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-eno-21,17-carbolactona* con una pureza > 99,5%.

El punto de fusión de la sustancia cromatografiada está situado en 197,5° - 200°C.

ES 2 320 626 T3

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la preparación de drospirenona ($6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo- 17α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, DRSP) mediante separación del agua a partir de la $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -hidroxi-3-oxo- 17α -androstano-21,17-carbolactona por adición de un ácido o un ácido de Lewis.

10 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

la subsiguiente separación del agua tiene lugar por adición de ácido p-toluenosulfónico.

15 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque

la subsiguiente separación del agua tiene lugar por adición de ácido clorhídrico semiconcentrado.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

70