

Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -
Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP)

5

sowie

7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-
5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone
(90965)

10

als Zwischenprodukte des Verfahrens.

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung von Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16
 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone, DRSP), sowie
15 7 α -(3-Hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -
triol (ZK 92836) und 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -
androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965) als Zwischenprodukte des
Verfahrens.

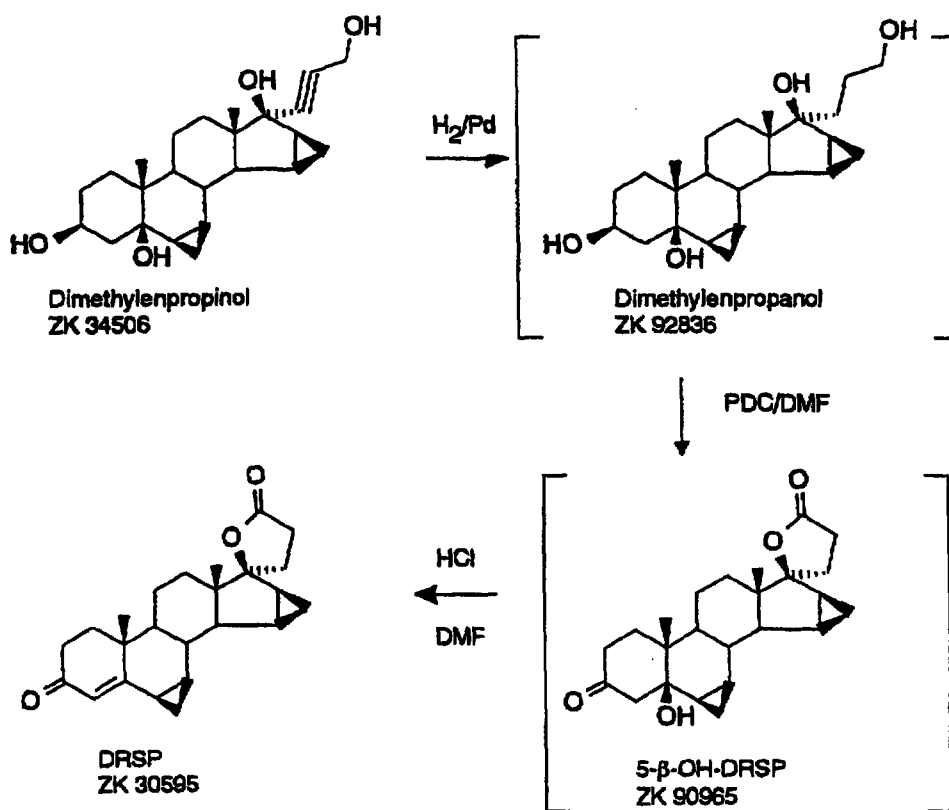
20

Drospirenon (6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-
carbolactone, DRSP, INN) ist als steroidaler Wirkstoff seit längerem bekannt
(DE 26 52 761 C2 und DE 30 22 337 A1) und die Herstellung der letzten 4
Schritte erfolgt im Eintopfverfahren; bei dem nach der Hydrierung von

25

Dimethylenpropinol

ZK 34506 keine der durchlaufenen Zwischenstufen Dimethylenpropanol und
5- β -OH-DRSP isoliert werden (siehe nachfolgendes Schema).



Das Dimethylenpropinol ZK 34506 wird in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle zum Dimethylenpropanol ZK 92836 hydriert. Die so erhaltene Hydrierlösung, die das Propanol ZK 92836 als Hauptprodukt und schwankende Anteile an Lactol enthält, wird ohne Isolierung und Zwischenaufarbeitung zum Drospiroenon ZK 30595 (DRSP) umgesetzt.

Hierzu wird zuerst ein Lösungsmittelwechsel von Tetrahydrofuran zu Dimethylformamid vollzogen und anschließend das Propanol bei 40° C mit einem Überschuß von 3,7 Äquivalenten Pyridiniumdichromat (PDC) zu einem Gemisch von DRSP und 5-β-OH-DRSP oxidiert. Die 5-β-OH-Funktion im Oxidationsprodukt ist labil gegenüber Säuren, Lewissäuren und basischen Bedingungen bei erhöhten Temperaturen, da in allen Fällen mit der Ausbildung des Δ-4,5-ungesättigten Ketons im Drospiroenon ein thermodynamisch stabileres Produkt erhalten wird. Die Eliminierung der β-OH-Funktion im 5-β-OH-DRSP

verläuft zum thermodynamisch stabileren Drospirenon und konnte nicht unterdrückt werden konnte.

Die Mischung enthält in der Regel wechselnde Anteile der beiden Komponenten, wobei das 5- β -OH-DRSP im allgemeinen als Hauptkomponente

5 im Verhältnis von

2-3:1 vorliegt. In der letzten Stufe der Eintopfsequenz wird das Zweikomponenten-Gemisch durch Zugabe von halbkonzentrierter Salzsäure in das DRSP, roh überführt.

10 In der nachstehenden Tabelle sind die letzten vier Betriebsansätze zusammengefaßt.

Ansatz	Ausbeute, roh (%)	Reinheit (100%-Methode)
537201	57,2	98,9
202	63,7	99,09
203	46,5	99,18
204	58,3	98,81
Gesamt	mittlere Ausbeute: 56,4	mittlere Reinheit: 98,9

Im Mittel aller Betriebsansätze wird ausgehend vom Dimethylenpropinol eine theoretische Ausbeute von 56% DRSP, roh in einer HPLC-Reinheit von 98,9%

15 erzielt.

Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen

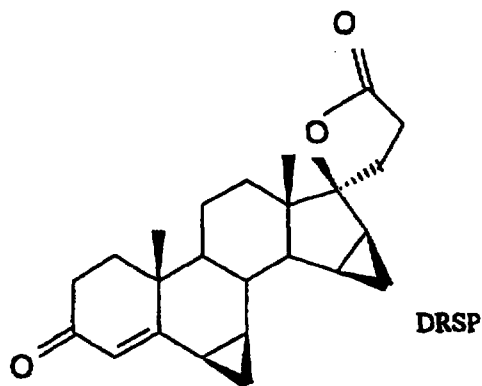
Herstellungsverfahrens für Drospirenon, welches selektiver und einfacher in der

20 Durchführung ist, als jenes aus dem Stand der Technik und außerdem

ökologischer ist; (Einsparung einer Chromtrioxid-Oxidation).

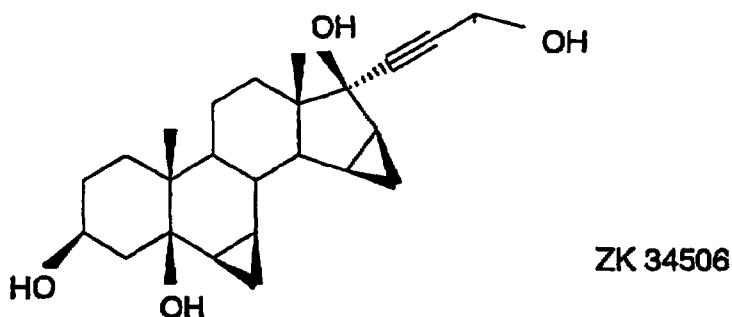
Gelöst wird diese Aufgabe gemäß der Lehre der Ansprüche.

Die Erfindung beinhaltet ein Verfahren zur Herstellung von Drospirenon
(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,
DRSP)



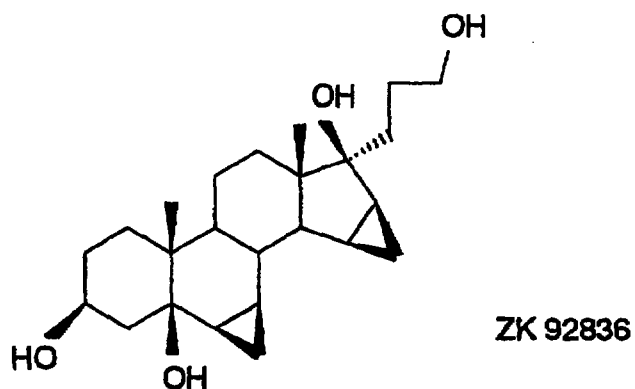
5

durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)

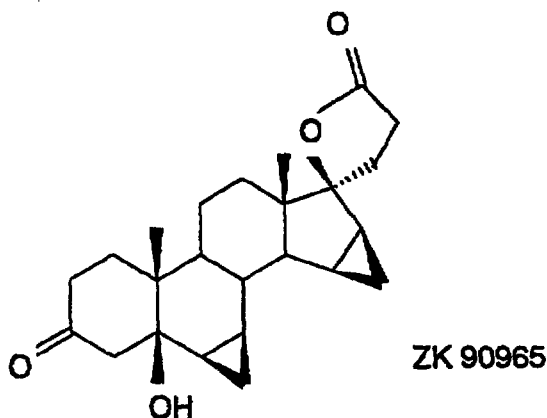


10

in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836)



anschließende Oxidation mittels käuflicher Rutheniumsalze wie RuCl_3 , RuO_2 , KRuO_4 , K_2RuO_4 , vorzugsweise jedoch in Gegenwart katalytischer Mengen von RuCl_3 (1 mol%), und herkömmlichen, einfachen Oxidationsmitteln wie t -Butylhydroperoxyd, N-Methyl-morpholin-N-oxid, $\text{M}_2\text{S}_2\text{O}_8$ ($\text{M}=\text{Na}, \text{K}$), MXO_y ($\text{M}=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$; $\text{X}=\text{B}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$; $y=1-4$), vorzugsweise jedoch 1-3 Äquivalenten NaBrO_3 , in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Wasser, Tetrahydrofuran, tert-Butanol, Ethylacetat oder Kombinationen hiervon, vorzugsweise jedoch in einem Acetonitril-Wasser-Gemisch in der Zusammensetzung Acetonitril: Wasser = 1:1, in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



15 und anschließende Wasserabspaltung.

Die Erfindung beinhaltet als eine Schlüsselreaktion die Ruthenium katalysierte Oxidation von Dimethylenpropanol ZK 92836 zum 5- β -OH-DRSP ZK 90965 und die anschließende Wassereliminierung zum Drospirenon ZK 30595 in einem zweistufigen Verfahren.

5

Analog zum bekannten Verfahren aus dem Stand der Technik wird im erfindungsgemäßen Verfahren Dimethylenpropinol ZK 34506 in Tetrahydrofuran mit Wasserstoff an Palladium-Kohle hydriert. Die Hydrierlösung wird anschließend einem Lösungsmittelwechsel von

10 Tetrahydrofuran auf Acetonitril unterworfen. Die Acetonitril-Lösung wird mit einer katalytischen Menge Rutheniumtrichlorid (1 mol%) und 3 Äquivalenten Natriumbromat bei 40°-60° C gezielt zum 5- β -OH-DRSP oxidiert. Trotz der großen Labilität des 5- β -OH-DRSP gegenüber Säuren, Lewissäuren wie beispielsweise der Chromverbindungen im alten Betriebsverfahren, starken

15 Basen oder hohen Temperaturen, die in allen Fällen auf die hohe Triebkraft zur Bildung des thermodynamisch stabileren Δ -4,5-ungesättigten Ketons zurückzuführen ist, gelingt unter den gewählten Reaktionsbedingungen die selektive Synthese des

5- β -OH-DRSP, ohne das eine Drospiroenonbildung zu beobachten ist. Das

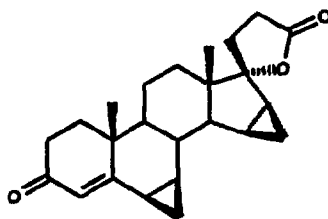
20 5- β -OH-DRSP kann durch eine (betrieblich) einfach durchzuführende Wasserfällung aus der Reaktionslösung isoliert werden.

Die Ausbeuten liegen im Bereich von 68% bis 75% über die beiden Stufen Hydrieren und anschließende Oxidation.

25

Aus eigenen Versuchen ist bekannt, daß das Drospiroenon bei Säureeinwirkung nach zwei Reaktionswegen zersetzt werden kann. Einmal wird

das Drospiroenon unter sauren Bedingungen leicht in das epimere Isolacton ZK 35096 überführt.

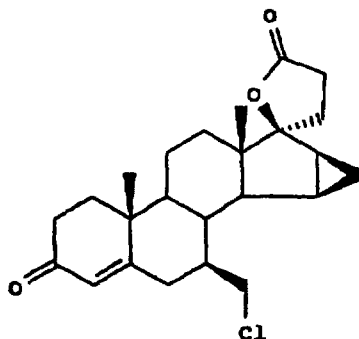


5

ZK 35096

Das zweite Nebenprodukt entsteht durch einen HCl-Angriff auf die 6,7-Methylengruppe, der zu dem Ringöffnungsprodukt ZK 95673 führt.

10

**ZK 95673**

- 15 Beide Nebenprodukte werden unter den Reaktionsbedingungen des neuen Verfahrens soweit zurückgedrängt, daß sie nur noch in einer Größenordnung von <0,2% zu beobachten sind.

- Bei der Eliminierung wird eine Ausbeute von 96% d.Th. erzielt. Die
20 Gesamtausbeute des neuen Verfahrens liegt damit im Bereich von 65% bis 72% d. Theorie.

Ein weiterer sehr wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens gegenüber dem Stand der Technik liegt im Bereich der Ökologie. Es ist gelungen, die bisher verwendeten toxischen Chromverbindungen, die in Form der Pyridiniumdichromat -Salze bislang zur Oxidation verwendet wurden und
5 hinterher in Form ihrer Lösungen entsorgt werden müssen, durch katalytische Mengen eines Metalls zu ersetzen. Zudem ist es möglich, daß eingesetzte Acetonitril-Wasser-Gemisch durch azeotrope Destillation zu recyceln, so daß auch keine Gefahr für die Umwelt zu erwarten ist.

10

Weiter beinhaltet die Erfindung die Zwischenprodukte, 7α -(3-Hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836) und $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (90965).

15

Beispiele:**6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-**
5 carbolactone

50 g 17 α -(3-Hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol wird in 1000 ml THF in der Gegenwart von 10 g Palladium auf
Kohle (10%) und 3 ml Pyridin hydriert bis 2 Äquivalente Wasserstoff
10 aufgenommen werden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die
Lösung bis zur Trockne eingeeengt, wobei 52,7 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ;
15 β ,16 β -dimethylene-
5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol erhalten werden, die ohne Reinigung weiter
umgesetzt werden.

15 50, 2 g 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-
3 β ,5,17 β -triol werden in 250 ml Acetonitril suspendiert und auf 45° C erwärmt.
Hierzu werden 0,52g Rutheniumtrichlorid gelöst in 10 ml Wasser und 62,46 g
Natriumbromat gelöst in 250 ml Wasser getropft. Es wird 2 Stunden bei 50° C
20 nachgerührt und die Lösung anschließend durch Zugabe von 1000 ml Wasser
gequencht. Es werden 200 ml Ethylacetat zugesetzt, die Phasen getrennt und
anschließend die wäßrige Phase mit 600 ml Ethylacetat extrahiert. Die
vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und
anschließend bis zur Trockne eingeeengt. Hierbei werden 43,44 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β
25 -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone als
Rohprodukt erhalten. Durch Umkristallisieren aus Aceton-Isoether erhält man
35,7g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-

carbolactone mit einem Schmelzpunkt von 216°-218°C. Der Drehwert liegt bei -65,6°

(Natriumlinie, c=1,02 in CHCl₃).

5

6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -Dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone

28 g 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbo-lactone werden in 280 ml THF suspendiert und anschließend mit 10
10 mol%,
1,5g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 30 Minuten werden 125 ml ges. NaCl-Lösung und 8,2 ml 1n NaOH-Lösung zugegeben. Nach Phasentrennung wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und bis zur Trockne eingengt, wobei 25,67g 6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-
15 21,17-carbolactone als Rohprodukt erhalten, dessen Reinheit nach HPLC-Bestimmung bei 93% liegt.

Die weitere Aufreinigung kann durch Chromatographie erfolgen.

20 Der Schmelzpunkt der chromatographierten Substanz liegt bei 197,5° -200° C.

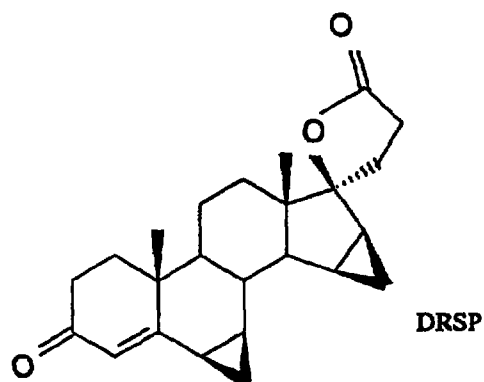


Patentansprüche

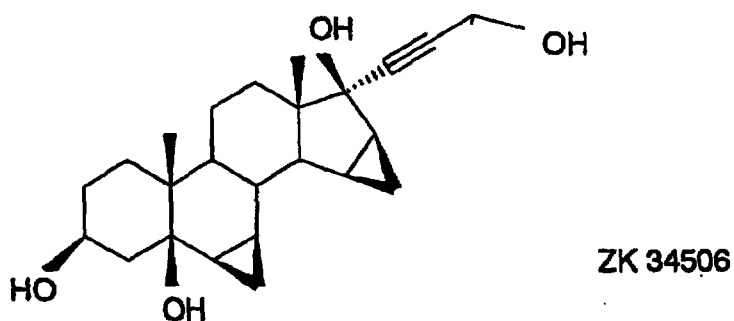
1.) Verfahren zur Herstellung von Drospirenon

(6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-3-oxo-17 α -pregn-4-ene-21,17-carbolactone,

5 DRSP)

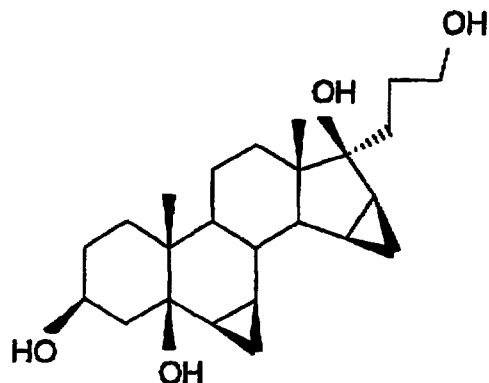


durch katalytische Hydrierung von 17 α -(3-hydroxy-1-propynyl)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -
10 dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 34506)





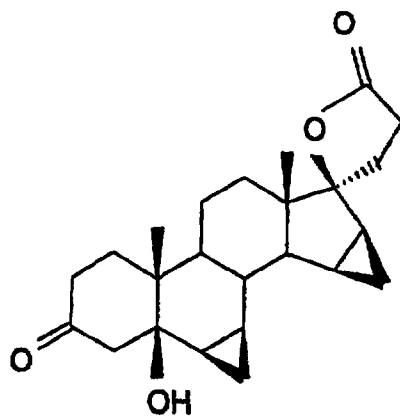
in das 7 α -(3-hydroxy-1-propyl)-6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimethylene-5 β -androstane-3 β ,5,17 β -triol (ZK 92836),



ZK 92836

5

Oxidation in Gegenwart eines Rutheniumsalzes in das 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-5 β -hydroxy-3-oxo-17 α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



ZK 90965

10

und anschließende Wasserabspaltung.

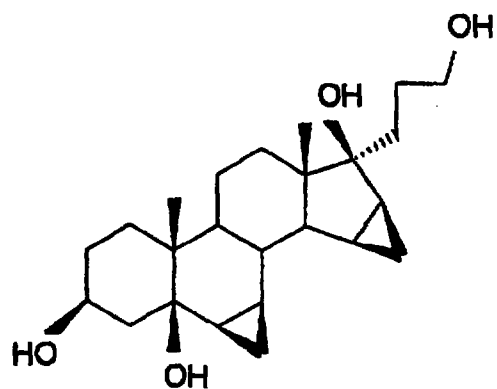


WO 98/06738

-14-

PCT/EP97/04342

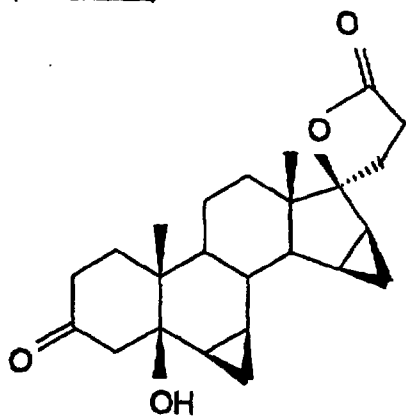
- 2.) 7α -(3-hydroxy-1-propyl)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimethylene- 5β -androstane- $3\beta,5,17\beta$ -triol (ZK 92836)



ZK 92836

5

- 3.) $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Dimethylene- 5β -hydroxy-3-oxo- 17α -androstane-21,17-carbolactone (ZK 90965)



ZK 90965