



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710517-7 A2**

(22) Data de Depósito: 17/04/2007
(43) Data da Publicação: 16/08/2011
(RPI 2119)



(51) *Int.Cl.:*

C07J 41/00 2006.01
C07J 1/00 2006.01
C07J 21/00 2006.01
C07J 71/00 2006.01
A61K 31/565 2006.01
A61P 5/36 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA PREPARAR 4-[17 BETA-METÓXI-17ALFA-METOXIMETIL-3-OXOESTRA-4,9-DIEAN-11BETA-IL]BENZALDEÍDO (E)-OXIMA (ASOPRISNIL)**

(30) Prioridade Unionista: 18/04/2006 DE 10 2006 018 888.8

(73) Titular(es): Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft

(72) Inventor(es): Bernd Erhart, David Voigtlaender, Detlef Grawe, Dieter Wehmeier, Hagen Gerecke, Juergen Jacke, Klaus Bahl, Michael Mosebach, Michael Sander, Peter Hoesel, Robert Eilers, Sabine Gliesing, Thomas Michel, Ulf Bohlmann, Ulf Tilstam, Uwe Knabe, Uwe Mueller

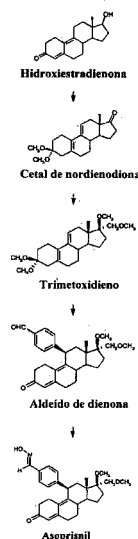
(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007003723 de 17/04/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/118717 de 25/10/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA PREPARAR 4-[17BETA-METÓXI-ALFA-METOXIMETIL-3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11-BETA-ILIBENZALDEIDO (E)-OXIMA (ASOPRISNIL). A presente invenção refere-se a um método para preparação confiável e reprodutível de 4-[17beta-metóxi-17alfa-metoximetil-3-oxoestra4,9-dien-11beta-il]benzaldeído (E)-oxima (asoprisnil) em escala-piloto e industrial. Asoprisnil, o qual é preparado por este método, é distinguido por uma estabilidade física muito boa e é, portanto, particularmente adequado para a fabricação de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, etc.).

Preparação de asoprisnil





Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "MÉTODO PARA PREPARAR 4-[17BETA-METÓXI-17ALFA-METOXIMETIL-3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11BETA-IL]BENZALDEÍDO (E)-OXIMA (ASOPRISNIL)".

5 A presente invenção refere-se a um método para preparação confiável e reprodutível de 4-[17 β -metóxi-17 α -metoximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldeído (E)-oxima (asoprisnil) em escala-piloto e industrial.

Asoprisnil, o qual é preparado por este método, é distinguido por uma estabilidade física muito boa e é, portanto, particularmente adequado para a fabricação de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, etc.) que resistem até a condições aceleradas de ICH (40°C, 75% r.h.).

A preparação de asoprisnil em escala laboratorial está descrita, por exemplo, em DE 43 32 283 A1; detalhes adicionais sobre asoprisnil podem ser encontrados em EP 0571 15, DE 35 04 42, DE 100 56 675 A1 e DE 100 56 676 A1.

Intermediários para preparar asoprisnil, por exemplo, a preparação de 3,3- dimetoxiestra-5(10),9(11)-dieno-17-ona (cetal de nordienodiona), estão descritos na patente francesa 151 4 086 e em uma publicação em "Pharmazie 39, No. 7 (1984)" (B. Menzenbach, M. Hubner, R. Sahm, K. Ponsold: "Synthese potentieller Metaboliten der STS 557 (Dienogest)"), a preparação de 3,3,17 β -trimetóxi-17 α -metoximetil-estra-5(10):9(11)-dieno (trimetoxidieno) a partir de cetal de nordienodiona em EP 0 648 779, EP 0 648 778, EP 0 411 733, DD 289539, DE 100 56675 e a preparação de aldeído de dienona e asoprisnil em DE 43 32 283. EP 129 26 07 descreve novas formas sólidas de asoprisnil, em particular uma forma amorfa ou altamente cristalina estável e de alta pureza (não-solvato/anidrato), um método para a preparação e o uso em composições farmacêuticas. As formas sólidas são distinguidas em particular pela alta estabilidade.

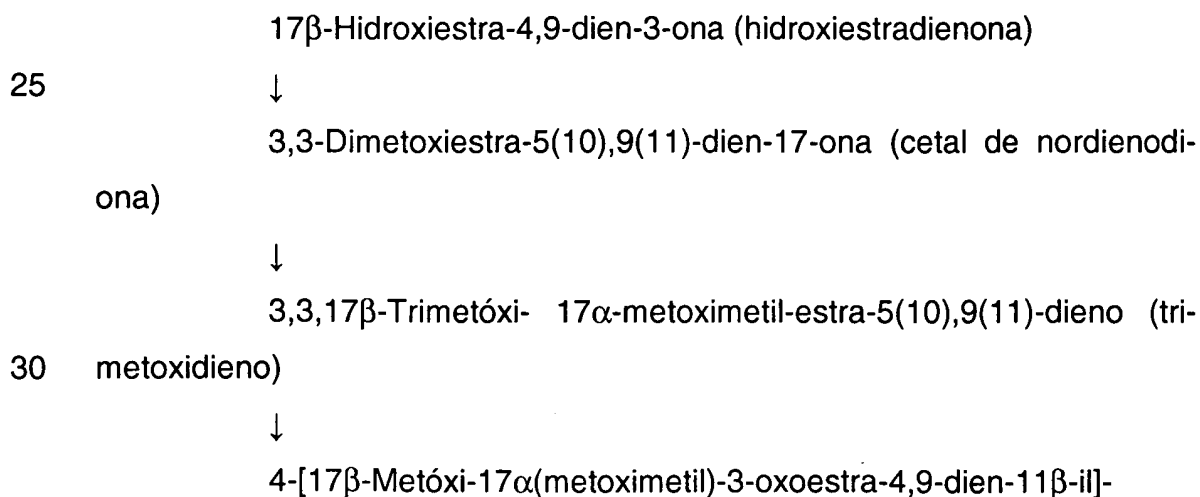
30 Esses métodos de preparação descrevem o princípio da preparação dos vários intermediários e do produto alvo, o ingrediente ativo 4-[17 β -metóxi-17 α -metoximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldeído (E)-oxima

(asoprisnil) em escala laboratorial. Detalhes das condições de reação para preparar asoprisnil em escala-piloto ou em escala industrial não estão descritos na literatura.

De acordo com detalhes descritos na literatura, não é possível preparar os intermediários individuais em escala industrial de tal maneira que o asoprisnil medicinalmente ativo e seus precursores possam ser obtidos a partir disso com confiança e reprodutibilidade e que tenham os parâmetros analíticos exigidos pelas autoridades ou pela legislação de acordo com as Diretrizes ICH Q6A, 2000, tal como o perfil de subprodutos, o conteúdo de ingrediente ativo, a pureza química e física e a estabilidade. Assim, embora a forma sólida amorfa descrita em EP 129 26 07 mostre boa estabilidade como ingrediente ativo puro, na forma farmacêutica sólida há uma recristalização parcial a completa sob condições aceleradas de ICH (40°C, 75% r.h.). A adequabilidade do asoprisnil obtível por esse método para uma forma farmacêutica sólida é, conseqüentemente, baixa.

Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer um método produtivo e confiável para a preparação de asoprisnil com o qual o ingrediente ativo possa ser preparado de forma reprodutível com alta pureza e rendimento em escala-piloto e industrial. Por pureza entende-se a pureza física e química do ingrediente ativo.

Esse objetivo é alcançado pelo presente método multiestágios para a preparação de asoprisnil. Ele consiste nos seguintes estágios (vide figura 1):



benzaldeído (aldeído de dienona)

↓

11-[4-(Hidroxiiminometil)-fenil-17 β -metóxi-17 α -metoximetil-estra-4,9-dien-3-ona (asoprisnil)

5 No primeiro estágio do método (vide a figura 2), a síntese de 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de nordienodiona) a partir de 17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona), o cetal de nordienodiona é obtido

• pela oxidação de 17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona) a estra-4,9-dieno-3,17-diona (nordienodiona) e subsequente cetali-
10 zação seletiva para 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de nordienodiona) ou

• pela cetalização de hidroxiestradienona para 17 β -hidróxi-3,3-dimetoxiestra- 5(10),9(11)-dieno (hidróxi cetal) e subsequente oxidação para
15 cetal de nordienodiona.

O segundo estágio do método, a preparação de 3,3,17-trimetóxi-17 α -metoximetil-estra-5(10),9(11)-dieno (trimetoxidieno) a partir de cetal de nordienodiona ocorre em três etapas através dos estágios 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dieno-17 β -espiro-1',2'-oxirano (nordienoespirano) e 3,3-
20 dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (éter de nordieno).

Em um terceiro estágio, trimetoxidieno é convertido no 5 α ,10 α -epóxido (enepóxido) correspondente e, em uma reação Grignard subsequente catalisada por Cu(I) com 4-bromobenzaldeído dimetil cetal, convertido para o assim chamado dimetóxi acetal (3,3,17 β -trimetóxi-11 β -[4-
25 (dimetoximetil)fenil]-17 α -metóxi-metilestr-9-en-5 α -ol). A reação de dimetóxi acetal com ácidos tais como, por exemplo, com 85 a 95% de ácido acético forte, fornece 4-[17 β -metóxi-17 α - metoximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldeído (aldeído de dienona).

O procedimento reduz a formação de subprodutos e assim as-
30 segura e reprodutibilidade e a validabilidade de cada etapa individual nesse estágio do método. O produto resultante tem uma pureza que é provada pelas avaliações analíticas individuais especificadas (pureza por HPLC, conte-

údo de UV) e cuja preparação reduz confiavelmente e reprodutivelmente as quantidades de impurezas, tais como, por exemplo, subprodutos da reação Grignard (produtos de Wurtz), 11 α -aldeído e 5 α -OH- aldeído.

5 Para o estágio final, a síntese de 4-[17beta-metóxi-17alfa-metoximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-il]benzaldeído (E) oxima – asoprisnil – aldeído de dienona é reagido com cloridrato de hidroxiamina em solventes orgânicos, tais como, por exemplo, piridina ou cloreto de metileno, como descrito em DE 43 32 283.

10 O produto é subsequentelemente processado e purificado por métodos conhecidos por alguém versado na técnica, tais como, cromatografia, cristalização ou filtração fracionada, e submetido à secagem por atomização. Em relação a isso, é particularmente importante preparar micropartículas amorfas de asoprisnil as quais têm uma alta e, em particular, reprodutível pureza física e estabilidade na forma farmacêutica sólida. Sabe-se que existe um alto risco de recristalização na preparação de formas amorfas puras de ingredientes ativos por secagem por atomização, cuja recristalização pode ocorrer no ingrediente ativo sozinho ou através do contato com excipientes da forma farmacêutica Nürnberg, Acta Pharmaceutica Technologica, 26, 1980).

20 Tanto a forma cristalina como a amorfa de asoprisnil descritas em EP 129 26 07 satisfazem as exigências a serem atingidas pela estabilidade como ingrediente ativo e para processamento farmacêutico. Entretanto, as micropartículas de asoprisnil podem, adicionalmente, mostrar estabilidade suficiente como ingrediente ativo (Substância Farmacológica) na forma farmacêutica sólida em si sob condições aceleradas de ICH. Isso cria exigências especiais sobre a pureza física, que em estruturas amorfas tem um efeito direto sobre a estabilidade dessas em relação a recristalização. Portanto, é indispensável que nenhuma recristalização detectável dessas micropartículas ocorra durante o armazenamento da forma farmacêutica sólida sob condições normais (25°C, 60% r.h.) e sob condições aceleradas (40°C, 75% r.h.). A preparação confiável e, em particular, reprodutível dessas micropartículas traz necessidades especiais sobre a purificação e secagem de aso-

25
30

prisnil.

O método de acordo com a invenção, portanto, também inclui uma etapa de secagem de asoprisnil na qual uma contaminação das micro-partículas com núcleos de semente é consideravelmente reduzida através
5 de um procedimento adequado.

Em qualquer sistema de secagem por atomização, as partículas secas são depositadas em maior ou menor quantidade sobre as superfícies internas quentes do equipamento, por exemplo, sobre a parede da torre. Surpreendentemente, foi descoberto que eventos de umidificação que resul-
10 tam de gotas incompletamente vaporizadas, que estão associadas com um aumento apenas breve e localizado na concentração de etanol na camada da partícula, causam a formação dos assim chamados cristais de semente em poucos segundos. Por cristais de semente entendem-se cristalitos ou aglomerados cristalinos microscópicos ou submicroscópicos que são termo-
15 dinamicamente estáveis e são o ponto de partida para processos de recristalização (I. Gutzow, J. Schnelzer, 'The Vitreous State', Springer Verlag 1995, Capítulo 9, página 221).

No presente método de acordo com a invenção, o processo de secagem por atomização é caracterizado em que as maiores gotas no cone
20 de pulverização produzidas pelo equipamento de atomização são vaporizadas tão rapidamente que mesmo eventos de umidificação isolados sobre as superfícies do equipamento com as quais o produto entra em contato são muito substancialmente diminuídas ou, melhor, eliminadas. Esse efeito umidificador é reduzido ou até mesmo eliminado em um grau claramente mais
25 elevado do que o usual em secagem por atomização convencional.

A distribuição por tamanho das gotas geradas na unidade de atomização depende do equipamento de atomização (bico de pressão, disco rotativo, bico de duplo fluido), da geometria destes e dos parâmetros de a-
tomização. O bico de duplo fluido gera, por exemplo, pela comparação com
30 outros equipamentos de atomização, uma faixa muito fina, mas muito ampla de tamanhos de gotas. O disco rotativo, ao contrário, uma faixa mais grossa, mas por outro lado, mais estreita de tamanhos de gotas. A distribuição

de tamanho de partícula das partículas secas é determinada pela variação dos tamanhos das gotas.

Para o uso de asoprisnil como substância farmacológica, por exemplo, em formas orais de baixa dose, é crucial gerar uma distribuição de tamanho de partícula particular. Por um lado, a uniformidade do conteúdo (CUT – Uniformidade de Conteúdo) e, por outro lado, especialmente para substâncias hidrofóbicas de pouca solubilidade como asoprisnil, a cinética de dissolução do ingrediente ativo da forma farmacêutica, devem ser garantidas. Tradicionalmente, uma tecnologia com a qual o ingrediente ativo seco é micronizado subsequente é geralmente comum. Isso acontece em moinhos de jato e significa uma etapa adicional no método associada com altos riscos para a estabilidade dos sólidos e para a pureza das fases. Essa entrada de alta energia frequentemente leva a transformações de fase ou a geração de centros de semente para transformações de fase.

Sabe-se que substâncias amorfas como asoprisnil frequentemente secam a partir de soluções para formar uma película sólida sobre a superfície das gotas. Apenas subsequente e de forma distintamente mais lenta, os conteúdos líquidos do glóbulo vaporizam por um orifício de ruptura ou por difusão. Os tamanhos medidos das partículas são, portanto, insubstancialmente menores do que as gotas a partir das quais elas são formadas. Essa segunda fase de secagem retarda ainda mais a cinética de secagem de gotas grandes. Se uma gota poderá ou não ser completamente vaporizada e seca em uma partícula durante a secagem por atomização, dependerá não apenas do seu tamanho, mas também das condições geométricas e aerodinâmicas na torre de secagem, por exemplo, do comprimento do caminho de voo disponível e da velocidade (Nürnberg, *Acta Pharmaceutica Technologica*, 26, 1980; Bauckhage, *Chem. Ing. Technik* 62 (1990), No. 8; Zbicinski, *Chemical Engineering Journal* 86, 2002, pp. 207-216).

Uma configuração mais vantajosa do método de acordo com a invenção consiste, portanto, na obtenção do ingrediente ativo asoprisnil após a secagem por atomização na forma de micropartículas amorfas com uma distribuição de tamanho de partícula particular em uma etapa do método

sem micronização subsequente.

Modalidades particularmente preferidas do método de acordo com a invenção estão descritas abaixo, consistindo nos seguintes estágios: hidroxiestradienona → cetel de nordienodiona → trimetoxidieno → aldeído de dienona → asoprisnil (vide figura 1).

O material de partida de hidroxiestradienona do método de acordo com a invenção pode ser obtido por métodos conhecidos por alguém versado na técnica (Menzenbach, Bernd; Huebner, Michael, Zeitschrift fur Chemie (1986), 26(10), 371ff).

10 1. Cetel de nordienodiona

1.1. Cetel de nordienodiona através de nordienodiona (hidroxiestradienona → nordienodiona → cetel de nordienodiona)

Oxidação de hidroxiestradienona com ácido crômico

A realização de oxidações com ácido crômico na síntese de ingredientes ativos esteróides é um estágio de síntese que é amplamente usado e descrito em detalhes na literatura especializada. Álcoois esteroidais são oxidados a cetonas usando uma mistura de ácido crômico e ácido sulfúrico (reagente de Jones, J. Chem. SOC. 1946, 39 e J. Chem. Soc. 1953, 2548). Essa oxidação com ácido crômico é realizada em vários solventes, tais como acetona, DMF, diclorometano e clorofórmio. DMF e clorofórmio podem, em muitos casos, ser substituídos por acetona, que é menos fisiologicamente e ecologicamente condenável. As desvantagens dessa substituição de DMF e clorofórmio por acetona são a conversão incompleta e não-reprodutível do material de partida. Por exemplo, hidroxiestradienona não-reagida pode ser removida apenas com grande dificuldade e é, portanto "transferida" como impureza durante a síntese do ingrediente ativo, assim prejudicando grandemente a qualidade do produto sintetizado.

A oxidação completa e reprodutível com ácido crômico de hidroxiestradienona é realizada de acordo com a invenção em acetona, pelo controle da reação como uma reação em duas fases entre fases líquidas. Para esse fim, uma certa quantidade de água é adicionada a uma solução de hidroxiestradienona em acetona de tal maneira que o conteúdo de água da

fase orgânica passa por um mínimo no equilíbrio de distribuição da água entre a fase orgânica e a fase aquosa de ácido crômico. Esse mínimo surge através da ocorrência surpreendente de uma alteração de fase na fase inorgânica de ácido crômico, que extrai água da fase inorgânica apesar de um
5 aumento no conteúdo total de água da solução de reação. O resultado disso é que

1. a solubilidade da fase orgânica para o esteróide é melhorada,
2. o sedimento de cromo não pode capturar nenhum material de partida por que sua viscosidade pode ser instantaneamente reduzida e
10 3. assim, uma área de transferência de massa muito grande pode ser criada pelo agitador.

Esse mínimo é influenciado pela temperatura e condições de concentração no ácido crômico/sulfúrico. O melhor desses parâmetros pode ser determinado experimentalmente por alguém versado na técnica.

- 15 A reação completa e, em particular, reproduzível é obtida pela adição de água, preferivelmente 2 a 10% em peso com base na acetona, a uma solução de hidroxiestradienona em acetona, de tal maneira que uma concentração de água definida no sistema (água adicionada mais água do ácido crômico/sulfúrico), preferivelmente de 10 a 15% em peso, é ajustada,
20 com a concentração de esteróide não excedendo 8 g/l de acetona. A monocetalização seletiva subsequente da dicetona nordienodiona é realizada de acordo com a invenção com ácidos de Lewis de acordo com as seguintes variantes:

1. Cetalização seletiva com tetracloreto de silício e metanol
25 a) o tetracloreto de silício é colocado em uma mistura de solventes de metanol e n-hexano, com a adição ocorrendo em uma faixa de temperatura entre -5 a 15°C, preferivelmente 2 a 10°C;
b) a adição rápida de nordienodiona ocorre na faixa de temperatura já mencionada entre -5 a 15°C, preferivelmente 2°C a 10°C;
30 c) agitação durante a cristalização, onde a solução obtida em b) é preferivelmente agitada de 5°C a 15°C, particularmente preferivelmente 10°C, por 60 a 100 minutos, e então a -8°C a 0°C para completar a cristali-

zação;

d) os cristais resultantes são isolados usando um dispositivo de separação de sólido/líquido e são então lavados alternadamente com metanol e hexano ou metanol/amônia aquosa

5 e) secagem do cetal de nordienodiona resultante
ou

2. Cetalização seletiva com cloreto de acetila e metanol usando uma solução do produto bruto a partir da oxidação com ácido crômico.

As variantes descritas de um procedimento específico para a
10 cetalização seletiva de nordienodiona são distinguidas pela formação de subprodutos ser grandemente reduzida. Os ditos métodos fornecem um produto que torna as avaliações analíticas individuais especificadas confiavelmente e reproduzivelmente possíveis e satisfazem as demandas de alta qualidade.

15 1.2. Cetal de Nordienodiona através de hidróxi cetal

Nessa variante, primeiramente 17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona) é cetalizada para dar o intermediário 17 β -hidróxi-3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dieno (hidróxi cetal). Isso é seguido pela oxidação para um cetal de nordienodiona pela oxidação de Oppenauer:

20 hidroxiestradienona $\rightarrow$ hidróxi cetal $\rightarrow$ cetal de nordienodiona

A purificação ocorre pelos métodos usuais conhecidos por alguém versado na técnica, por exemplo, por cromatografia ou filtração fracionada. Exemplos disso que podem ser mencionados são os seguintes solventes tais como metanol, heptano, cicloexano, éter metil-terc-butilico assim
25 como combinações desses e misturas de solventes tais como, por exemplo, éter metil-terc-butilico /heptano, cicloexano/ éter metil-terc-butilico, isopropanol/água. Cicloexano/ éter metil-terc-butilico são particularmente adequados.

O material de suporte usado para uma purificação por cromatografia é, por exemplo, óxido de alumínio.

30 A cetalização com ortoformatos de triálquila em metanol é descrita em detalhes para ingredientes ativos esteroidais na literatura especializada (Byer, Walter, Lehrbuch der organischen Chemie, 21^a Edição, S. Hirzel

Verlag Stuttgart, p. 216).

Esteróides que têm uma função ceto na posição 3 são convertidos nos dimetil cetais correspondentes pelo uso de ortoformato de trimetila em misturas de solventes que contendo metanol. Nos métodos de cetalização convencionais, o ácido sulfúrico ou derivados de ácido sulfúrico tais como, por exemplo, ácidos p-toluenossulfônicos são adicionados como catalisadores. Uma desvantagem do procedimento mencionado é que esses catalisadores devem ser subsequenteiramente removidos por extração. Os cetais são instáveis sob essas condições ácidas aquosas.

A cetalização é, portanto, realizada de acordo com a invenção sobre um comutador de íons ativado por ácido. O comutador de íons pode ser colocado diretamente na solução de reação. A vantagem disso é que o comutador de íons pode ser facilmente removido novamente por filtração. Uma variante adicional da configuração da cetalização consiste, de acordo com a invenção, em passar a solução de reação por um comutador de íons ativado por ácido no assim chamado método de bypass. Isso significa que a remoção do comutador de íons não será mais necessária.

A oxidação de esteróides de Oppenhauer é igualmente descrita em detalhes na literatura especializada (Byer, Walter, Lehrbuch der organischen Chemie, 21^a Edição, S. Hirzel Verlag Stuttgart, p. 216). Esteróides com uma função 17-hidróxi são oxidados para as 17-cetonas correspondentes pelo uso de alcoolatos de alumínio e cicloexanona. Entretanto, não é possível executar a reação hidróxi cetal → cetal de nordienodiona quantitativamente usando alcoolatos de alumínio convencionais tais como, por exemplo, triisopropóxido de alumínio. Por essa razão, a reação é realizada de acordo com a invenção com trifluoroacetato de diisopropóxido de alumínio (DIPAT) como catalisador na presença de cicloexanona. O hidróxi cetal é virtualmente completamente reagido através do uso de DIPAT.

O produto da reação cetal de nordienodiona resulta em um produto bruto. Entretanto, é possível com métodos convencionais tais como, por exemplo, recristalização, se obter uma pureza de pouco menos do que 90%. Por essa razão, o cetal de nordinodiona preparado é dissolvido, de acordo

com a invenção, em éter metil-butilico terciário, filtrado através de óxido de alumínio e então eluído com uma mistura de cicloexano e éter metil butílico terciário. O produto é obtido com uma pureza de mais do que 95%.

2. Trimetoxidieno através de nordienoespirano e éter de nordieno

5 Nordienoespirano é preparado a partir de cetil de nordienodiona, de acordo com DE 100 56 675, com iodeto de trimetilssulfônio e butóxido terciário de potássio em DMF. Nordienoespirano é então convertido usando metanolato de sódio em metanol para éter de nordieno. Uma pré-condição para sua conversão posterior para trimetoxidieno de acordo com a seguinte

10 seqüência

cetil de nordienodiona → nordienoespirano → éter de nordieno → trimetoxidieno

é que o éter de nordieno seja isolado e purificado de uma maneira complicada.

15 No processamento posterior em solução, para a conversão ser tão quantitativa quanto possível, é necessário remover os resíduos de água e metanol que se originam dos precursores da solução de éter de nordieno tão completamente quanto possível.

A conversão virtualmente completa para trimetoxidieno é obtida, de acordo com a invenção por

20

a) realizar no estágio de nordienoespirano a reação em DMF, em uma fase inicial com a adição dos reagentes em uma faixa de temperatura de 0 a 25°C, preferivelmente entre 0 a 20°C e em uma fase pós-reação entre 20 a 40°C, preferivelmente entre 30 a 35°C;

25 b) o produto de reação obtido na etapa a) não sendo isolado, mas sendo empregado como solução de nordienoespirano em solventes, preferivelmente em hexano, DMF ou em THF;

c) para a conversão do nordienoespirano da etapa b) em éter de nordieno, trocar o solvente, preferivelmente durante a reação com metanolato de sódio, particularmente preferivelmente por destilação azeotrópica e, assim obtendo as temperaturas de reação necessárias de 70°C ou mais;

30

d) no estágio de trimetoxidieno, cristalizar a partir do metanol por

resfriar uma solução de esteróide, preferivelmente uma solução com 40 a 50% em peso de esteróide, para 20 a 35°C, preferivelmente 25°C, por cerca de 1 a 2 horas e então resfriar adicionalmente para -5°C a -15°C, preferivelmente -10°C.

- 5 Já que os conteúdos de água e solvente no material de partida para a conversão de cetil de nordienodiona em nordienoespirano têm uma função substancial, uma conversão virtualmente completa é obtida nesse estágio pela limitação das quantidades de metanol e água, que são consideráveis como um resultado da preparação, no cetil de nordienodiona. Isso é
- 10 garantido quando o conteúdo de água é menor do que 1%, preferivelmente menor do que 0,6% e o conteúdo de metanol é menor do que 1%, preferivelmente menor do que 0,8%, no cetil de nordienodiona.

- Trocar o solvente na conversão de nordienoespirano em éter de nordieno, por exemplo, de hexano para metanol, preferivelmente por destila-
- 15 ção azeotrópica, permite que síntese continue sem grandes perdas e isolamento intermediário complicado do nordienoespirano.

- Já que os conteúdos de água e solvente no material de partida para a conversão de éter de nordieno em trimetoxidieno têm uma função igualmente importante da mesma forma que na conversão acima mencionada de cetil de nordienodiona em nordienoespirano, nesse caso também a
- 20 conversão completa para trimetoxidieno é garantida pela redução das quantidades de água e metanol derivadas do estágio de éter de nordieno, preferivelmente por destilação azeotrópica, para menos de 0,8% de água, particularmente preferivelmente menos de 0,4% de água. A remoção de éter de
- 25 nordieno não-reagido não é possível posteriormente.

- O controle da temperatura específica tem o efeito de reduzir claramente a formação de subprodutos apesar de que, ao mesmo tempo, a conversão é virtualmente completa e rápida. Em particular, a formação dos epímeros 17 α de nordienoespirano e a formação de 16-metiltrimetoxidieno é
- 30 grandemente minimizada.

 O controle específico da cristalização garante uma redução muito boa na quantidade de subprodutos nos cristais. Em particular, éter de nor-

dieno não-reagido e subprodutos tais como, por exemplo, o composto 17-oxetano do cetal de nordieno permanecem em solução. O produto resultante pode ser facilmente filtrado, lavado e seco.

3. Aldeído de dienona através de enepóxido e dimetóxi acetal

5 Trimetoxidieno é dissolvido em diclorometano e piridina. Hexafluoroacetona é adicionada como catalisador à epoxidação subsequente. Uma solução de peróxido de hidrogênio é adicionada de forma controlada em 25 a 35°C. Após a conversão ter ocorrido, as fases são separadas. A fase orgânica, após a remoção dos peróxidos por lavagem com água, solu-
10 ção de bicarbonato de sódio e solução de tiosulfato de sódio, é trocada para THF por destilação. O dimetóxi acetal é preparado por uma reação Grignard a partir de enepóxido e magnésio em THF com bromobenzaldeído dimetil acetal. Bromobenzaldeído dimetil acetal é obtido pela acetalização de
15 4-bromo-benzaldeído com ortoformato de trimetila em solvente orgânico tal como, por exemplo, metanol e THF na presença de um catalisador ácido, por exemplo, derivados de ácido sulfúrico (por exemplo, ácido p-toluenossulfônico). Para isso, a reação é realizada como descrito em 1.2. com um comutador de íon ativado por ácido, com a cetalização ocorrendo por um método de bypass de acordo com a invenção em uma variante prefe-
20 rida do método. Como o versado na técnica está ciente, ativação das aparas de magnésio para a reação Grignard, por exemplo, com dibromoetano ou DIBAH, pode ser necessária em algumas circunstâncias. Uma quantidade catalítica de cloreto de cobre (I) é adicionada à solução de Grignard, que pode ser controlada antes do uso, por exemplo, uma temperatura de 10 a
25 20°C, sob condições inertes e com agitação. Subseqüentemente, preferivelmente dentro de menos do que 60 minutos, uma solução de 17 α -(metoximetil)-3,3-17 β -trimetóxi-5 α ,10 α -epoxiestr-9(11)-eno e THF é adicionada à solução de Grignard agitada a -10°C até 55°C, de forma máxima 45°C, e subseqüentemente uma pós-reação é realizada na mesma temperatura má-
30 xima. O processamento ocorre por métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica.

4. Asoprisnil

4.1. Síntese

O estágio para a preparação de asoprisnil como produto bruto é composto, de acordo com a invenção, das seguintes etapas individuais:

5 a) uma suspensão ou solução de aldeído de dienona, por exemplo, em piridina ou cloreto de metileno, é misturada com uma solução de hidroxicloreto de hidroxiamina em piridina;

10 b) a solução de reação obtida na etapa a) é colocada a uma temperatura de 0 a 30°C, preferivelmente 20 a 25°C, em um solvente, preferivelmente acetato de etila, cloreto de metileno ou tolueno, que é controlada em uma temperatura de 5 a 15°C, com agitação, e acidificada com ácido hidrocloreto ou ácido sulfúrico;

c) o processamento ocorre por

15 • cristalização pela adição de éter metil butílico terciário à solução obtendo assim um solvato de éter metil butílico terciário com 12 a 20% de éter metil butílico terciário e subsequente secagem ou

• filtração, preferivelmente através de gel de sílica, trocando para metanol por destilação, precipitação com água e secagem do sólido obtido dessa maneira.

20 4.2. Processamento

O processamento do asoprisnil obtido a partir do método sintético descrito acima ocorre pela purificação por HPLC e subsequente secagem por atomização, cujo procedimento está descrito abaixo.

25 A purificação por HPLC pode ser executada por métodos conhecidos pela pessoa versada na técnica.

30 Uma solução de asoprisnil em álcool, preferivelmente alcoóis inferiores tais como etanol, metanol e isopropanol, é pulverizada com um regime específico de temperatura em um sistema de secagem por atomização como descrito no WO 01/90137. Esse regime é tal que a temperatura de saída do gás de secagem é mantida em 40°C a 90°C, preferivelmente 75°C a 90°C. Além disso, a razão de massa entre o gás do atomizador empregado e a solução atomizada é 1,5 a 10, preferivelmente entre 2,5 a 5, e a razão de

massa entre o gás de secagem empregado e a solução atomizada empregada é pelo menos 10, preferivelmente pelo menos 20. Além disso, as partículas de asoprisnil secas são separadas do gás de secagem sobre um filtro e depositadas virtualmente completamente em um frasco coletor. Foi descoberto que a deposição, em outras circunstâncias usual, de partículas secas por atomização através de um ciclone leva, surpreendentemente, a produtos claramente mais instáveis no caso de asoprisnil. A deposição das partículas de asoprisnil secadas por atomização sobre um filtro é, portanto, uma modalidade particularmente vantajosa da invenção. O uso de superfícies filtrantes novas, não-utilizadas para cada corrida de produção é uma configuração vantajosa adicional da invenção, já que um produto com as propriedades de estabilidade desejadas é preparado desse modo. Mesmo poucas ppm de partículas de asoprisnil cristalinas levam a uma desestabilização significativa do produto amorfo. Foi revelado que apesar da intensa purificação com os solventes usuais tal como etanol ou metanol, de forma surpreendente, pequenos resíduos de substâncias cristalinas permanecem no material sobre o filtro, o que contamina o produto amorfo com sementes de cristalização. A secagem por atomização é seguida por uma pós-secagem. Nesse procedimento, as micropartículas são tratadas a vácuo de < 10 kPa (100 mbar), preferivelmente menos do que 1 kPa (10 mbar) e em uma temperatura menor do que 90°C , preferivelmente menor do que 50°C e/ou com fluxação com um gás secante livre de solvente por um período prolongado até que o conteúdo de álcool seja menor do que 1%, preferivelmente menor do que 0,5%, a fim de estabilizar ainda mais a estrutura amorfa.

O procedimento descrito resulta em micropartículas de asoprisnil amorfas fisicamente puras e estáveis.

O termo "pureza física" refere-se aqui, de acordo com a literatura (A. Burger, Pharmazie in unserer Zeit 26, 1997, 93), a uma substância quimicamente pura que compreende essencialmente impurezas da mesma substância química, mas em um estado sólido diferente (polimorfo, amorfo, pseudopolimorfo) apenas em pequenas quantidades. Dependendo do tipo da substância, essas impurezas físicas podem ser medidas quantitativamen-

te por termomicroscopia, calorimetria exploratória diferencial (DSC), difrac-
tometria com raio X para pós e outros métodos.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a um método para a preparação confiável e reprodutível, processamento e purificação de asoprisnil amorfo, o qual pode ser realizado em escala industrial. O método de acordo com a invenção torna possível preparar asoprisnil em escala-piloto e/ou industrial com alta pureza, com um rendimento total de asoprisnil bruto, isto é ainda não purificado, de 58% (bruto). Levando em consideração o conteúdo de ingrediente ativo no produto final de asoprisnil, é obtido um rendimento de 47% (líquido).

Métodos previamente descritos para preparar asoprisnil em escala laboratorial, como publicado em DE 433 2283, WO 02/38582 e WO 02/38581, descrevem rendimentos entre 5 e 23%. A comparação dos rendimentos obtidos é possível apenas com ressalvas, por que a síntese começa com materiais de partida diferentes e/ou ocorre por vias diferentes. Comparado com os métodos descritos em DE 433 2283 e WO 02/38582, que começam em um ponto substancialmente mais tardio, ou seja, 3,3- dimetóxi-5 α ,10 α -epoxiéster-9(11)-en-17-ona, e comparado com o método descrito em WO 02/38581, que começa a partir de um material de partida também mais tardio - 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona-, o método de acordo com a invenção, começando a partir de 17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxi-estradienona) através dos seguintes estágios

3,3-Dimetoxiestra-5(10),9(11)-dieno-17-ona (cetal de nordienodiona)

25 ↓

3,3,17β-Trimetóxi-17α-metoximetil-estra-5(10),9(11)-dieno (trimetoxidieno)

↓

4-[17β-Metóxi-17α(metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]-benzaldeído (aldeído de dienona)

30 ↓

11β-[4-(Hidroxiiminometil)-fenil-17β-metóxi-17α-metoximetil-

estra-4,9-dien-3-ona (asoprisnil)

obtem um aumento distinguido no rendimento para 47 a 58%. O método de acordo com a invenção surpreendentemente obtém uma melhora no rendimento apesar da conversão de quantidades maiores, isto é, em escala-piloto ou industrial, do que descrito nos métodos laboratoriais publicados anteriormente. Uma vantagem adicional do método de acordo com a invenção é que cada estágio individual do método pode ser executado de forma confiável e reproduzível em escala-piloto e industrial.

O método de acordo com a invenção para preparar asoprisnil pode ser executado de acordo com os seguintes exemplos, estes servindo para explicação detalhada sem restringir a invenção.

O método pode ser executado por empregar os reatores agitados, aparelhos de destilação, cristalizadores, centrífugas e secadoras usuais na prática de química orientada em batelada.

1. Cetal

1.1. Cetal de nordienodiona através de nordienodiona

Variante A

12 kg de hidroxiestradienona são dissolvidos em 180 l de acetona e então 7,5 l de água são adicionados. Ácido crômico/sulfúrico para oxidação é preparado a partir de 50 l de água, 18 kg de trióxido de cromo e 12 l de ácido sulfúrico. A 15°C, 17,5 l desse ácido crômico/sulfúrico com 260 a 270 mg de trióxido de cromo/ml são adicionados ao longo de uma hora e então a reação é continuada a 22 a 25 °C por 1 hora. O processamento ocorre pelos métodos usuais conhecidos do versado na técnica (redução de Cr^{6+} com bissulfito, concentração e cristalização a partir de misturas de acetona/água).

33 l de metanol e 46 l de n-hexano são controlados em uma temperatura de 2 a 10°C. A ele são adicionados primeiramente 1,2 kg de SiCl_4 e a seguir 10 kg de nordienodiona com agitação. Após a cristalização começar, a mistura é agitada a 5 a 15°C por 1 hora a 1,5 hora e então resfriada para 0 a -8°C e filtrada com sucção. Se a cristalização não começar espontaneamente, também é possível semear de uma maneira tradicional. Os

- cristais são lavados em uma frita com hexano e metanol amoniacal. A secagem resulta em 80- 109% do esperado. As qualidades que podem ser obtidas de forma confiável são descritas na especificação e são obtidas com o método de acordo com a invenção incluindo pureza de 95 A% (HPLC), proporção de nordienodiona não- reagida = 0,2 A%, maior subproduto inespecífico = 1,0 A%.

Variante B

- 100 g de hidroxiestradienona são introduzidos em 400 ml de acetona e 20 ml de água. Uma solução de ácido crômico/sulfúrico preparada a partir de 101 ml de água, 35,6 g de trióxido de cromo e 32 ml de ácido sulfúrico é adicionada de forma controlada em uma temperatura interna de 12°C de tal forma que $\frac{3}{4}$ é adicionado em duas horas e o restante em mais 2 horas. Após agitar por 30 minutos, o ácido crômico em excesso é decomposto por adicionar 26 ml de isopropanol. A mudança para água é então realizada por destilação a vácuo em uma temperatura interna de 60°C. Cerca de 400 ml de água são necessários para isso. O intermediário precipitado (nordienodiona) é filtrado com sucção e lavado com água até ficar neutro.

- A nordienodiona é então dissolvida em 170 ml de cloreto de metileno e agitada com 3,6 g de kieselguhr por 20 minutos. O kieselguhr é filtrado e o filtrado é lavado 2 x com 50 ml de água a cada vez para remover os sais de cromo. A fase orgânica é trocada para metanol por destilação a vácuo e concentrada para 300 ml. 440 ml de hexano são adicionados em uma temperatura interna de 20°C. A suspensão é resfriada para 5°C. No decorrer de um minuto, 26 ml de cloreto de acetila são adicionados e então lavados com 37 ml de metanol. O material de partida se dissolve, e o produto precipita. Se necessário, sementeação com cetil de nordienodiona ocorre após 3 minutos.

- Após a cristalização ter começado, a mistura é agitada por 80 minutos, e então controlada para 5°C e tornada alcalina por adicionar 37 ml de solução de hidróxido de sódio de 50% de força. O produto (cetil de nordienodiona) é isolado e lavado com uma mistura de 320 ml de metanol e 13 ml de amônia aquosa e então com 35 ml hexano. Ele é seco por sucção sob

atmosfera de nitrogênio e seco a vácuo. Rendimento: 82,4 g de cetal de nordienodiona.

1.2. Cetal de nordienodiona através de hidróxi cetal

66,7 kg de hidroxiestradienona são dissolvidos em 500 l de tolueno e 400 ml de metanol. Filtração através de 3,4 kg de carbono ativado é executada onde apropriado. A adição de 51 l de ortoformato de trimetila e mais 70 l de metanol é seguida por circulação por bomba por 33,4 kg de comutador de íons a 30°C até que a conversão para hidróxi cetal esteja completa. A adição de 20 l de piridina e 400 l de solução de carbonato de sódio é seguida por agitação e separação das fases. A fase aquosa é reextraída várias vezes com 135 l de tolueno. As fases orgânicas combinadas são concentradas para 300 l e trocadas para 300 l de tolueno por destilação.

40 kg de isopropóxido de alumínio e 180 l de heptano são introduzidos em um segundo frasco de reação. 14,7 l de ácido trifluoroacético são adicionados de forma controlada em uma temperatura de 50°C. A adição de 6,7 l de piridina é seguida por remoção de heptano por destilação para 95 l. Após resfriar $\leq 25^{\circ}\text{C}$, a solução orgânica de hidróxi cetal é adicionada durante agitação. A adição de um total de 76 l de ciclohexanona, medida em parte, é seguida de agitação por até 6 horas, até que a conversão se complete. A adição de 570 l de uma solução de hidróxido de sódio é seguida por agitação e separação das fases. A fase orgânica é reextraída várias vezes com 70 l de tolueno. As fases orgânicas combinadas são lavadas várias vezes com 70 l de água. A mistura é concentrada para 270 l e trocada para água por destilação. Isso resulta em 270 l de uma suspensão de produto bruto e água. O produto bruto é isolado e dissolvido em 270 l de éter metil terc-butilico. A solução é lavada com 70 l de água. A fase aquosa é reextraída com 70 l de éter metil terc-butilico. As fases orgânicas combinadas são filtradas e concentradas para 135 l. Após adição de 540 l de cicloexano, a solução é filtrada através de 134 kg de óxido de alumínio. O óxido de alumínio é lavado com uma mistura de um total de 270 l de cicloexano e 100 l de éter metil terc-butilico. As frações contendo o produto são concentradas e trocadas para 200 l de heptano por destilação. A solução de heptano é res-

friada para -15°C , ao que cristaliza. O produto é isolado e lavado com 35 l de heptano e 35 l de água. O produto cetil de nordienodiona é seco no máximo a 40°C até que a perda na secagem seja $\leq 0,5\%$.

2. Trimetoxidieno através de nordienoespirano e éter de nordieno

5 65,6 kg de cetil de nordienodiona e 50 kg de iodeto de trimetilsulfônio são suspensos em 150 l de dimetilformamida (DMF) e resfriados a 15°C . Uma solução de 30 kg de terc-butoxido potássio em 65 l de DMF é adicionada de forma controlada a 20°C . A mistura é agitada a 30°C por 30 minutos e a conversão é verificada por TLC. 200 l de água e 410 l de hexano
10 são adicionados de 30 a 40°C para transferir esse produto de reação para dentro da fase de hexano. A fase aquosa de DMF é reextraída quatro vezes com 50 l de hexano a cada vez. A fase orgânica combinada é lavada duas vezes com 85 l de água. A fase aquosa é reextraída com 50 l de hexano. Subseqüentemente concentrada a vácuo para um volume de 150 l e mistu-
15 rada com 130 l de metanol. Cerca de 250 l de solução de metanolato de sódio (30%) são adicionados à solução metanólica, o destilado é retirado sob pressão atmosférica até no mínimo 70°C são atingidos. A mistura é então aquecida sob refluxo por 1,5 hora até a conversão estar completa. A destila-
20 ção é mantida a vácuo com adição continua de 215 l de água. O éter de nordieno obtido desta forma é colocado em 330 l éter metil butílico terciário (MtBE), a fase orgânica é separada e a fase aquosa é extraída duas vezes com 100 l de éter metil butílico terciário a cada vez. As fases orgânicas combinadas são extraídas duas vezes com 100 l de água. As fases aquosas foram reextraídas com 60 l de MtBE. Isso é seguido por concentração a vácuo
25 e, em um volume de 165 l, água e metanol são removidos azeotropicamente da fase orgânica com a adição de 165 l de éter metil butílico terciário para manter este volume. 27,2 l de iodeto de metila e 10 l de MtBE são adicionados a isto. A seguir, 70,5 kg de éter butílico terciário de potássio em 300 l de MtBE são adicionados de forma controlada a 35°C . A reação é continuada
30 por 1 a 2 horas, e a conversão é verificada. Após a adição de 245 l de água, a fase orgânica é separada e lavada com 65 l de água. A fase aquosa é reextraída com 65 l de MtBE. Isso é seguido por concentração para cerca de

80 l em vácuo. Destilação para trocar para metanol e concentração para um volume de 140 l são seguidos por agitação a 25°C por 1 a 2 horas. A mistura é então resfriada para menos do que -10°C e agitada por mais 2 horas. O produto é subsequenteiramente isolado e lavado com 15 l de metanol gelado.

5 O trimetoxidieno é seco a vácuo a 40°C.

3. Aldeído de dienona através de enepóxido e dimetóxi acetal

3.1. Enepóxido

10,6 l de hexafluoroacetona são adicionados a uma solução de 80,6 kg de trimetóxi dieno, 755 l de cloreto de metileno e 11 l de piridina. 81 l de uma solução de peróxido de hidrogênio de 35% de força são gradualmente adicionados a esta solução enquanto é agitada em uma temperatura de 30 a 40°C. Após a adição, a mistura é agitada a 30 a 40°C por 30 min e então uma verificação da conversão é realizada. A fase orgânica é separada e lavada duas vezes com 175 l de solução aquosa de bicarbonato de sódio. A fase orgânica é subsequenteiramente lavada com 250 l de solução de tiosulfato de sódio. Finalmente, a fase orgânica é lavada três a quatro vezes com 160 l de água. A fase orgânica lavada desta maneira é concentrada a vácuo e em uma temperatura de 30°C e trocada para THF por destilação para que o volume final seja 170 l.

3.2. Dimetóxi acetal

O reagente Grignard é preparado a partir de 13 kg de aparas de magnésio, 280 l de THF, 7,3 kg de DIBAH e 106 l de bromobenzaldeído dimetil acetal. Bromobenzaldeído dimetil acetal é preparado por acetalização de 4-bromo-benzaldeído com ortoformato de trimetila em metanol na presença de catalisadores ácidos, preferivelmente comutador de íon ácido, preferivelmente em um método de *bypass*. Após a adição de cerca de 0,5 kg de cloreto de cobre (I), a solução de enepóxido é adicionada, a mistura é agitada a 40°C até a conversão estar completa. O reagente Grignard em excesso é destruído por adicionar em 490 l de solução de cloreto de amônio no máximo a 10°C. Após a adição de 142 l de ácido acético diluído, a fase orgânica é lavada 3 a 4 vezes com 122 l de solução de cloreto de amônio. As fases aquosas são reextraídas de três a quatro vezes com 90 l de acetato de etila.

As fases orgânicas combinadas são lavadas com 170 l de solução de cloreto de sódio e concentradas a 220 l a vácuo a 40°C.

3.3. Aldeído de dienona

5 A solução de dimetóxi acetal é misturada com 312 l de ácido acético concentrado, e 35 l de água e aquecida 90°C por cerca de 30 minutos. Após resfriar, 680 l de água são adicionados de forma controlada. O produto bruto é isolado, agitado e lavado várias vezes com 170 l, 170 l e 110 l e 340 l de éter MtB em temperaturas de até 50°C. Aldeído de dienona é seco a vácuo de 30°C a 40°C.

10 4. Asoprisnil

4.1. Síntese

Variante A

15 15 kg de aldeído de dienona são suspensos em 38 l de piridina. A isto são adicionados 42 l de uma solução preparada de cloridrato de hidroxiamina /piridina. Após uma verificação bem-sucedida da conversão e adição a 88 l de acetato de etila, HCl a 6N é adicionado enquanto o pH (2 a 4) é monitorado. Após separação de fase e extração da fase orgânica com água, a fase orgânica de acetato de etila é concentrada, destilada com tolueno e subseqüentemente misturada com 50 l de éter metil butílico terciário. A cristalização resulta no produto-alvo. A seguir, ele é seco.

20 As seguintes purezas foram obtidas com o método de acordo com a invenção após exame por HPLC:

Oxima = 92,9 área%

Aldeído = 0,08 área%

25 Z-Oxima = 3,1 A%

Dioxima = 3,1 A%

Variante B

30 50 kg de aldeído de dienona são dissolvidos em 250 l de cloreto de metileno. Uma solução de 8,86 kg de cloridrato de hidroxiamina em 130 l de piridina é adicionada a 20°C no decorrer de 1 a 2 h. Após uma verificação bem-sucedida de conversão, cerca de 280 l de ácido sulfúrico são adicionados de forma controlada a < 10°C. A 10°C, as fases são separadas, e a fase

aquosa é reextraída duas vezes com 120 l de cloreto de metileno. A fase orgânica é lavada três vezes com 200 l de água, a qual é reextraída com 110 l de cloreto de metileno. A fase orgânica é concentrada a 200 l a vácuo e filtrada através de sílica-gel. A fase orgânica é lavada com cerca de 100 l de uma solução de bicarbonato de sódio. A destilação é executada a vácuo para alterar para um volume final de 200 l de metanol. A solução do produto metanólico é adicionada a 510 l de água, em que o produto bruto precipita. Asoprisnil (bruto) é isolado e seco a vácuo a 30 a 40°C.

O produto bruto é purificado por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) preparativa. Para este propósito, o asoprisnil (bruto) é dissolvido em diclorometano e aplicado a sílica-gel. A substância é então eluída com uma mistura de tolueno/acetona. Uma fração misturada é obtida além da fração pura e pode ser recromatografada para aumentar o rendimento. A fração pura é concentrada e isolada na próxima etapa do processo.

4.2. Processamento e purificação

Exemplo 1

5.1 kg de asoprisnil são dissolvidos em 57 l de etanol (DAB) por aquecer a 60°C. A solução clara é bombeada com pulsão mínima por uma bomba de medição a 6 l/h para o bico de duplo fluido ($d = 0,8$ mm) de um secador por atomização, cilindro com $d = 800 \times 620$ mm, cone da base de 60°, em operação de aquecimento e pulverização de gás de co-corrente. A solução de asoprisnil é mantida em uma temperatura de 65°C durante este processo. O gás de atomização é ajustado no bico para $12 \text{ Nm}^3 \text{ N}_2/\text{h}$. A passagem do gás de aquecimento é de $85 \text{ m}^3/\text{h}$. A temperatura de entrada do gás de aquecimento é ajustada para que a temperatura de entrada na secadora seja 78°C a 85°C. As micropartículas secas são depositadas sobre filtros têxteis novos com membrana de PTFE de 1 m^2 . Para este propósito, a superfície do filtro é periodicamente pulsada livremente com nitrogênio em contracorrente. Após o processo de secagem por atomização, o pó de asoprisnil é submetido a um processo pós-secagem. Para este propósito, a câmara de secagem é alternativamente submetida a um vácuo de 0,5 kPa (5 mbar) e fluxação com nitrogênio aquecido a 45°C. As fases de vácuo e flu-

xação duram cada 45 minutos. O tempo de secagem é de 12 h, e a temperatura atingida do produto final é de 35°C. As micropartículas de asoprisnil obtidas desta forma são analisadas e mostram as seguintes características:

Conteúdo de solvente residual	0,36% de etanol
Distribuição de partícula	$d_{50} = 2,1 \mu\text{m}$, $d_{i00} = 21 \mu\text{m}$
Entalpia de fusão (DSC a 5K/min)	4,1 J/g (vide figura 3)
Número de cristalitos a 170°C	1187 cristalitos por mg
XRPD	Amorfo, sem reflexões cristalinas

Exemplo 2

- 5 Comprimidos de 25 mg revestidos com película em embalagens do tipo blíster com excipientes farmacêuticamente usuais e com 16% de ingrediente ativo de acordo com o exemplo 1, o qual mostra por DSC com uma taxa de aquecimento de 5 K/min uma entalpia de fusão de 4,1 J/g e por termomicroscopia um número cristalitos de 1187 por mg, são armazenados
- 10 a 40°C, 75% de umidade relativa (r.h.) como especificado nas diretrizes do ICH.

Análise de estabilidade com XRPD

Após 9 meses a 40°C, 75% r.h.: amorfo

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar asoprisnil em escala-piloto e industrial através dos estágios

5

17 β -Hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona)

↓

ona)

3,3-Dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de nordienodiona)

↓

10

metoxidieno)

3,3,17 β -Trimetóxi- 17 α -metoximetil-estra-5(10),9(11)-dieno (trimetoxidieno)

↓

4-[17 β -Metóxi-17 α (metoximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldeído (aldeído de dienona)

↓

15

11-[4-(Hidroxiiminometil)-fenil-17 β -metóxi-17 α -metoximetil-estra-4,9-dien-3-ona (asoprisnil)

compreendendo as seguintes etapas:

a) síntese de cetal de nordienodiona a partir de hidroxiestradienona

20

• pela oxidação de 17 β -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona) a estra-4,9-dieno-3,17-diona (nordienodiona) e subsequente cetalização seletiva para 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de nordienodiona) ou

25

• pela cetalização de hidroxiestradienona para 17 β -hidróxi-3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dieno (hidróxi cetal) e subsequente oxidação para cetal de nordienodiona.

30

b) síntese de trimetoxidieno a partir de cetal de nordienodiona em três etapas através dos estágios 3,3-dimetóxi-17 α -metoximetil-estra-5(10),9(11)-dieno-17 β -espiro-1',2'-oxirano (nordienoespirano) e 3,3-dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (éter de nordieno), não-isolando nordienoespirano e éter de nordieno,

c) síntese de 3,3,17 β -trimetóxi-11 β -[4-(dimetoximetil)fenil]-17 α -

metoximetilestr-9-en-5 α -ol) (dimetóxi acetal) a partir de trimetoxidieno através de 17 α -(metoximetil)-3,3,17 β -trimetóxi-5 α ,10 α -epoxiestr-9(11)-eno (enepóxido) em uma reação Grignard catalisada por Cu(I) com bromobenzaldeído dimetil acetal

- 5
 - d) síntese de dienona aldeído pela reação com ácidos
 - e) síntese de asoprisnil a partir de dienona aldeído com uma solução de cloridrato de hidroxiamina,
 - f) purificação por cromatografia,
 - g) secagem.
- 10
 2. Método de acordo com a reivindicação 1, onde a hidroxiestradienona é convertida em cetal de nordienodiona por cetalização com ácido de Lewis e por oxidação com ácido crômico ou oxidação de Oppenauer.
 3. Método de acordo com a Reivindicação 2, onde a hidroxiestradienona é primeiro oxidada e depois cetalizada ou é primeiro cetalizada e depois oxidada.
- 15
 4. Método de acordo com a Reivindicação 3, realizando a oxidação com ácido crômico primeiro e subsequente uma cetalização seletiva ou a cetalização primeiro e subsequente uma oxidação de Oppenauer.
- 20
 5. Método de acordo com a Reivindicação 3, onde a oxidação com ácido crômico é realizada como uma reação em duas fases entre duas fases líquidas.
 6. Método de acordo com a Reivindicação 5, onde água, preferivelmente 2 a 10% em peso, com base na acetona, é adicionada a uma solução de hidroxiestradienona em acetona, de tal maneira que uma concentração de água definida no sistema, preferivelmente de 10 a 15% em peso, é ajustada, com a concentração de esteróide não excedendo 8 g/l de acetona
- 25
 7. Método de acordo com a Reivindicações 3 e 4, onde a cetalização é realizada primeiro, preferivelmente em um comutador de íon ácido.
- 30
 8. Método de acordo com a Reivindicação 7, onde a cetalização ocorre em um método de *bypass*.
 9. Método de acordo com a Reivindicações 3 e 4, onde a oxida-

ção de Oppenauer ocorre com catalise por trifluoroacetato de diisopropóxido de alumínio (DIPAT).

10. Método de acordo com a Reivindicação 1, o cetal de nordienodiona é convertido completamente para trimetoxidieno através dos estágios de nordienoespirano e éter de nordieno em três etapas, caracterizadas por

a) executar no estágio de nordienoespirano a reação em DMF, em uma fase inicial com a adição dos reagentes em uma faixa de temperatura de 0 a 25°C, preferivelmente entre 0 a 20°C e em uma fase pós-reação entre 20 a 40°C, preferivelmente entre 30 a 35°C;

b) o produto de reação obtido na etapa a) não sendo isolado, mas sendo empregado como solução de nordienoespirano em solventes, preferivelmente em hexano, DMF ou em THF;

c) para a conversão do nordienoespirano da etapa b) em éter de nordieno, trocar o solvente, preferivelmente durante a reação com metanolato de sódio, particularmente preferivelmente por destilação azeotrópica e, assim obtendo as temperaturas de reação necessárias de 70°C ou mais;

d) no estágio de trimetoxidieno, cristalizar a partir do metanol por resfriar uma solução de esteróide, preferivelmente uma solução com 40 a 50% em peso de esteróide, a 20 a 35°C, preferivelmente 25°C, por cerca de 1 a 2 horas e então resfriar adicionalmente para -5°C a -15°C, preferivelmente -10°C.

11. Método de acordo com a Reivindicação 1, onde a secagem na etapa g) ocorre de tal forma que contaminação das micropartículas de asoprisnil secas com núcleos de semente no equipamento de secagem é grandemente reduzida.

12. Método de acordo com a Reivindicação 11, onde a secagem ocorre preferivelmente por secagem por atomização, caracterizada pelo fato de que uma estreita faixa de tamanhos de partículas é obtida através das condições geométricas e aerodinâmicas no equipamento de atomização, e eventos de umidificação por gotas de atomização sobre as superfícies do equipamento com as quais o produto entra em contato são evitadas.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes de 11 a 12, no qual a estreita faixa de tamanhos de partícula é gerada por uma alta eficiência de atomização da unidade de atomização por manter uma razão de massa entre o gás do atomizador empregado e a solução atomizada de 1,5 a 10, preferivelmente entre 2,5 a 5, e uma razão de massa entre o gás de secagem empregado e a solução atomizada empregada de pelo menos 10, preferivelmente pelo menos 20 e com uma temperatura de secagem de 40°C a 90°C, preferivelmente 75°C a 90°C.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, onde uma alta eficiência de atomização da unidade de pulverização é produzida por uma alta velocidade de rotação de um disco rotativo ou alta passagem de gás de atomização através de um bico de duplo fluido.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 11 a 14 anteriores tal que as micropartículas de asoprisnil secas por atomização são submetidas a um pós-secagem que ocorre a vácuo e/ou com fluxação das micropartículas de asoprisnil com um gás de secagem livre de solvente abaixo de 90°C, preferivelmente abaixo de 50°C, por pelo menos 12 h.

16. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes de 11 a 15, onde a deposição das micropartículas de asoprisnil após a secagem por atomização sobre um filtro de produto, preferivelmente usando superfícies de filtro novas, não-utilizadas.

17. Micropartículas de asoprisnil amorfas, fisicamente puras obtíveis por um método como definido em qualquer uma das reivindicações precedentes de 1 a 16.

18. Micropartículas de asoprisnil de acordo com a Reivindicação 17 tendo um tamanho de partícula médio d_{50} de menos do que 2,5 μm , preferivelmente 2,1 μm , e um tamanho de partícula máximo d_{100} de menos do que 25 μm , preferivelmente 11 μm .

19. Micropartículas de asoprisnil de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes 17 e 18 anteriores, caracterizadas pelo fato de que a entalpia de fusão a 194,7°C $\pm$ 2°C, determinada por DSC com uma

taxa de aquecimento de 5 K/min, é menor do que 20 J/g, preferivelmente menor do que 5 J/g, preferivelmente menor do que 1 J/g.

20. Micropartículas de asoprisnil de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes de 17 a 19, caracterizadas pelo fato de que
5 quando elas são aquecidas a 20 K/min a 170°C e então resfriadas a 20 K/min para 90°C, o número de cristalitos visíveis por termomicroscopia é menor do que 10 000 por mg, preferivelmente menor do que 4000 por mg, particularmente preferivelmente menor do que 1000 per mg.

21. Micropartículas de asoprisnil de acordo com qualquer uma
10 das reivindicações precedentes de 17 a 20, para a fabricação de medicamentos.

22. Uso das micropartículas de asoprisnil como definidas na reivindicação 21 para a fabricação de um medicamento para tratamento distúrbios ginecológicos dependentes de hormônio, especialmente para o tratamento de endometriose, fibróide ou outras disfunções ginecológicas.
15

23. Uso das micropartículas de asoprisnil como definidas em qualquer uma das reivindicações precedentes de 17 a 20, em terapia de reposição hormonal (HRT) e para controle de fertilidade feminina.

24. Composição farmacêutica que compreende micropartículas
20 de asoprisnil como definidos em qualquer uma das reivindicações precedentes de 17 a 20, junto com excipientes e/ou veículos farmaceuticamente aceitáveis.

25. Composição farmacêutica de acordo com a Reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que a composição é uma forma farmacêutica sólida.
25

26. Forma farmacêutica sólida como definida na reivindicação 25, caracterizada pelo fato de que a administração ocorre oralmente.

FIG. 1 Preparação de asoprisnil

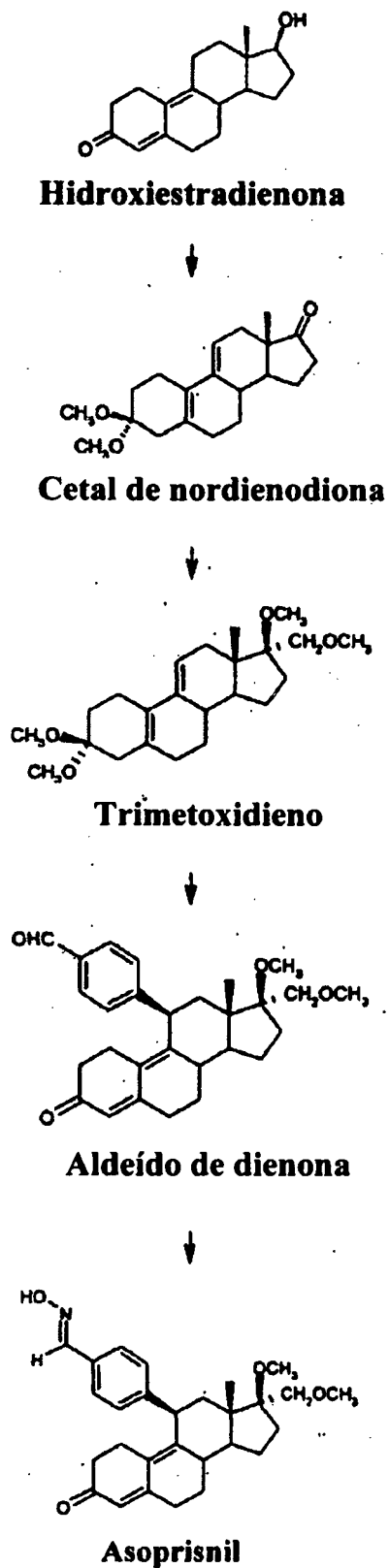


FIG. 2 Síntese de 3,3-Dimetoxiestra-5(10),9(11)-dien-17-ona (cetal de nordienodiona) a partir de 17-Hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (hidroxiestradienona)

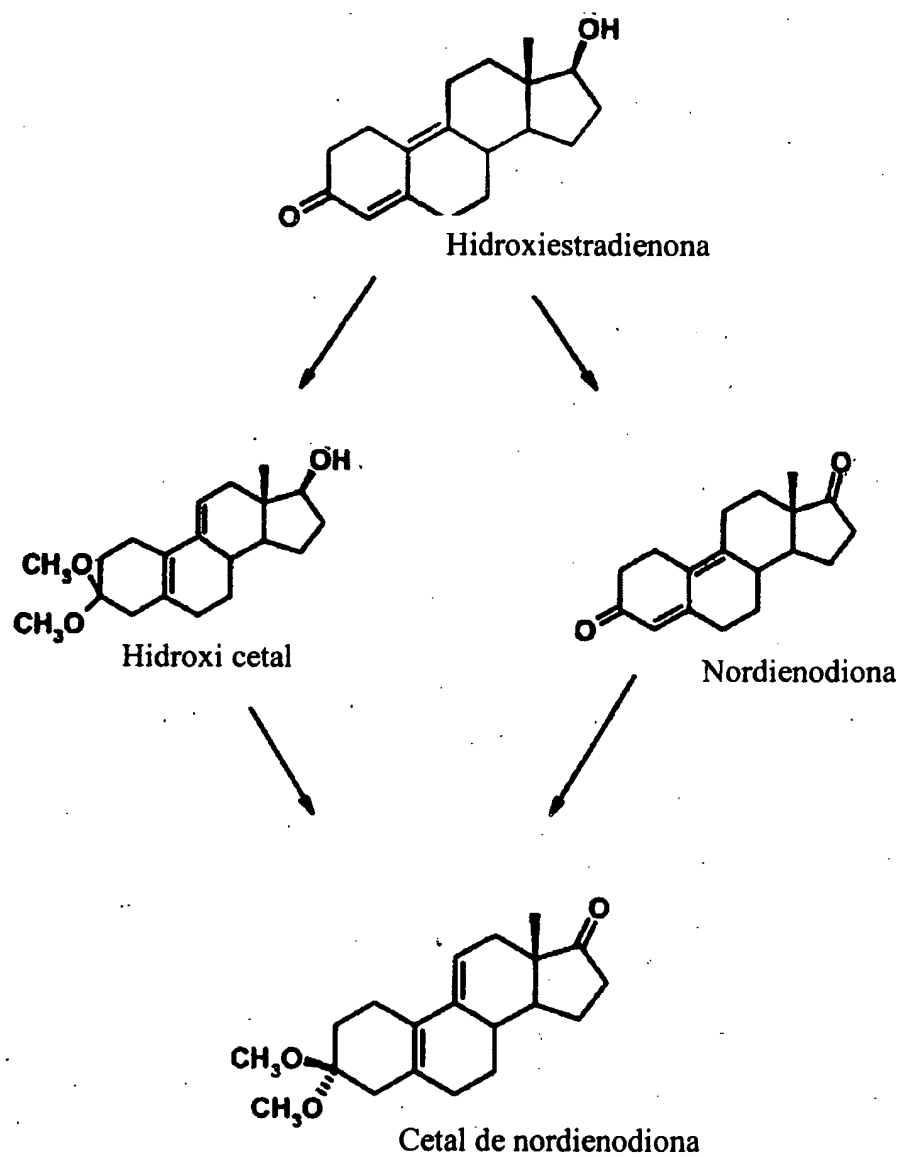
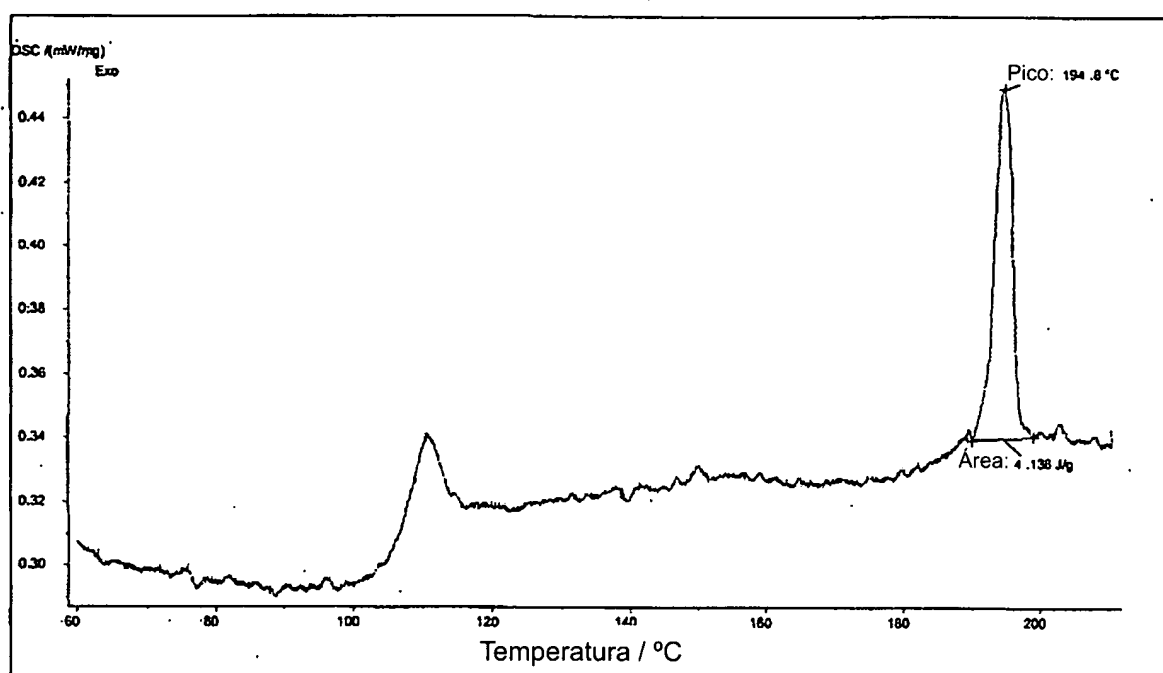


FIG. 3 DSC a 5 K/min



RESUMO

Patente de Invenção: "MÉTODO PARA PREPARAR 4-[17BETA-METÓXI-17ALFA-METOXIMETIL-3-OXOESTRA-4,9-DIEN-11BETA-IL]BENZALDEÍDO (E)-OXIMA (ASOPRISNIL)".

- 5 A presente invenção refere-se a um método para preparação confiável e reprodutível de 4-[17beta-metóxi-17alfa-metoximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11beta-il]benzaldeído (E)-oxima (asoprisnil) em escala-piloto e industrial. Asoprisnil, o qual é preparado por este método, é distinguido por uma estabilidade física muito boa e é, portanto, particularmente adequado
- 10 para a fabricação de formas farmacêuticas sólidas (comprimidos, comprimidos revestidos, etc.).