

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 923**

51 Int. Cl.:

**C07J 21/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2015** **E 15190131 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018** **EP 3009443**

54 Título: **Proceso para la preparación de 7alfa-(metoxicarbonil)-3-oxo-17alfa-pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolactona, un intermedio útil para la síntesis de moléculas con actividad farmacológica**

30 Prioridad:

**17.10.2014 IT MI20141800**

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

**13.02.2019**

73 Titular/es:

**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)  
Via Abbondio Sangiorgio 12  
20145 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**LENNA, ROBERTO;  
DI BRISCO, RICCARDO y  
BARBIERI, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

**RUO , Alessandro**

**ES 2 699 923 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**

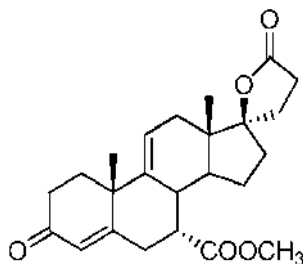
Proceso para la preparación de 7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolactona, un intermedio útil para la síntesis de moléculas con actividad farmacológica

5

**Campo de la invención**

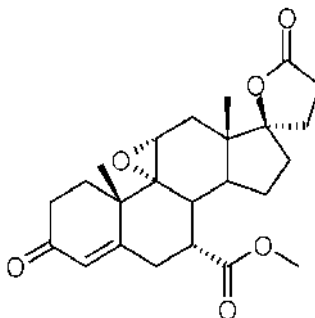
**[0001]** La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis del intermedio 7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4,9(11)-dien-21,17-carbolactona, que tiene la siguiente fórmula estructural (V):

10



(V)

útil en la síntesis de eplerenona, que tiene la siguiente fórmula estructural (II):



(II)

15

**Antecedentes de la técnica**

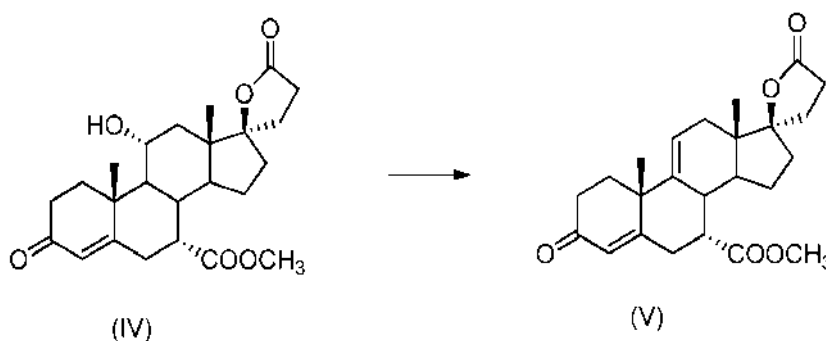
**[0002]** La eplerenona es un esteroide sintético con actividad farmacológica como antagonista de la aldosterona, cuyo exceso en el cuerpo humano se relaciona con afecciones patológicas crónicas incluyendo la hipertensión. Esta no es la primera molécula sintética con actividad anti-aldosterona utilizada en la preparación de fármacos, pero, a diferencia de sus predecesores, entre los cuales el más importante es la espironolactona, tiene una actividad hormonal reducida. Esta característica conduce a una disminución de los efectos secundarios no deseados en el sistema endocrino.

25

**[0003]** La eplerenona se desvela en la patente de los EE.UU. N.º 4.559.332 de 1985.

**[0004]** El objeto de transformación de la presente solicitud, la eliminación de una molécula de agua del intermedio (IV) al intermedio (V) que se representa a continuación

30



5 se describe en el documento WO 03/082895, en el documento WO 98/25948 a través de la formación de intermedios reactivos de hidroxilo en la posición 11 que se ha de eliminar más adelante y en el documento WO 97/21720.

10 **[0005]** Como puede comprobarse fácilmente en las descripciones experimentales proporcionadas en dichas solicitudes de patente, sin embargo, dichas reacciones parecen complejas, cargadas por la formación de cantidades considerables de subproductos.

**[0006]** Algunos de los ejemplos de estos documentos no proporcionan ninguna indicación con respecto al rendimiento y la calidad.

15 **[0007]** La reacción del intermedio (IV) al intermedio (V) es de importancia fundamental para el rendimiento y la calidad de la eplerenona final que puede obtenerse mediante oxidación del intermedio (V).

**[0008]** Por tanto, existe la necesidad de realizar la transformación del intermedio (IV) al intermedio (V) con una reacción simple, caracterizada por altos rendimientos e implementada fácilmente a escala industrial.

## 20 Sumario de la invención

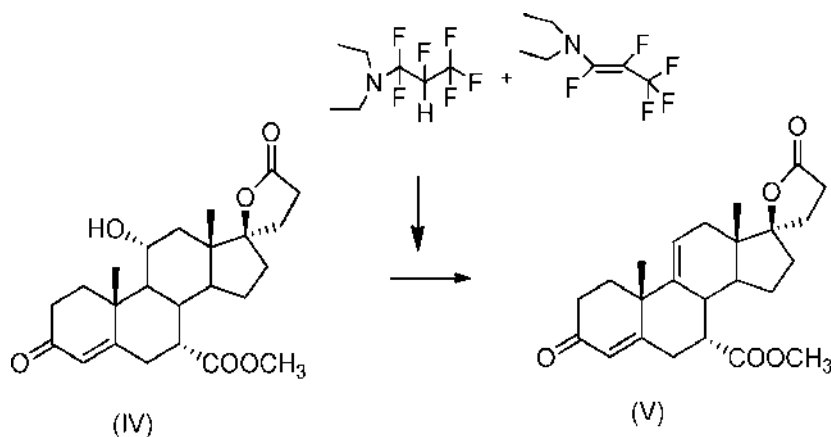
**[0009]** El objeto de la presente invención es proporcionar una nueva reacción de síntesis del intermedio 7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-9(11)-dien-21,17-carbolactona (V) sin los inconvenientes de la técnica anterior.

25 **[0010]** De acuerdo con la realización de la presente invención, este objeto se consigue mediante el uso de la mezcla (Et)<sub>2</sub>NCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>/(Et)<sub>2</sub>NFC=CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, obtenida haciendo reaccionar dietilamina con hexafluoropropeno, en la que los dos componentes están presentes en cantidades equivalentes o aproximadamente equivalentes, como se describe en detalle a continuación.

## 30 Descripción detallada del proceso

**[0011]** El proceso de la invención se refiere a la preparación del intermedio (V) mediante la eliminación de agua del intermedio (IV) usando como reactivo la mezcla (VI) (Et)<sub>2</sub>NCF<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>/(Et)<sub>2</sub>NFC=CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> obtenida haciendo reaccionar dietilamina con hexafluoropropeno.

35



**[0012]** El contenido de los dos componentes de la mezcla (VI) se determina con análisis cromatográfico de gases.

[0013] Las cantidades de los dos componentes de la mezcla (VI) son variables en relaciones de manera que el área del componente minoritario no sea inferior al 75 % y, preferentemente, no sea inferior al 90 %, con respecto al área del componente mayoritario.

5 [0014] El disolvente de reacción es un disolvente puro clorado o una mezcla de disolventes que contiene al menos un disolvente clorado, inerte en las condiciones de reacción, que solubilizan el intermedio (IV).

[0015] Preferentemente, se usan cloruro de metileno y/o cloroformo como disolventes clorados.

10 [0016] El volumen de disolvente utilizado está preferentemente entre 5 y 20 ml, más preferentemente entre 7,5 y 15 ml, por gramo del esteroide utilizado. La temperatura de reacción está preferentemente entre 0 y 45 °C, más preferentemente entre 25 y 35 °C.

15 [0017] El tiempo de reacción es preferentemente de entre 12 y 48 horas, más preferentemente de entre 24 y 36 horas.

[0018] La cantidad de mezcla reactiva (VI) utilizada (v/p) está preferentemente entre el 50 y el 100 % en volumen, más preferentemente entre el 50 y el 75 %, con respecto al peso del esteroide de reacción.

## 20 Ejemplos

[0019] La invención se describirá adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

25 [0020] Los reactivos y disolventes utilizados, a menos que se indique lo contrario, están disponibles en el mercado de proveedores comunes de reactivos de laboratorio tales como Sigma-Aldrich, Fluka o equivalentes.

[0021] El reactivo de Ishikawa utilizado en el Ejemplo 1, de acuerdo con las indicaciones del fabricante, consiste en más del 90 % de N,N-dietil-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropilamina.

30 [0022] Los controles analíticos por medio de cromatografía de capa fina se realizan usando placas Merck con el código 1.05554.0001.

[0023] Las comprobaciones por CG se realizan con el cromatógrafo de gases Agilent modelo 7890A.

35 [0024] Las comprobaciones por HPLC se realizan usando los cromatógrafos Agilent modelo 1290 Infinity y modelo 1200.

### EJEMPLO 1 (comparativo)

40 [0025] Este ejemplo es representativo de la reproducción del ejemplo 18 del documento WO 03/082895.

[0026] Se suspenden 5 g de 11 $\alpha$ -hidroxi-7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (IV) en 15 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente; se añaden 2,55 ml de reactivo de Ishikawa (Aldrich 564990), obteniéndose de este modo a una suspensión.

45 [0027] La mezcla se calienta a 60 °C y después de 2,5 horas, se comprueba el progreso de la reacción mediante CCF: sin reacción.

[0028] Se añaden 15 ml de acetonitrilo y 2,55 ml de reactivo de Ishikawa (Aldrich 564990) adicionales.

50 [0029] El sistema se mantiene a 60 °C después de 1 hora, se comprueba el progreso de la reacción mediante CCF: formación mínima de intermedio (V), intermedio de partida (IV) muy predominante.

### EJEMPLO 2

55 [0030] Se suspenden 5 g de 11 $\alpha$ -hidroxi-7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (IV) en 15 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente; se añaden 2,55 ml de reactivo de Ishikawa (Aldrich 564990), obteniéndose de este modo una suspensión.

60 [0031] La mezcla se calienta a 60 °C y, después de 2,5 horas, se comprueba el progreso de la reacción mediante CCF: sin reacción.

[0032] Se añaden 5 ml de cloruro de metileno (matraz de reacción tapado), obteniéndose de este modo una solución clara después de 30 minutos.

65 [0033] Después de 1 hora adicional de reacción, el sistema se enfría a 25 °C, comprobando el progreso de la

reacción mediante CCF: formación mínima de intermedio (V), intermedio de partida (IV) muy predominante.

**[0034]** Se deja en agitación durante 16 horas a 20-25 °C, obteniéndose, después de 16 horas, la desaparición del intermedio de partida (IV) con la formación de intermedio (V) más otras manchas en la CCF.

5 **[0035]** La reacción se interrumpe mediante la adición de metanol en primer lugar y después 15 ml de una solución acuosa básica de agua-bicarbonato de sodio con pH = 8 a la mezcla de reacción.

10 **[0036]** La fracción orgánica se retira mediante destilación a presión reducida, obteniéndose un sólido (6 g) cuyo contenido de intermedio (V), determinado mediante análisis por HPLC, es igual a 3,47 g, que corresponde a un rendimiento del 72,5 %.

**[0037]** El producto se coloca en agitación durante 10 horas en metil terc butil éter (25 ml) a 25 °C.

15 **[0038]** Después de la filtración y el secado, se obtienen 3,5 g de sólido.

**[0039]** El contenido del intermedio (V) de este sólido, determinado mediante análisis por HPLC, es igual a 3,1 g, que corresponde a un rendimiento del 66 %.

### 20 **EJEMPLO 3**

**[0040]** Se suspenden 10 g de 11 $\alpha$ -hidroxi-7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-eno-21,17-carbolactona (IV) en 100 ml de cloroformo a temperatura ambiente; se añaden 5,1 ml de reactivo (VI).

25 **[0041]** La mezcla se agita a 30 °C, comprobándose el progreso de la reacción mediante CCF después de 30 horas: reacción finalizada.

**[0042]** La reacción se interrumpe mediante la adición de metanol en primer lugar y después 30 ml de una solución acuosa básica de agua-bicarbonato de sodio con pH = 8 a la mezcla de reacción.

30 **[0043]** Las fases se separan, la fracción orgánica se elimina mediante destilación a presión reducida, obteniéndose un sólido de color amarillo que se seca a T = 45 °C a P reducida hasta peso constante (9,93 g); el sólido es de una calidad adecuada para utilizarse en las siguientes etapas.

35 **[0044]** El contenido del intermedio (V), determinado mediante análisis por HPLC, es igual a 8,63 g, que corresponde a un rendimiento del 90 %.

### **EJEMPLO 4**

40 **[0045]** Este ejemplo es representativo de la producción de la mezcla de reacción (VI).

**[0046]** A temperatura ambiente, se cargan en un matraz 100 ml de diclorometano y 17,7 ml de dietilamina.

45 **[0047]** Se enfría a T = -10 °C y, con agitación, se hacen que la solución absorba 32,5 g de hexafluoropropeno durante 10 horas.

**[0048]** La comprobación por CG muestra la desaparición completa de la dietilamina de la mezcla de reacción.

50 **[0049]** El diclorometano se destila a presión reducida, obteniéndose 33,7 g de mezcla reactiva (VI) que en la comprobación por CG muestra la presencia virtualmente exclusiva de los dos componentes fluorados con áreas del 49,94 y 48,46 %.

**[0050]** Puede usarse una mezcla de este tipo tal cual sin necesidad de purificaciones posteriores.

**REIVINDICACIONES**

- 5 **1.** Proceso para la producción de 7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-9(11)-dien-21,17-carbolactona (V) que comprende la eliminación de una molécula de agua de 11 $\alpha$ -hidroxi-7 $\alpha$ -(metoxicarbonil)-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona (IV) mediante reacción con la mezcla (VI) (Et)<sub>2</sub>NCF<sub>2</sub>CHFCl<sub>3</sub>/(Et)<sub>2</sub>NFC=CFCl<sub>3</sub>, en el que:
- las cantidades de los dos componentes de dicha mezcla (VI) son variables en relaciones de manera que, en un análisis cromatográfico de gases, el área del componente minoritario no sea inferior al 75 % del área del componente mayoritario;
  - 10 - el intermedio (IV) se hace reaccionar con la mezcla (VI) en un disolvente clorado puro o en una mezcla de disolventes en la que al menos uno de los componentes es un disolvente clorado.
- 15 **2.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las cantidades de los dos componentes de dicha mezcla (VI) son variables en relaciones de manera que, en un análisis cromatográfico de gases, el área del componente minoritario no sea inferior al 90 % del área del componente mayoritario.
- 3.** Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el disolvente es un disolvente clorado.
- 20 **4.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente clorado es cloruro de metileno y/o cloroformo.
- 5.** Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción es de entre 0 y 45 °C.
- 25 **6.** Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el tiempo de reacción es de entre 12 y 48 horas.
- 7.** Proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el tiempo de reacción es de entre 24 y 36 horas.