



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 982**

51 Int. Cl.:  
**C07J 53/00** (2006.01)  
**A61K 31/585** (2006.01)  
**A61P 15/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05819134 .7**  
96 Fecha de presentación : **14.11.2005**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1828222**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de drospirenona.**

30 Prioridad: **06.12.2004 IT MI04A2338**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2011**

73 Titular/es: **INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.**  
**Via Abbondio Sangiorgio 12**  
**20145 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Costantino, Francesca;**  
**Lenna, Roberto y**  
**Piuri, Silvia**

74 Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 355 982 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

**PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE DROSPIRENONA**

## CAMPO DE LA INVENCION

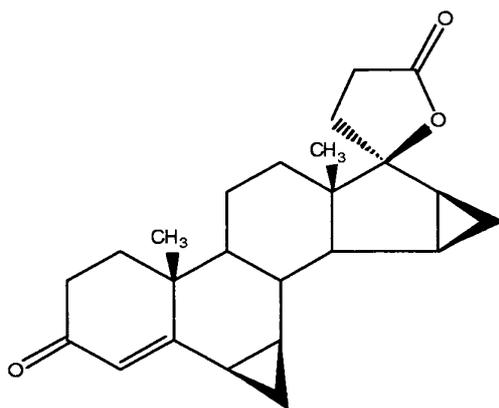
La presente invención se refiere al campo de los  
5 procedimientos para sintetizar esteroides y, en particular, a un procedimiento para la preparación a escala industrial de drospirenona.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

El compuesto de fórmula (I) proporcionado en este  
10 documento, cuyo nombre químico es  $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona, se conoce normalmente como drospirenona:

15

20



Es un esteroide (I) sintético con actividad  
progestogénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica;  
25 en virtud de estas características, la drospirenona se ha usado largamente para preparar composiciones farmacéuticas con acción anticonceptiva para su administración oral.

En la literatura se conocen muchos procedimientos  
30 para la preparación de drospirenona, por ejemplo, el procedimiento descrito en la patente Europa N° 0.075.189, comenzando con  $3\beta,7\alpha,15\alpha$ -trihidroxi-5-androsten-17-ona y pasando a través del producto intermedio  $5,6\beta$ -epoxi-7 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta,16\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-  
35 ona.

Como se describe en el documento EP 0.075.189, este producto intermedio se transforma a continuación en 7 $\alpha$ -cloro-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona mediante una reacción que utiliza  
5 tetraclorometano como reactivo y solvente de la reacción. El uso de este solvente altamente tóxico en cantidades relativamente grandes es uno de los aspectos desfavorables de este procedimiento.

En el procedimiento descrito en el documento  
10 EP 0.075.189 se llega al producto intermedio 17 $\alpha$ -(3-hidroxiopropil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol a partir del producto intermedio 7 $\alpha$ -cloro-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona a través de varias etapas, a partir del cual se  
15 obtiene el producto final drospirenona mediante oxidación con una mezcla de piridina/agua/anhídrido crómico en condiciones de calor. Esta etapa constituye una desventaja adicional del procedimiento conocido: el anhídrido crómico, como todos los compuestos de Cr (VI),  
20 es realmente un carcinógeno conocido cuyo uso está sometido a restricciones legales, de modo que las precauciones requeridas durante el uso y eliminación de estos productos los hace prácticamente inutilizables.

En la patente europea N° 0.918.791B8 se describe  
25 otro procedimiento para la preparación de drospirenona, donde este fármaco se obtiene en dos fases diferenciadas empezando a partir de 17 $\alpha$ -(3-hidroxiopropil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol, usando una sal de rutenio como oxidante; en los ejemplos  
30 proporcionados en dicha patente, la drospirenona sin procesar se obtiene con una pureza cromatográfica del 93% que, a continuación, se mejora mediante cromatografía.

A este punto, es digno de mencionar que una técnica posible es la purificación cromatográfica sistémica de  
35 lotes industriales de esteroides que necesitan, sin

embargo, un equipo y ambiente de trabajo exclusivos y, en consecuencia, una logística considerable e implicación económica considerables.

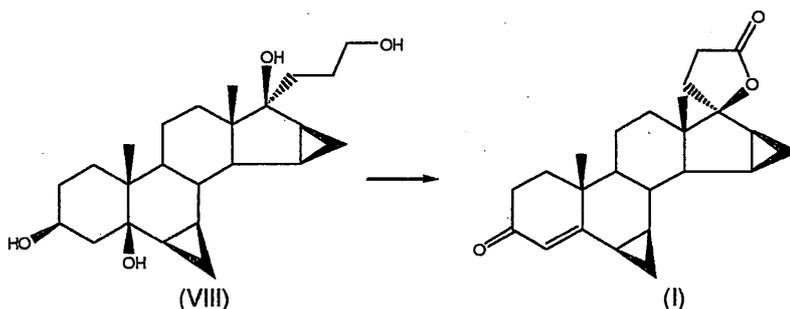
Por tanto, sigue existiendo la necesidad de un procedimiento que permita preparar drospirenona de alta pureza, pero sin que presente las desventajas establecidas previamente de los procedimientos de la técnica conocida.

#### RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El solicitante ha desarrollado ahora un procedimiento que permite la obtención de drospirenona con un alto grado de pureza adecuada para su uso en la preparación de composiciones farmacéuticas y que soluciona las desventajas establecidas previamente conectadas con el uso de reactivos tóxicos y carcinogénicos y la necesidad de purificaciones cromatográficas de la drospirenona sin procesar para obtener una alta pureza final.

Por tanto, el tema de la presente invención es un procedimiento para la preparación de drospirenona, que comprende la oxidación de  $17\alpha$ -(3-hidroxiopropil)- $6\beta$ ,  $7\beta$ ,  $15\beta$ ,  $16\beta$ -dimetilen- $5\beta$ -androstan- $3\beta$ ,  $5$ ,  $17\beta$ -triol de fórmula (VIII) con un agente oxidante adecuado en un solvente orgánico en presencia de una cantidad catalítica del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo o un derivado del mismo, siguiendo a dicha oxidación la adición de un ácido prótico directamente en el mismo reactivo en el que tuvo lugar la oxidación, para obtener la drospirenona de fórmula (I):

30



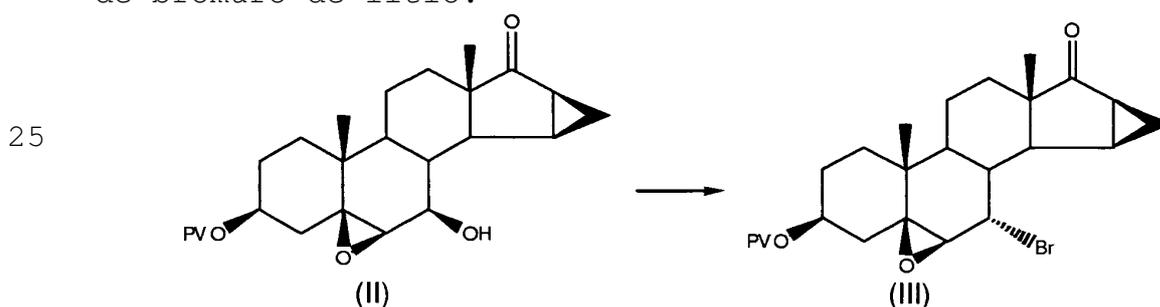
35

Las características y ventajas del procedimiento actual se ilustrarán en detalle en la descripción siguiente.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 El sustrato de oxidación del procedimiento actual, es decir,  $17\alpha$ -(3-hidroxipropil)- $6\beta$ , $7\beta$ , $15\beta$ , $16\beta$ -dimetilen- $5\beta$ -androstan- $3\beta$ , $5$ , $17\beta$ -triol, puede obtenerse empezando con productos comerciales mediante procedimientos conocidos para cualquier experto en la materia.  
10 Preferiblemente este producto se obtiene a partir de  $5,6\beta$ -epoxi- $7\beta$ -hidroxi- $15\beta$ , $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloiloxi- $5\beta$ -androstan- $17$ -ona, según el procedimiento que comprende las siguientes etapas:

a) bromación en la posición  $7\alpha$  de la  $5,6\beta$ -epoxi- $7\beta$ -hidroxi- $15\beta$ , $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloiloxi- $5\beta$ -androstan- $17$ -ona de fórmula (II) para obtener  $7\alpha$ -bromo- $5,6\beta$ -epoxi- $15\beta$ , $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloiloxi- $5\beta$ -androstan- $17$ -ona de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de mesilo para obtener el mesilato correspondiente que no se aísla y a partir del cual se obtiene el compuesto de fórmula (III) mediante la adición de bromuro de litio:  
20

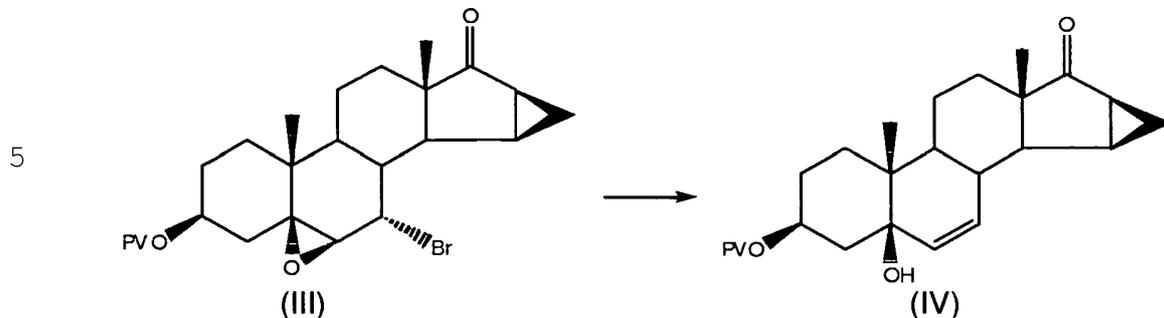


30 en el que el símbolo PV indica un grupo pivaloilo, es decir, un grupo atrimetilacetilo.

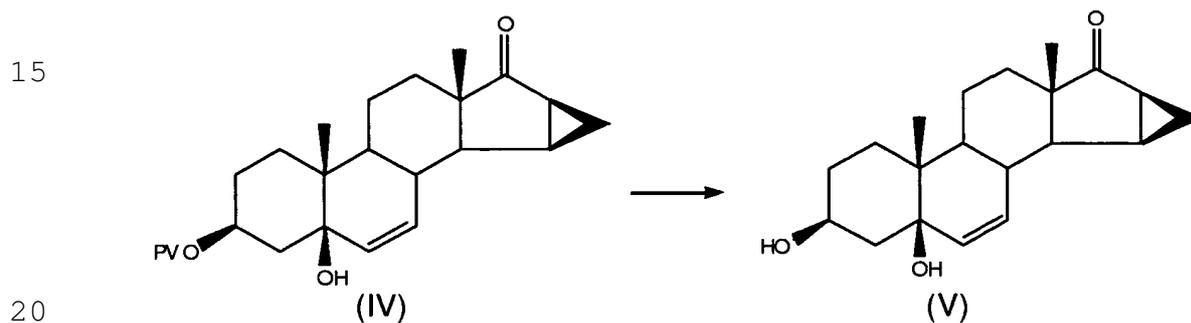
b) obtención del anillo epoxi y eliminación del bromo del compuesto  $7\alpha$ -bromo- $5,6\beta$ -epoxi- $15\beta$ , $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloiloxi- $5\beta$ -androstan- $17$ -ona de fórmula (III) procedente de la etapa a) para obtener la  $5$ -hidroxi- $15\beta$ , $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloiloxi- $5\beta$ -androst- $6$ -en- $17$ -ona de  
35

5

fórmula (IV):

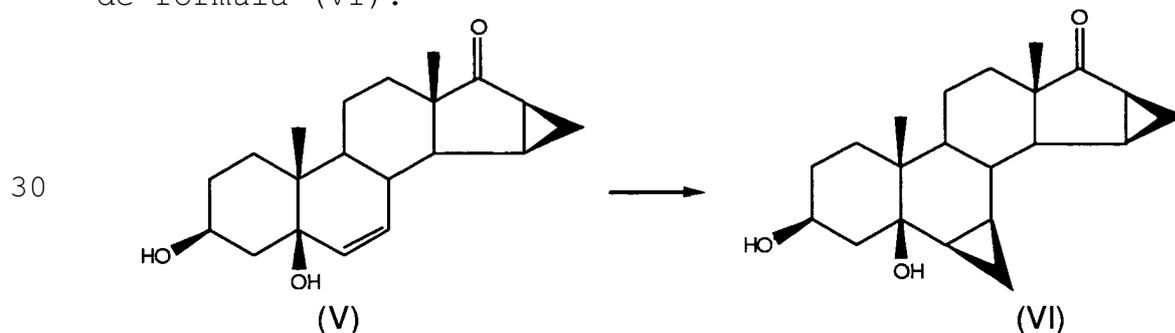


c) hidrólisis del grupo pivaloilo del compuesto 5-  
 10 hidroxí-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metílen-3 $\beta$ -pivaloíloxi-5 $\beta$ -androst-6-en-  
 17-ona de fórmula (IV) procedente de la etapa b) para  
 obtener la 3 $\beta$ ,5-hidroxí-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metílen-5 $\beta$ -androst-6-en-  
 17-ona de fórmula (V):



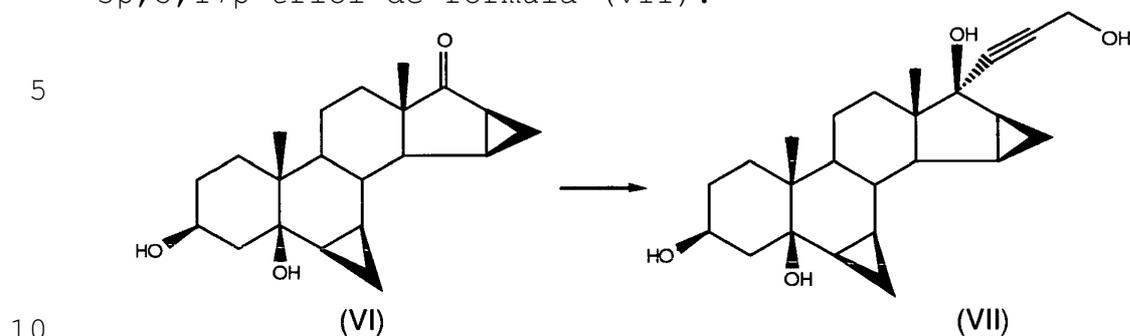
en la que PV se define como anteriormente,

d) metílenación en el enlace doble  $\Delta^6$  de la 3 $\beta$ ,5-  
 dihidroxí-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metílen-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona de  
 fórmula (V) procedente de la etapa c), para obtener la  
 25 3 $\beta$ ,5-dihidroxí-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetílen-5 $\beta$ -androst-17-ona  
 de fórmula (VI):



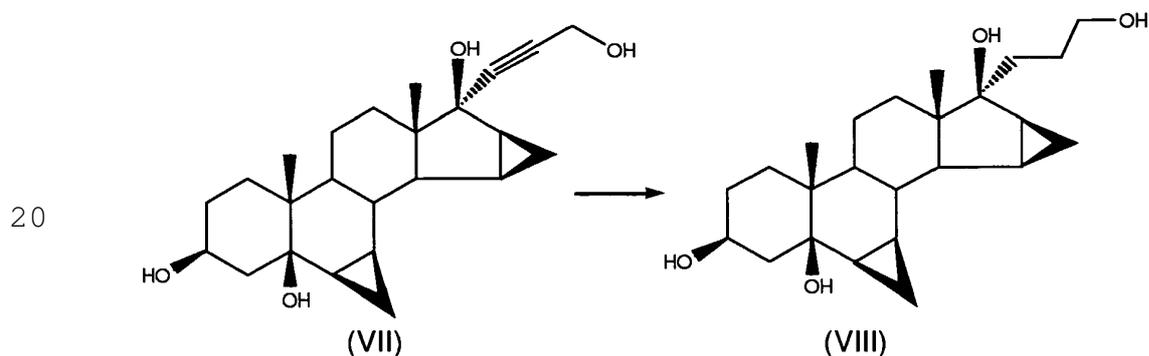
e) reacción de 3 $\beta$ ,5-dihidroxí-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
 35 dimetílen-5 $\beta$ -androst-17-ona de fórmula (VI) procedente de

la etapa d) con alcohol propargílico para obtener  $17\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)- $6\beta$ ,  $7\beta$ ,  $15\beta$ ,  $16\beta$ -dimetilen- $5\beta$ -androstan- $3\beta$ ,  $5$ ,  $17\beta$ -triol de fórmula (VII):



f) hidrogenación del compuesto  $17\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)- $6\beta$ ,  $7\beta$ ,  $15\beta$ ,  $16\beta$ -dimetilen- $5\beta$ -androstan- $3\beta$ ,  $5$ ,  $17\beta$ -triol de fórmula (VII) procedente de la etapa e) para obtener  $17\alpha$ -(3-hidroxipropil)- $6\beta$ ,  $7\beta$ ,  $15\beta$ ,  $16\beta$ -dimetilen- $5\beta$ -androstan- $3\beta$ ,  $5$ ,  $17\beta$ -triol de fórmula (VIII):

15



El producto inicial  $5,6\beta$ -epoxi- $7\beta$ -hidroxi- $15\beta$ ,  $16\beta$ -metilen- $3\beta$ -pivaloxiloxi- $5\beta$ -androstan-17-ona de fórmula (I) puede obtenerse a su vez a partir de  $3\beta$ -hidroxi- $5$ -androsteno-17-ona como se describe en la patente europea N° 0.075.189.

25

La reacción de bromación en la etapa a) se realiza preferiblemente añadiendo cloruro de mesilo y piridina al compuesto inicial a temperatura ambiente con la formación del correspondiente mesilato, añadiendo a continuación bromuro de litio disuelto en agua y llevando la temperatura a valores de entre  $70$  y  $75^\circ\text{C}$ .

30

Las etapas a) a f) sucesivas pueden llevarse a cabo

35

según procedimientos normalmente utilizados y conocidos por cualquier experto.

El término "agente oxidante adecuado" según la invención significa un producto elegido entre el grupo  
5 constituido por hipohaluros de metales alcalinos y alcalinoterreos, preferiblemente hipoclorito cálcico y sódico, yodo, oxígeno en presencia de CuCl, peroximonosulfato potásico KHSO<sub>5</sub>, conocido comercialmente como Oxone® y 1,3,5-tricloro-2,4,6-triazinatriona.

10 Los derivados del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo de posible uso en el procedimiento actual se eligen, por ejemplo, entre el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el  
15 radical 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo. Como solvente orgánico para la reacción de oxidación puede usarse un solvente elegido entre el grupo constituido por éteres, como acetona, éter metil t-butílico y tetrahidrofurano, ésteres como el acetato de  
20 etilo, hidrocarburos como tolueno, hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno y mezclas de los mismos.

La reacción de oxidación y la posterior deshidratación pueden llevarse a cabo, por ejemplo, a una  
25 temperatura entre 0 y 40°C, preferiblemente a una temperatura entre 20 y 25°C.

Las condiciones de reacción preferidas son aquellas en las que la oxidación se lleva a cabo con hipoclorito cálcico usando como solvente orgánico una mezcla de  
30 cloruro de metileno/tetrahidrofurano, preferiblemente en una relación 8,5/1, a una temperatura de entre 20 y 25°C en presencia de una cantidad catalítica del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y en presencia de una solución acuosa de bicarbonato sódico.

35 Al final de la reacción de oxidación, se añade un

ácido prótico directamente a la solución orgánica en la que ha tenido lugar la reacción de oxidación. Alternativamente, la solución orgánica en la que ha tenido lugar la reacción de oxidación se destila hasta  
5 obtener un residuo semisólido que, a continuación, se disuelve de nuevo en un solvente orgánico adecuado y a la solución obtenida de este modo se le añade después el ácido prótico.

El ácido prótico mencionado anteriormente se elige,  
10 por ejemplo, entre el grupo constituido por ácido clorhídrico concentrado, ácido clorhídrico diluido y ácido p-toluensulfónico; preferiblemente el ácido prótico usado es el ácido p-toluensulfónico monohidratado.

La drospirenona sin procesar obtenida con el  
15 procedimiento actual descrito anteriormente tiene un alto grado de pureza, siendo mayor del 96,5%, que, sin embargo, puede aumentarse sometiendo al producto sin procesar procedente de la oxidación a un procedimiento de purificación para obtener drospirenona con un grado de  
20 pureza superior al 99,5%.

Para obtener la drospirenona con ese grado de pureza no es necesario un procedimiento cromatográfico, sino que es suficiente una filtración en gel y carbón decolorante seguido de la cristalización del filtrado a partir del  
25 solvente, repitiéndose posiblemente las dos etapas de filtración y cristalización una o más veces.

Preferiblemente, el gel utilizado según la invención es gel de sílice, mientras que el solvente de cristalización puede elegirse entre el grupo constituido  
30 por éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo, éter metil terc-butílico, acetato de isopropilo, acetato de metilo, dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida y mezclas de los mismos; el solvente de  
35 cristalización preferido es acetato de isopropilo.

Según una realización especialmente preferida de la invención, el presente procedimiento de purificación comprende las siguientes etapas:

5 i) disolver la drospirenona sin procesar en un solvente orgánico adecuado, que además contiene gel de sílice y carbón decolorante y filtrar la solución obtenida de este modo;

10 ii) destilar la solución procedente de la etapa i) y disolver de nuevo el destilado en un segundo solvente orgánico;

iii) destilar la solución procedente de la etapa ii) y disolver de nuevo el destilado en dicho segundo solvente orgánico;

15 iv) cristalizar la drospirenona pura a partir de la solución procedente de la etapa iii);

v) recuperar la drospirenona pura filtrando, lavando sobre el filtro al menos una vez con un solvente orgánico adecuado, secando después a una presión menor que la presión atmosférica;

20 vi) si es necesario, repetir las etapas i) a v), empezando con la drospirenona procedente del paso v).

La cantidad de gel de sílice y el carbón decolorante empleado en la etapa i) es preferiblemente menos del 5% en peso con respecto al peso de la drospirenona sin procesar que se va a purificar.

25 Las etapas de destilación ii) y iii) se llevan a cabo preferiblemente a una temperatura de destilación entre 35 y 45°C y a una presión menor que la presión atmosférica.

30 En la etapa iv) dicha cristalización se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 5°C durante un periodo de tiempo entre 60 y 180 minutos.

El solvente orgánico utilizado en las etapas i), ii), iii) y v) se elige, por ejemplo, entre el grupo  
35 constituido por éter etílico, éter isopropílico, acetato

de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter metil terc-butílico y mezclas de los mismos.

5 Preferiblemente, el solvente orgánico de la etapa i) es cloruro de metileno, el solvente orgánico de la etapa ii) es acetato de isopropilo y en la etapa v) se llevan a cabo dos lavados, el primero con acetato de isopropilo y el segundo con éter etílico.

10 Se ha comprobado que el procedimiento actual para la preparación de drospirenona descrito anteriormente es ventajoso porque permite la preparación del producto intermedio  $7\alpha$ -bromo-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloxiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona, útil para la síntesis  
15 de drospirenona, mientras que se evitan los solventes y reactivos tóxicos, como tetraclorometano utilizado en el procedimiento proporcionado en el documento EP 0.075.189. Adicionalmente, mediante la preparación de este producto intermedio bromado se pasa a través de la formación de un  
20 producto intermedio mesilado, lo que no implica una etapa del procedimiento adicional debido a que el mesilato no se aísla sino que se somete directamente a bromación.

También se evita el uso de reactivos carcinogénicos en la etapa de oxidación que, además de no necesitar  
25 reactivos carcinogénicos, es tan eficaz como la oxidación con anhídrido crómico descrito en el documento EP 0.075.189.

Finalmente, el procedimiento de purificación descrito anteriormente permite la completa eliminación de  
30 la fracción de lactona invertida que está presente en el producto sin procesar e identificada como ZK35096 en la patente de EE.UU. 6.121.465, sin el uso de técnicas cromatográficas. Este procedimiento de purificación es aplicable y útil para la purificación no sólo de  
35 drospirenona preparada según el procedimiento actual,

sino también de los productos obtenidos con otros procedimientos y en los que la lactona invertida mencionada anteriormente se presenta como una impureza.

Los ejemplos siguientes se proporcionan como  
5 ilustraciones no limitantes de la presente invención.

#### EJEMPLO 1

#### Preparación de 7 $\alpha$ -bromo-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona: Etapa a)

Se disuelven 67,5 g de 5,6 $\beta$ -epoxi-7 $\beta$ -hidroxi-  
10 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona en  
205 ml de piridina en un matraz de 2 litros, bajo  
atmósfera de nitrógeno.

Se añaden 17,5 ml de cloruro de mesilo mediante un  
embudo de goteo, manteniéndose a una temperatura de  
15 20/25°C.

La mezcla se agita durante una hora a 20°C para  
obtener una suspensión espesa de color naranja.

El progreso de la reacción se comprueba mediante  
TLC. Una vez que la reacción se ha completado, se añaden  
20 83,2 g de bromuro de litio en 54 ml de agua y la  
temperatura se lleva a 70/75°C. Después de 3 horas, se  
disuelven otros 8 g de bromuro de litio en agua y se  
añaden 50 ml de piridina.

Al final de la reacción (comprobada mediante TLC) la  
25 temperatura se lleva a 60°C y se añaden 700 ml de agua;  
se deja enfriar a 15/20°C, manteniéndose con agitación  
durante 1 hora a esta temperatura.

Se obtiene el sólido por filtración y se lava con  
500 ml de agua.

30 El sólido se seca durante 24 horas en condiciones de  
presión reducida a 45°C para obtener 69,5 g del compuesto  
del título.

Por tanto, una vez obtenido el producto, se purificó  
mediante cromatografía, se realizaron análisis de RMN <sup>1</sup>H  
35 y espectroscopía de masa y se obtuvieron los siguientes

resultados:

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ(ppm) 0,92 (18-Me, s, 3H); 1,04 (19-Me, s, 3H); 1,08-1,16 (m, 1H); 1,16 (t-But, s, 9H); 1,18-1,28 (m, 1H); 1,36-1,60 (m, 8H); 1,62-1,68 (m, 1H); 5 1,72-1,76 (m, 1H); 1,84-1,96 (m, 3H); 2,04-2,16 (m, 3H); 3,46 (6-H, s ancho, 1H); 4.73 (7-H, s ancho, 1H); 4,76-4,84 (3-H, m, 1H).

Espectroscopia de masa por impacto de electrones m/z [376] y [378]= M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-COOH; [297] y [299]= M<sup>+</sup>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-COOH-Br

#### EJEMPLO 2

#### Preparación de 5-hidroxi-15β,16β-metilen-3β-pivaloiloxi-5β-androst-6-en-17-ona: Etapa b)

Se añaden 27 g de polvo de cinc suspendidos en 91 ml de THF (tetrahidrofurano) en un matraz de 1 litro, bajo atmósfera de nitrógeno.

A continuación se añade una solución de 67,5 g de 7α-bromo-5,6β-epoxi-15β,16β-metilen-3β-pivaloiloxi-5β-androstan-17-ona, preparada como se describe en el Ejemplo 1, en 277 ml de THF; se añaden lentamente gota a gota 19,9 ml de ácido acético glacial, manteniendo la temperatura por debajo de 60°C durante la adición. La mezcla de reacción se mantiene con agitación durante 3 horas a 59/60°C.

Al final de la reacción (comprobada mediante TLC) y tras el enfriamiento a 50°C, el cinc se elimina por filtración sobre tierra de diatomeas y el filtro se lava con 200 ml de THF.

La solución filtrada se lleva a pH 9 con 60 ml de trietilamina.

La solución se concentra a presión reducida a 50°C para obtener aproximadamente 180 g de un producto semisólido que se disuelve en 500 ml de una solución de ácido acético al 5% en agua (pH=4 con un precipitado).

Se mantiene con agitación durante 1 hora a 10/15°C,

el sólido se recoge por filtración y se lava con 500 ml de agua, a continuación, se seca a presión reducida durante 12 horas a 50°C, obteniéndose de este modo 57 g del producto sin procesar.

5 El producto sin procesar se calienta a reflujo durante 1 hora en una mezcla de 115 ml de éter metil t-butílico y 114 ml de acetato de etilo (disolución parcial).

10 Se enfría durante 1 hora a 0/5°C, el sólido se recoge por filtración y se lava con éter metil t-butílico y se seca a presión reducida durante 1 hora a 60°C.

Se obtienen 44,6 g del compuesto del título.

15 Los datos analíticos obtenidos de una muestra purificada por cromatografía se corresponden con los proporcionados en el documento EP 0.075.189.

#### EJEMPLO 3

#### Preparación de 3β,5-hidroxi-15β,16β-metilen-5β-androst-6-en-17-ona: Etapa C)

20 Se añadieron 43 g de 5-hidroxi-15β,16β-metilen-3β-pivaloiloxi-5β-androst-6-en-17-ona preparada como se describe anteriormente en el Ejemplo 2, 430 ml de THF, 215 ml de metanol y 12,9 g de hidróxido potásico en un matraz de 2 litros, bajo atmósfera de nitrógeno a 20°C. La suspensión se agita a 20°C durante 3 horas.

25 Al final de la reacción (comprobada mediante TLC), la mezcla de reacción se vierte en 2 litros de agua, se lleva a pH 7 con ácido sulfúrico al 20% (aproximadamente 25 ml), a continuación, la suspensión se agita durante una hora a 0/5°C. El sólido se recoge por filtración, se  
30 lava con agua y seca durante 12 horas a presión reducida a 50°C para obtener 30,6 g del compuesto del título.

Los datos analíticos obtenidos de una muestra purificada por cromatografía se corresponden con los proporcionados en el documento EP 0.075.189.

#### 35 EJEMPLO 4

Preparación de 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androst-17-ona: Etapa d)

Se añaden 29 g de 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona, preparada como se describe  
5 anteriormente en el Ejemplo 3 a matraces de 2 litros bajo atmósfera de nitrógeno a 20°C con 410 ml de THF.

Se añaden 0,6 g de hidrato de acetato de cobre (II) y la mezcla se mantiene con agitación hasta que la solución está transparente (verde).

10 Se añaden 37,9 g de polvo fino de cinc y, tras la agitación durante 15 minutos, se añaden además 1,7 ml de ácido acético.

La mezcla se agita adicionalmente durante 30 minutos a 20°C, a continuación, se calienta a 50°C; se añaden  
15 32,3 ml de bromuro de metileno y se calienta a reflujo durante 2 horas.

Al final de la reacción (comprobada mediante TLC) se enfría a 20°C y se añaden lentamente mientras se enfría una mezcla compuesta de 26,8 ml de ácido acético en  
20 450 ml de agua.

La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el panel se lava con 600 ml de tolueno.

Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con 200 ml de tolueno. Las fases orgánicas mezcladas se lavan  
25 con 350 ml de agua.

La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a presión reducida a 60°C hasta que se obtiene un compuesto sólido.

El sólido se disuelve con 50 ml de una mezcla de  
30 heptano/acetato de etilo 3/1 y se recoge por filtración, a continuación se seca durante 12 horas a presión reducida a 45°C para obtener 25,5 g del compuesto del título.

Los datos analíticos obtenidos de una muestra  
35 purificada por cromatografía se corresponden con los

proporcionados en el documento EP 0.075.189.

## EJEMPLO 5

Preparación de 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol: Etapa e)

5 Se añaden 24 g de 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
dimetilen-5 $\beta$ -androst-17-ona, preparada como se describe  
anteriormente en el Ejemplo 4 a matraces de 1 litro bajo  
atmósfera de nitrógeno a 20°C con 480 ml de THF.

10 La mezcla se enfría a 0/5°C y se añaden 72 g de  
metilato potásico (suspensión de color amarillo).

Mientras se mantiene la temperatura a 0/5°C, se  
añaden lentamente 48 ml de alcohol propargílico diluido  
con 90 ml de THF (solución espesa naranja).

15 Se añaden 150 ml más de THF cuando la densidad de la  
solución hace imposible su agitación. La solución se  
mantiene con agitación durante 12 horas a 0/5°C.

Al final de la reacción (comprobada mediante TLC),  
la suspensión más espesa se vierte en 2 litros de agua y  
hielo (un precipitado sólido de color naranja).

20 El sólido obtenido se extrae con 1,5 litros de  
acetato de isopropilo.

La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se  
filtra y concentra a presión reducida a 50°C hasta que se  
obtiene un sólido.

25 El sólido se separa por filtración del heptano y se  
seca durante 12 horas en condiciones de presión reducida  
a 45°C para obtener 27,1 g del compuesto del título.

30 Los datos analíticos obtenidos de una muestra  
purificada por cromatografía se corresponden con los  
proporcionados en el documento EP 0.075.189.

## EJEMPLO 6

Preparación de 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -  
dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol: Etapa f)

35 Se añade en un autoclave una solución de 25,1 g de  
17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -

androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol preparada como se describió anteriormente en el Ejemplo 5, en 930 ml de una mezcla preparada con 750 ml de THF, 375 ml de metanol y 1,5 ml de piridina.

5 Se añaden 5 g de un catalizador Pd/C al 5% y se lleva a cabo la hidrogenación a presión atmosférica (20/25°C) durante 2 horas.

Al final de la reacción (comprobada mediante TLC), la suspensión se filtra a través de tierra de diatomeas y, a continuación, el filtro se lava con cloruro de metileno.

El producto se concentra a presión reducida a 50°C para obtener 32 g del compuesto del título.

El producto del título sin procesar contenía pequeñas cantidades de los dos 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-3 $\beta$ ,5 $\beta$ -dihidroxi-17 $\alpha$ -pregn-21,17-carbolactoles. No obstante, se utilizó de forma ventajosa para la reacción posterior, sin purificación adicional. Una muestra del producto del título purificado por cromatografía aportó los resultados siguientes con el análisis por RMN <sup>1</sup>H:

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 0,84 (18-Me, s, 3H); 0,88 (19-Me, s, 3H); 1,72 (s, -OH); 2,32-2,40 (m, -OH); 2,6 (s, -OH); 3,38-3,40 (m, -OH); 3,64-3,76 (-CH<sub>2</sub>OH, m, 2H); 4,0 (3-H, m, 1H).

25 Las señales de los protones hidroxilo se identificaron mediante deutерación.

El producto de reacción sin procesar utilizado para la reacción posterior también presentaba las señales siguientes:

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm) 5,50 (17-O-CHOH-21, t, 1 H); 5,58 (17-O-CHOH-21, t, 1 H).

#### EJEMPLO 7

Preparación de 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona (DROSPIRENONA): Oxidación

35 Se añadieron 50 g de 17 $\alpha$ -(3-hidroxipropil)-

6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol  
preparado como se describió anteriormente en el Ejemplo  
6, 850 ml de cloruro de metileno y 100 ml de THF en un  
reactor y se agitó a una temperatura de 20°C.

5 Se añadió una solución, preparada disolviendo 75 g  
de bicarbonato sódico en 750 ml de agua, a la solución  
orgánica obtenida de este modo.

Mientras se mantiene la solución bifásica con  
agitación fuerte a 20°C, se añaden 1,2 g del radical  
10 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) y 35 g de  
hipoclorito cálcico en porciones, mientras que el  
progreso de la reacción de oxidación se comprueba  
mediante TLC.

La solución bifásica se filtra, se deja que se  
15 separen las dos fases y la fase orgánica se lava con una  
solución de bisulfato sódico monohidrato acuosa y, a  
continuación, con agua.

La fase orgánica se concentra a 40°C al vacío hasta  
obtener un residuo semisólido que, a continuación, se  
20 disuelve con 560 ml de THF; se añaden 4,9 g de ácido p-  
toluensulfónico a la solución obtenida de este modo y se  
mantiene con agitación durante 1 hora a 20°C, mientras se  
controla la formación de drospirenona mediante TLC.

Una vez que se completa la reacción, el producto se  
25 neutraliza con una solución acuosa de bicarbonato sódico  
al 10% y se extrae con 800 ml de acetato de isopropilo.  
La fase orgánica se lava con agua y se concentra al vacío  
a 40°C.

El residuo se disuelve en primer lugar con acetato  
30 isopropílico, a continuación, se concentra de nuevo al  
vacío a 40°C y se disuelve una vez más con acetato de  
isopropilo a 0/5°C, para obtener una suspensión.

Filtrando esta suspensión, lavando el sólido con  
éter etílico y secándolo al vacío a 40°C, se obtienen  
35 31,3 g de drospirenona sin procesar que, a continuación,

se añaden a un recipiente con 150 ml de cloruro de metileno. Entonces se añaden 2 g de carbón decolorante y 1,45 g de gel de sílice. A continuación, la suspensión se filtra y concentra hasta un volumen pequeño mediante  
5 destilación al vacío a 40°C.

Después, el residuo se disuelve con acetato de isopropilo, se concentra hasta un volumen pequeño mediante destilación al vacío a 40°C, se disuelve de nuevo con 25 ml de acetato de isopropilo y se mantiene  
10 con agitación a 30°C durante 15 minutos, a continuación, a 0/2°C durante 2 horas.

Tras la filtración, el sólido obtenido se lava primero con acetato de isopropilo frío y después con éter etílico. Tras secar al vacío a 40°C hasta conseguir un  
15 peso constante, se obtienen 28,9 g de drospirenona cuyos datos analíticos se corresponden con los recogidos en la literatura.

#### EJEMPLO 8

Preparación de 6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-  
20 en-21,17-carbolactona (DROSPIRENONA): Oxidación

Se añaden 12 g de 17 $\alpha$ -(3-hidroxiopropil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol  
preparado como se describió anteriormente en el Ejemplo 6, 170 ml de cloruro de metileno y 20 ml de THF en un  
25 reactor. La mezcla se agita a 20°C hasta obtener una solución homogénea.

Se añade una solución, preparada disolviendo 15 g de bicarbonato sódico en 150 ml de agua, a la solución orgánica obtenida de este modo.

Mientras se mantiene la solución bifásica con agitación fuerte a 20°C, se añaden 0,54 g de radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) y 8,6 g de hipoclorito cálcico en porciones, mientras que el  
30 progreso de la reacción de oxidación se controla mediante  
35 TLC.

Al finalizar la oxidación, la solución bifásica se filtra y se deja que se separen las dos fases. Se añaden 1,5 g de ácido p-toluensulfónico monohidrato a la fase orgánica.

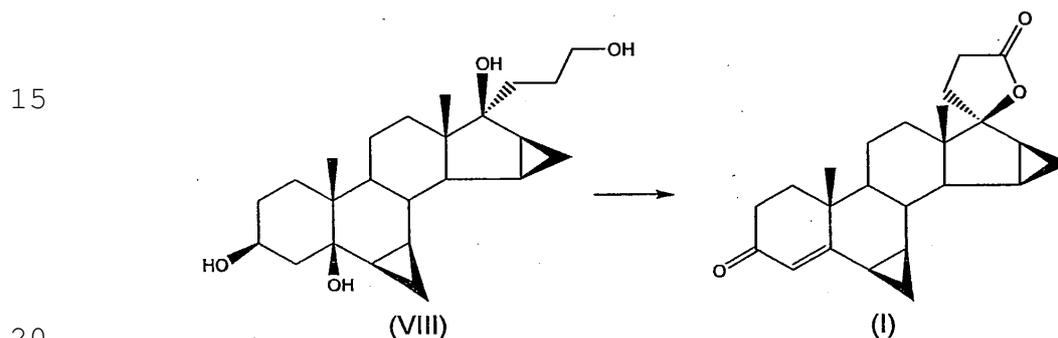
5 La mezcla se mantiene con agitación durante aproximadamente 3 horas a 20°C, mientras que la reacción se controla mediante TLC.

10 Cuando se completa la reacción, se lleva a cabo la neutralización con una solución de bicarbonato sódico acuoso al 1 %.

15 La reacción procede como se describe anteriormente en el Ejemplo 7 hasta obtener finalmente 6,5 g de drospirenona cuyos datos analíticos se corresponden con los proporcionados en la literatura y con los obtenidos para el producto del Ejemplo 7.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de drospirenona, que comprende la oxidación de 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-propil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,11 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol de fórmula (VIII) con un agente oxidante adecuado en un solvente orgánico en presencia de una cantidad catalítica del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo o un derivado del mismo, siguiendo a dicha oxidación la adición de un ácido prótico directamente en el mismo recipiente en el que tuvo lugar la oxidación, para obtener la drospirenona de fórmula (I):

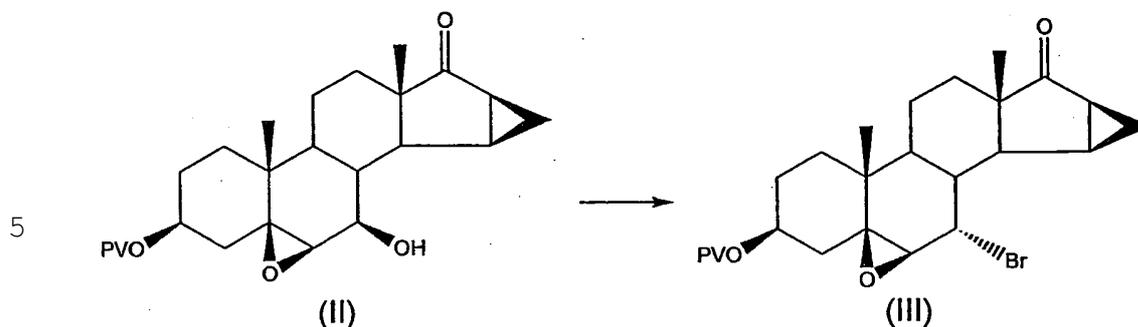


2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-propil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol de fórmula (VIII) se prepara empezando a partir de 5,6 $\beta$ -epoxi-7 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona de fórmula (II) según las siguiente etapas:

a) bromación en la posición 7 $\alpha$  de la 5,6 $\beta$ -epoxi-7 $\beta$ -hidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona de fórmula (II) para obtener la 7 $\alpha$ -bromo-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona de fórmula (III) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (II) con cloruro de mesilo para obtener el mesilato correspondiente que no se aísla y a partir del cual se obtiene el compuesto de fórmula (III) mediante la adición de bromuro de litio:

35

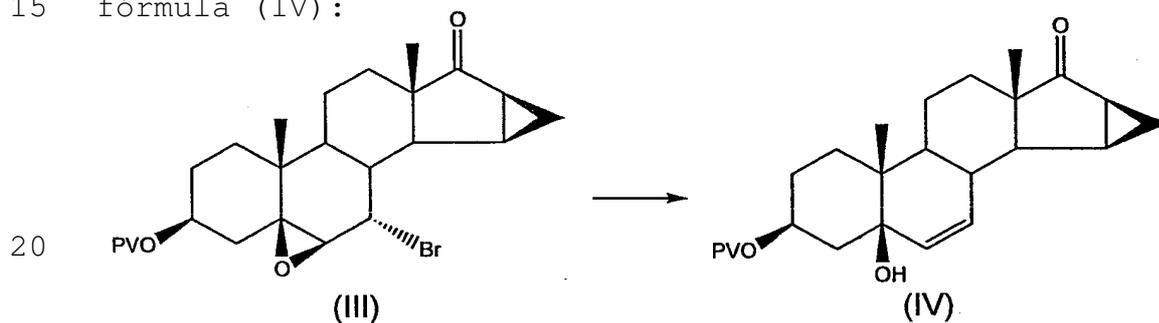
21



en el que el símbolo PV indica un grupo pivaloilo, es decir, un grupo atrimetilacetilo.

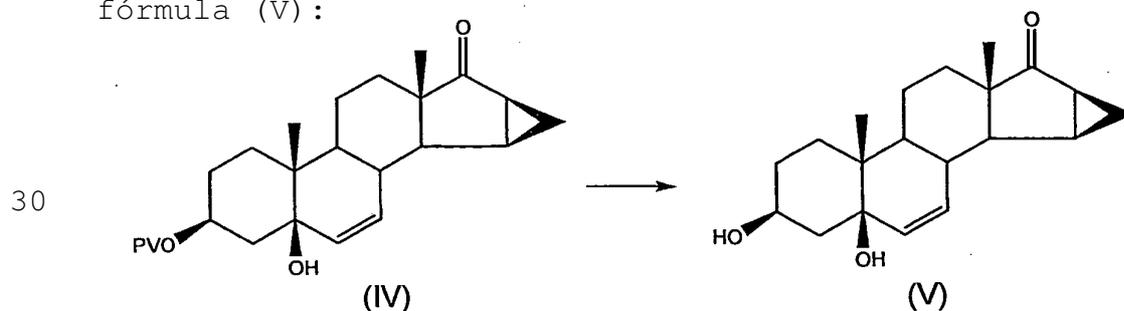
10 b) obtención del anillo epoxi y eliminación del bromo de 7 $\alpha$ -bromo-5,6 $\beta$ -epoxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androstan-17-ona de fórmula (III) procedente de la etapa a) para obtener la 5-hidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona de

15 fórmula (IV):



25 c) hidrólisis del grupo pivaloilo de 5-hidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3 $\beta$ -pivaloiloxi-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona de fórmula (IV) procedente de la etapa b) para obtener la 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona de

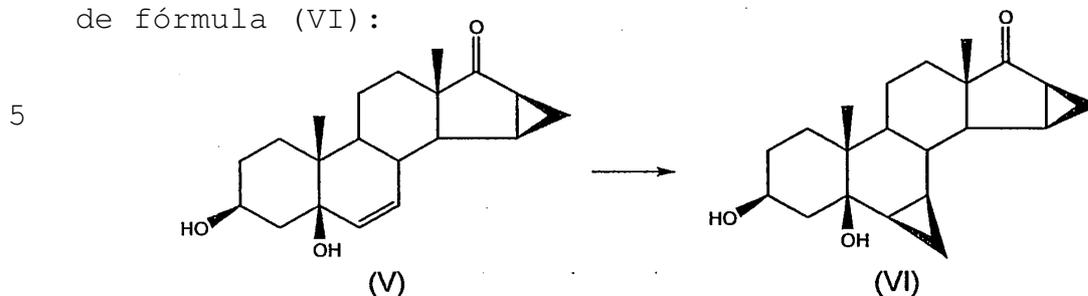
30 fórmula (V):



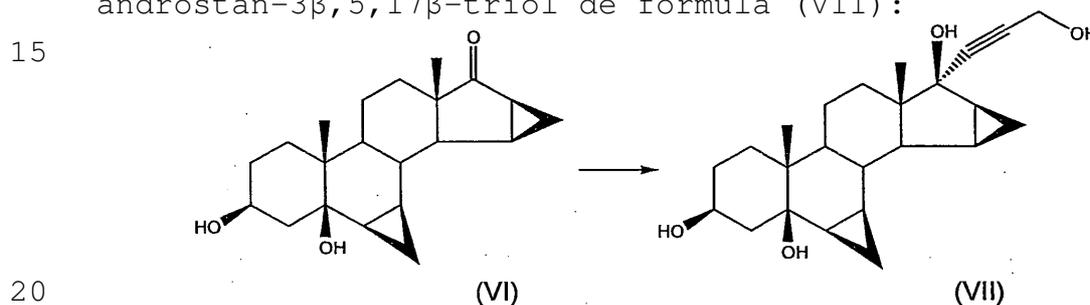
en el que PV se define como anteriormente,

35 d) metilación en el enlace doble  $\Delta^6$  de la 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-5 $\beta$ -androst-6-en-17-ona de

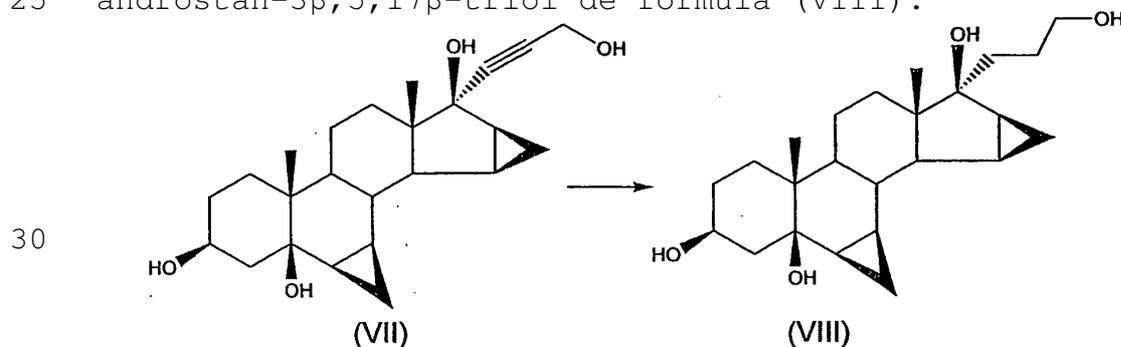
fórmula (V) procedente de la etapa c), para obtener la 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androst-17-ona de fórmula (VI):



10 e) reacción de 3 $\beta$ ,5-dihidroxi-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androst-17-ona de fórmula (VI) procedente de la etapa d) con alcohol propargílico para obtener la 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol de fórmula (VII):



20 f) hidrogenación de 17 $\alpha$ -(3-hidroxi-1-propinil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol de fórmula (VII) procedente de la etapa e) para obtener la 17 $\alpha$ -(3-hidroxipropil)-6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-5 $\beta$ -androstan-3 $\beta$ ,5,17 $\beta$ -triol de fórmula (VIII):



3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho agente oxidante se selecciona entre el grupo  
35 constituido por hipohaluros de metales alcalinos y

metales alcalinoterreos, yodo, oxígeno en presencia de CuCl, peroximonosulfato potásico y 1,3,5-tricloro-2,4,6-triazinatriona.

5 4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que dicho agente oxidante se selecciona entre hipoclorito sódico e hipoclorito cálcico.

10 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho derivado del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo se selecciona entre el grupo constituido por el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el radical 4-(benzoiloxi)-  
15 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho solvente orgánico se selecciona entre el grupo constituido por éteres, ésteres, hidrocarburos,  
20 hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho solvente orgánico se selecciona entre el grupo constituido por acetona, tolueno, éter metil t-butílico,  
25 acetato de etilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano y mezclas de los mismos.

8. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha oxidación se lleva a cabo a una temperatura de  
30 entre 0 y 40°C.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha oxidación se lleva a cabo con hipoclorito cálcico usando como solvente orgánico una mezcla de  
35 cloruro de metileno/tetrahidrofurano a una temperatura de

entre 20 y 25°C en presencia de una cantidad catalítica del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y en presencia de una solución acuosa de bicarbonato sódico.

- 5 10. El procedimiento según la reivindicación 9, en el que dicha mezcla de cloruro de metileno/tetrahidrofurano se usa en una proporción de 8,5/1.
11. El procedimiento según la reivindicación 1, en el  
10 que dicho ácido prótico se selecciona entre el grupo constituido por ácido clorhídrico concentrado, ácido clorhídrico diluido y ácido p-toluensulfónico.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el  
15 que dicho ácido prótico es ácido p-toluensulfónico monohidrato.
13. El procedimiento según la reivindicación 1, en el  
20 que dicha adición de ácido prótico se lleva a cabo a una temperatura de entre 0 y 40°C.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el  
25 que dicha adición de ácido prótico se lleva a cabo a una temperatura de entre 20 y 25°C.
15. El procedimiento según la reivindicación 1, en el  
que dicho ácido prótico se añade directamente a la solución orgánica en la que tuvo lugar la reacción de oxidación.  
30
16. El procedimiento según la reivindicación 1, en el  
que dicho ácido prótico se añade a la solución obtenida disolviendo en un solvente orgánico adecuado el residuo semisólido procedente de la destilación de la solución  
35 orgánica en la que tuvo lugar la reacción de oxidación.

17. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que dicha reacción de bromación de la etapa a) se lleva a cabo añadiendo cloruro de mesilo y piridina al compuesto inicial a temperatura ambiente con la formación del correspondiente mesilato, añadiendo a continuación bromuro de litio disuelto en agua y llevando la temperatura a valores de entre 70 y 75°C.
18. El procedimiento según la reivindicación 1, que además comprende la purificación de la drospirenona sin procesar mediante un procedimiento que comprende la filtración en gel y cristalización del filtrado a partir del solvente orgánico, repitiendo posiblemente dicho procedimiento una o más veces.
19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que dicha purificación comprende las etapas siguientes:
- i) disolver la drospirenona sin procesar en un solvente orgánico adecuado, que además contenga gel de sílice y carbón decolorante y filtrar la solución obtenida de este modo;
  - ii) destilar la solución procedente de la etapa i) y disolver de nuevo el destilado en un segundo solvente orgánico;
  - iii) destilar la solución procedente de la etapa ii) y disolver de nuevo el destilado en dicho segundo solvente orgánico;
  - iv) cristalizar la drospirenona pura a partir de la solución procedente de la etapa iii);
  - v) recuperar la drospirenona pura filtrando, lavando sobre el filtro al menos una vez con un solvente orgánico adecuado, secando después a una presión menor que la presión atmosférica;
  - vi) repetir opcionalmente las etapas de i) a v),

empezando con la drospirenona procedente del paso v).

20. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que la cantidad de gel de sílice y de carbón decolorante  
5 utilizada es menor del 5% en peso con respecto al peso de la drospirenona sin procesar que se va a purificar.

21. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que la temperatura de destilación de las etapas ii) y  
10 iii) está entre 35 y 45°C.

22. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicha destilación de las etapas ii) y iii) se lleva a cabo a una presión menor que la presión atmosférica.  
15

23. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicha cristalización de la etapa iv) se lleva a cabo a una temperatura entre 0 y 5°C durante un periodo de tiempo entre 60 y 180 minutos.  
20

24. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicho solvente orgánico de las etapas i), ii), iii) y v) se selecciona entre el grupo constituido por éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo, éter metil  
25 terc-butílico, acetato de isopropilo, acetato de metilo, dimetoxietano, metanol, etanol, isopropanol, cloruro de metileno, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida y mezclas de los mismos.

30 25. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que dicho solvente orgánico de la etapa i) es cloruro de metileno, dicho solvente orgánico de la etapa ii) es acetato de isopropilo, y en la etapa v) se llevan a cabo dos lavados, el primero con acetato de isopropilo y el  
35 segundo con éter etílico.