

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1997.08.11	(73) Titular(es): BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH ALFRED-NOBEL-STR. 10 40789 MONHEIM AM RHEIN DE
(30) Prioridade(s): 1996.08.12 DE 19633685	
(43) Data de publicação do pedido: 2010.03.31	
(45) Data e BPI da concessão: 2014.07.02 162/2014	(72) Inventor(es): JÖRG-THORSTEN MOHR DE KLAUS NICKISCH DE
	(74) Mandatário: MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA AV LIBERDADE, Nº. 69 - 3º D 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DROSPIRENONA (6SS,7SS;15SS,16SS-DIMETILENO-3-OXO-17ALFA-PREGNA-4-ENO- 21,17-CARBOLACTONA, DRSP)**

(57) Resumo:

PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DROSPIRENONA (6,7;15,16- DIMETILENO-3-OXO-17-PREGNA-4-ENO-21,17-CARBOLACTONA, DRSP) POR DISSOCIAÇÃO DE ÁGUA DE 6,7,15,16-DIMETILENO-5- HIDROXI-3-OXO-17-ANDROSTANO-21,17-CARBOLACTONA.

RESUMO

**"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DROSPIRENONA
(6SS, 7SS; 15SS, 16SS-DIMETILENO-3-OXO-17ALFA-PREGNA-4-ENO-
21, 17-CARBOLACTONA, DRSP) "**

Processo para preparação de drospirenona ($6\beta, 7\beta; 15\beta, 16\beta$ -dimetileno-3-oxo- 17α -pregna-4-eno-21, 17-carbolactona, **DRSP**) por dissociação de água de $6\beta, 7\beta, 15\beta, 16\beta$ -dimetileno- 5β -hidroxi-3-oxo- 17α -androstando-21, 17-carbolactona.

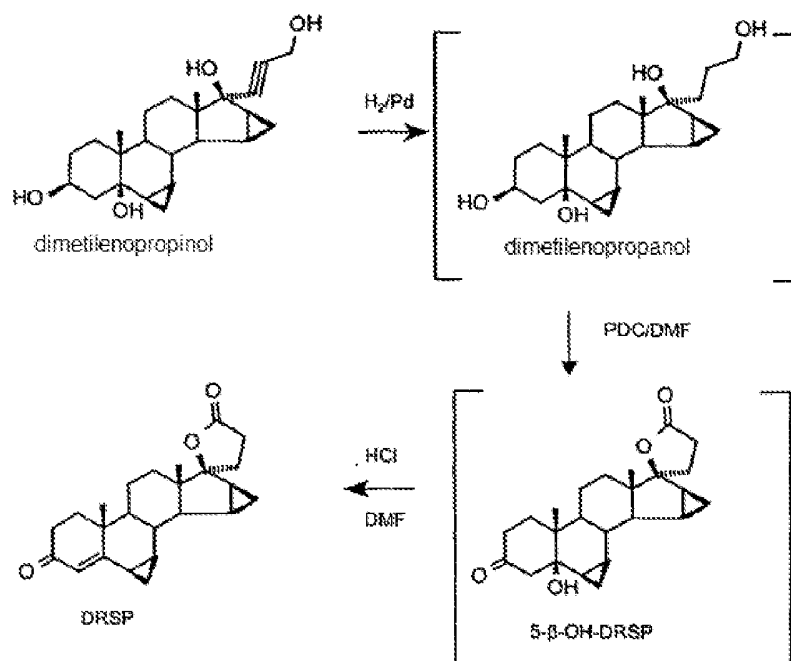
DESCRIÇÃO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE DROSPIRENONA (6SS, 7SS; 15SS, 16SS-DIMETILENO-3-OXO-17ALFA-PREGNA-4-ENO- 21, 17-CARBOLACTONA, DRSP) "

A invenção refere-se a um processo para preparação de drospirenona (6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21, 17-carbolactona, **DRSP**) de 6 β , 7 β , 15 β , 16 β -dimetileno-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstano-21, 17-carbolactona na forma isolada por dissociação de água.

A drospirenona (6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21, 17-carbolactona, **DRSP**, INN) é conhecida há longo tempo como substância activa esteróide (DE 26 52 761 C2 e DE 30 22 337 A1), e a preparação dos últimos quatro passos é realizada como um processo com todos os ingredientes juntos; no qual, depois da hidrogenação do dimetileno-propinol, não é isolado qualquer dos produtos intermédios resultantes dimetilenopropanol e 5- β -OH-DRSP (ver equação química a seguir).

É conhecida do estado da técnica uma síntese análoga, mas mediante a utilização de uma oxidação com dicromato de piridínio [Angew. Chemie, 21, 9 (1982), páginas 696 - 697]. São também descritas sínteses semelhantes para a preparação de 17, 21-carbolactonas esteróides nos Documentos EP-A-0 075 189 e EP-A-0 051 143, todavia, com a participação de reacções microbiológicas. No entanto, não são reveladas ali oxidações em que tomem parte compostos de ruténio.



O dimetilenopropinol é hidrogenado ao dimetilenopropanol com hidrogénio em THF, na presença de paládio/carvão activado. A solução de hidrogenação assim obtida, que contém o propanol como produto principal e proporções variáveis de lactol, é levado a reagir à drospirenona (DRSP) sem isolamento nem processamento intermédio.

Para este efeito, é realizada primeiro uma troca de solventes, de THF para DMF, e em seguida o propanol é oxidado a 40 °C com um excesso de 3,7 equivalentes de dicromato de piridínio (PDC), obtendo-se uma mistura de DRSP e de 5- β -OH-DRSP. A função 5- β -OH no produto de oxidação é instável relativamente aos ácidos, a ácidos de Lewis e em condições básicas a temperaturas elevadas, visto que em todos os casos é obtido um produto termodinamicamente mais estável, com a conversão da cetona insaturada em Δ -4,5 na drospirenona. A eliminação da função β -OH na 5- β -OH-DRSP decorre no sentido de uma drospirenona termodinamicamente mais estável e não pôde ser suprimida.

A mistura contém, regra geral, proporções variáveis dos dois componentes, ocorrendo geralmente a 5- β -OH-DRSP como componente principal, na proporção de 2-3:1. No último passo da sequência com todos os produtos juntos, a mistura de dois componentes é transformada em DRSP bruta, por adição de ácido clorídrico semi-concentrado.

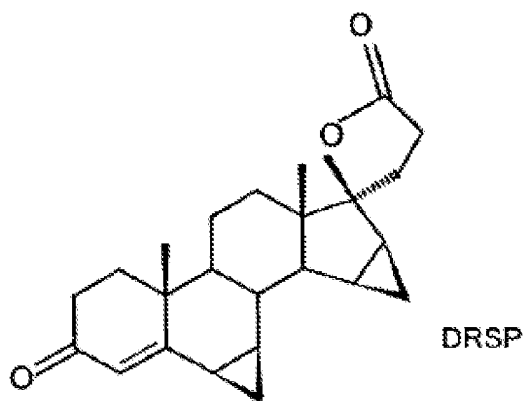
No quadro seguinte são apresentadas as últimas quatro preparações da operação.

Preparação	Rendimento, bruto (%)	Pureza (100% - método)
1	57,2	98,9
2	63,7	99,09
3	46,5	99,18
4	58,3	98,81
total	rendimento médio: 56,4	Pureza média: 98,9

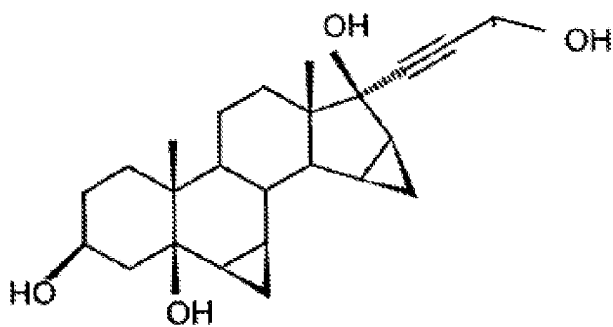
Como média de todas as preparações da operação, partindo-se do dimetilenopropinol, obtém-se um rendimento teórico de DRSP de 56%, bruto, com uma pureza por HPLC de 98,9%.

O problema da invenção é revelar um novo processo para a preparação da drospirenona, que é mais selectivo e mais simples na sua realização do que o do estado da técnica, e que, além disso, é ecológico (omissão de uma oxidação com trióxido de crómio).

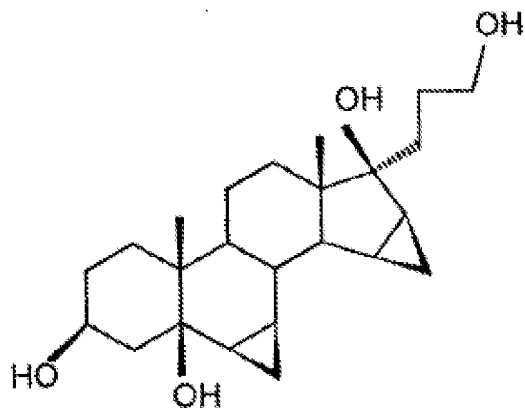
Este problema é solucionado de acordo com os ensinamentos da reivindicação. A invenção, descrita no pedido de patente original, compreende um processo para a preparação de drospirenona (6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21,17-carbolactona, **DRSP**)



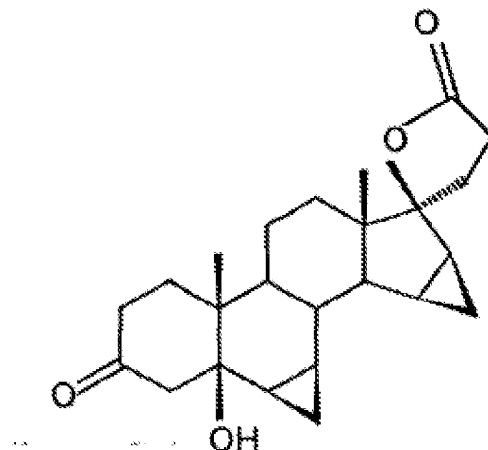
por hidrogenação catalítica de 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstando-3 β ,5,17 β -triol



ao 7 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstando-3 β ,5,17 β -triol,



oxidação na presença de um sal de ruténio, obtendo-se a 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstando-21,17-carbolactona,



e em seguida a dissociação de água.

A invenção compreende, como reacção-chave, a oxidação de dimetilenopropanol, catalisada pelo ruténio, a 5- β -OH-DRSP e a subsequente eliminação de água a drospirenona num processo com dois passos.

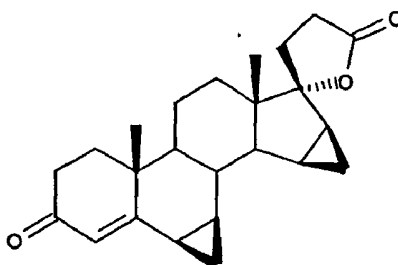
Analogamente ao processo conhecido do estado da técnica, no processo de acordo com a invenção o dimetilenopropanol é hidrogenado com hidrogénio em THF, na presença de paládio/carvão activado. A solução de hidrogenação é em seguida submetida a uma permuta de solventes, de THF para acetonitrilo. A solução em acetonitrilo é oxidada intencionalmente à 5- β -OH-DRSP com uma quantidade catalítica de tricloreto de ruténio (1% molar) e 3 equivalentes de bromato de sódio, a 40-60 °C.

Apesar da grande instabilidade da 5- β -OH-DRSP relativamente aos ácidos, aos ácidos de Lewis, como por exemplo, os compostos de crómio nos processos de operação anteriores,

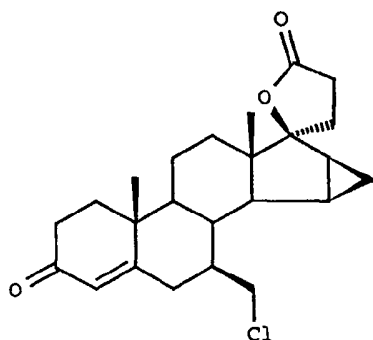
às bases fortes ou às temperaturas elevadas, que se traduzem em todos os casos na elevada força de operação para a formação da cetona insaturada em Δ -4,5, mais estável termodinamicamente, nas condições de reacção escolhidas tem lugar a síntese selectiva da 5- β -OH-DRSP, sem que se observe uma formação da drospirenona. A 5- β -OH-DRSP pode ser isolada da solução reactiva por uma precipitação com água, de realização (operacionalmente) simples.

Os rendimentos situam-se num intervalo de 68% até 75%, ao longo dos dois passos, hidrogenação e em seguida oxidação.

Sabe-se, a partir de investigações próprias, que a drospirenona pode ser decomposta por acção de ácidos, segundo duas vias reactivas. Numa delas, a drospirenona é transformada facilmente no epímero isolactona, em condições ácidas.



O segundo subproduto é o resultado de um ataque com HCl no grupo metileno em 6,7, que conduz ao produto com abertura de anel.



Ambos estes subprodutos, a isolactona e o produto de anel aberto, formado por acção de ácidos, são suprimidos nas condições de reacção do novo processo, de tal forma que são observados em proporções de apenas < 0,2%.

Com a eliminação é alcançado um rendimento de 96% do valor teórico. O rendimento global do novo processo situa-se, por consequência, num intervalo de 65% a 72% do valor teórico.

Uma outra vantagem, muito importante, do processo de acordo com a invenção, relativamente ao estado da técnica, reside no domínio da ecologia. Conseguiram-se decompor, através de quantidades catalíticas de um metal, os compostos tóxicos de crómio, utilizados até ao presente, que eram utilizados anteriormente para a oxidação, na forma de sais de PDC, e que tinham que ser eliminados a seguir na forma das suas soluções. É possível, além disso, reciclar por destilação azeotrópica a mistura acetonitrilo-água utilizada, de forma que também não é de recear qualquer risco para o ambiente.

Exemplos

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

50 g de 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstando-3 β ,5,17 β -triol são hidrogenados em 1000 mL de THF, na presença de 10 g de paládio/carvão (a 10%) e de 3 mL de piridina, até terem sido absorvidos 2 equivalentes de hidrogénio. Em seguida, o catalisador é separado por filtração e a solução é concentrada até à secura, sendo obtidos 52,7 g de 7 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstando-3 β ,5,17 β -triol, que são submetidos à reacção seguinte, sem purificação.

50,2 g de 7 α -(3-hidroxi-1-propil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstando-3 β ,5,17 β -triol são postos em suspensão em 250 mL de acetonitrilo e aquecidos a 45 °C. Além disso, adicionam-se-lhes gota a gota 0,52 g de tricloreto de ruténio dissolvidos em 10 mL de água e 62,46 g de bromato de sódio dissolvidos em 250 mL de água. Agita-se a 50 °C durante 2 horas e em seguida a solução é abafada por adição de 1000 mL de água. Adicionam-se ainda 200 mL de acetato de etilo, separam-se as fases e em seguida a fase aquosa é extraída com 600 mL de acetato de etilo. As fases orgânicas reunidas são secas com sulfato de sódio e em seguida são concentradas até à secura. São obtidos como produto bruto, nestas condições, 43,44 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstando-21,17-carbolactona. Obtêm-se, por recristalização em acetona-éter, 35,7 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstando-21,17-carbolactona, com um ponto de fusão de 216-218 °C. O poder rotatório situa-se em -65,6° (linha de sódio, c = 1,02 em CHCl₃).

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

28 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstando-21,17-carbolactona são postos em suspensão em 280 mL de THF e em seguida são misturados com 1,5 g de ácido toluenossulfônico 10% molar. Passados 30 minutos são adicionados 125 mL de solução saturada de NaCl e 8,2 mL de solução 1 N de NaOH. Depois da separação das fases, a fase orgânica é seca com sulfato de sódio e é concentrada até à secura, obtendo-se desta forma 25,67 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21,17-carbolactona como produto bruto, cuja pureza, por determinação por HPLC, se situa em 93%.

Para uma purificação ulterior propõe-se uma recristalização por três vezes com metanol-éter, que fornece um produto com uma pureza > 99,5% por HPLC. Em alternativa, também pode ser realizada uma purificação por HPLC, com hexano-acetato de etilo = 1:1 como eluente, através de Kromasil de 10 μ m, que fornece igualmente a 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-3-oxo-17 α -pregna-4-eno-21,17-carbolactona com uma pureza > 99,5%.

O ponto de fusão da substância cromatografada situa-se em 197,5°-200°C.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de drospirenona ($6\beta,7\beta$;- $15\beta,16\beta$ -dimetileno-3-oxo- 17α -pregna-4-eno-21,17-carbolactona, **DRSP**) de $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetileno-5 β -hidroxio-3-oxo- 17α -androstando-21,17-carbolactona na forma isolada por dissociação de água.