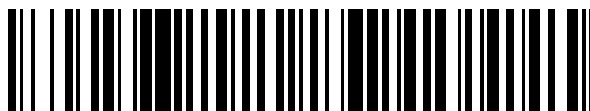


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 063**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.06.2009 E 09382096 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2266998**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de 17-espirolactonas en esteroides**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.11.2013

73 Titular/es:

**CRYSTAL PHARMA, S.A.U. (100.0%)
Parque Tecnológico de Boecillo, Parcela 105A
47151 Boecillo - Valladolid, ES**

72 Inventor/es:

**IGLESIAS RETUERTO, JESÚS MIGUEL;
GUTIÉRREZ FUENTES, LUIS GERARDO y
LORENTE BONDE-LARSEN, ANTONIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 432 063 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

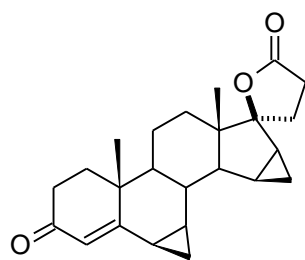
Procedimiento para la obtención de 17-espirolactonas en esteroides.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con procedimientos para la obtención de esteroides con un grupo espirolactona en posición 17, en particular con la obtención industrial de 6 β ,7 β ; 15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregna-4-en-21,17-carbolactona, comúnmente conocido como Drospirenona, así como a intermedios útiles en dicho procedimiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los compuestos a los que hace referencia la invención, pueden ser por ejemplo, Drospirenona, Spirorenona o Prorerona, con particular interés en la Drospirenona de fórmula (I):

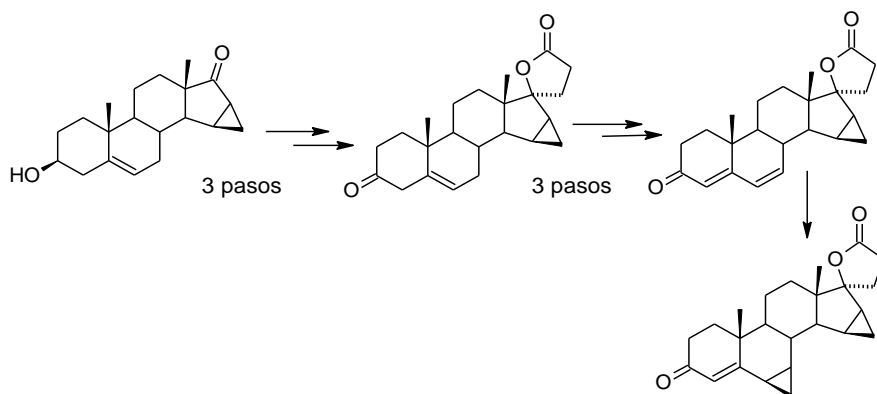


(I)

En particular, la Drospirenona tiene una actividad progestogénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica, por lo que está siendo utilizada en composiciones farmacéuticas para su uso como contraceptivo.

Se han descrito muchos procesos químicos para su obtención, donde existen como principales dificultades sintéticas: la disposición de los grupos ciclopropilos en la configuración Beta y la introducción del grupo lactona.

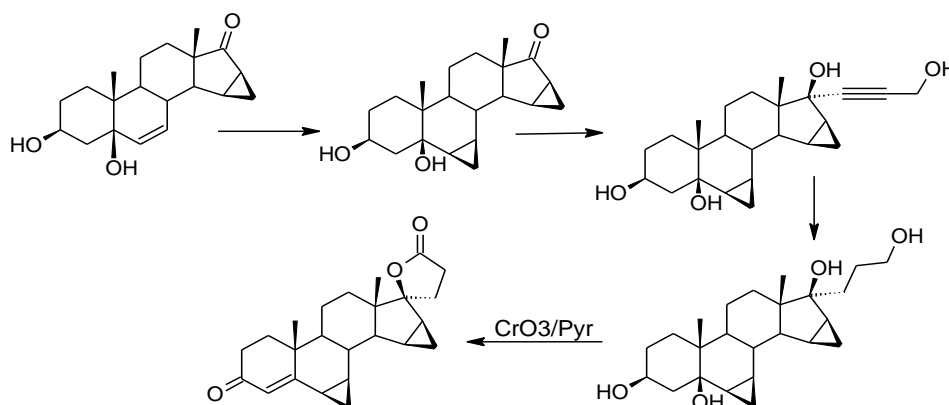
En la patente DE 2 652 761 donde se describe por primera vez este compuesto, se describe una ruta sintética para su obtención donde se introduce el grupo lactona en etapas tempranas de la síntesis:



Este proceso presenta como principales inconvenientes: la introducción no diastereoselectiva del ciclopropilo en la posición 6,7, que obliga a realizar purificaciones mediante técnicas no industriales como la cromatografía de columna y la inestabilidad del grupo lactona en posición 17, que es susceptible de isomerizarse, particularmente en medio ácido, tal y como se ha descrito en Steroids, 71, 745-50, 2006 y en la patente EP 0 918 791 B1, dando lugar a la isolactona, que constituye una de las principales impurezas asociadas al producto final.

En particular, para evitar la isomerización de la lactona y la aparición de la isolactona como impureza asociada, muy difícil de purificar, es deseable la utilización de una ruta de síntesis donde se consiga la introducción del grupo lactona como paso final de la síntesis y donde además se controlen las condiciones de reacción a la hora de su formación.

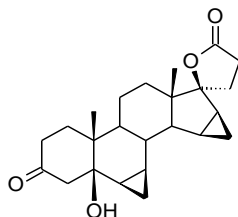
En la patente US 4,416,985, se describe un proceso donde se solventa la introducción diastereoselectiva del ciclopropilo en posición 6,7 y se obtiene la lactona en los últimos pasos de síntesis:



donde la lactona es introducida de forma simultánea, mediante la adición de un alcohol propargílico que se somete a una hidrogenación y posterior oxidación del tetraol formado para dar el producto deseado.

5 Sin embargo, las condiciones de oxidación de la etapa final, en presencia de un oxidante tóxico como el CrO_3 , dan lugar a un producto que se purifica por columna cromatográfica y donde se produce la isomerización parcial de la lactona formada tanto por el medio ácido empleado como por la presencia de sales de cromo que ayudan a la isomerización.

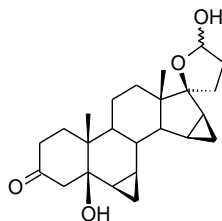
10 La patente europea EP 0918791 B1 pone de manifiesto los inconvenientes anteriormente expuestos y propone como solución suavizar las condiciones finales de oxidación del intermedio tetraol mediante la utilización de cantidades catalíticas de tricloruro de rutenio en presencia de bromato sódico. En estas condiciones, se aísla como intermedio el 5- β -hidroxi derivado:



que da lugar a la Drospirenona final mediante eliminación del grupo hidroxilo en medio ácido en condiciones controladas evitando así la aparición de la isolactona.

15 En estas condiciones, se describe el aislamiento de la Drospirenona con una pureza cromatográfica de sólo el 93% y la necesidad de utilización de técnicas cromatográficas si se quiere obtener un producto de mayor pureza.

La solicitud US 2005/192450 también utiliza el intermedio tetraólico para, mediante su oxidación, obtener directamente la Drospirenona final o aislando previamente el lactol derivado:



20 Las condiciones de oxidación descritas son variadas, como por ejemplo la utilización de MnO_2 , condiciones de oxidación de Oppenauer, NaClO en presencia de TEMPO etc. En este caso, la Drospirenona obtenida también se purifica por cromatografía en columna.

Otras Patentes o solicitudes que siguen la misma estrategia de oxidación parcial o total del intermedio tetraólico en condiciones oxidantes son por ejemplo: EP 1 828 222 B1 y EP 1 746 101 B1.

25 Como se puede apreciar, todas las propuestas sintéticas para la introducción del grupo lactona como paso final de la síntesis, tiene como estrategia una reacción de oxidación total o parcial del intermedio tetraol, seguido de una

eliminación en medio ácido para dar la Drospirenona. En todos los casos , las condiciones finales de la última etapa implican reactivos de oxidación que complican la purificación del producto final y condiciones de eliminación en medio ácido que posibilitan la aparición de impurezas derivadas de la degradación de la lactona, como por ejemplo la isolactona.

- 5 Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar un procedimiento alternativo para la obtención de derivados de esteroides con función espirolactona, que supere la totalidad o parte de los problemas asociados con los procedimientos conocidos pertenecientes al estado de la técnica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

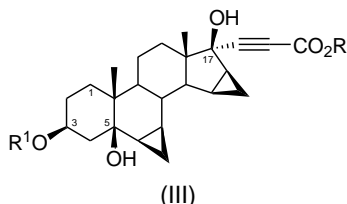
- 10 La invención se enfrenta con el problema de proporcionar un procedimiento para la preparación de esteroides, y en particular de Drospirenona, que permita la introducción del grupo lactona en posición 17, preferentemente como última etapa de síntesis, y que evite la utilización de reactivos oxidantes que complican la purificación final o condiciones ácidas que favorecen la degradación del producto final, con la aparición, por ejemplo, de la isolactona.

- 15 La solución proporcionada por la invención se basa en que los inventores han observado sorprendentemente que es posible introducir, de forma no oxidativa, un grupo lactona, mediante la introducción de un éster alquinilo, de forma particular un éster propargílico, en la posición 17 de un derivado de 6[beta],7[beta],15[beta],16[beta]-dimetilen-17-carbonilo esteroide de formula general (IV), para dar lugar a un derivado de 6[beta],7[beta],15[beta],16[beta]-dimetilen-17-beta-hidroxi-17-alfa-carboxialquil-etinil esteroide de formula general (III).

- 20 Un procedimiento como el proporcionado por la presente invención presenta numerosas ventajas ya que se consigue en un solo paso de síntesis introducir la cadena lateral con el grupo carboxilo en forma de éster, necesario para la posterior creación de la espirolactona.

- La presente invención proporciona, por tanto, un procedimiento eficiente de obtención de derivados de 6[beta],7[beta],15[beta],16[beta]-dimetilen-17-hidroxi-17-carboxi-alquiletinil esteroides, de formula general (III), o solvatos del mismo, que constituyen intermedios sintéticos útiles en la preparación de esteroides, particularmente de la Drospirenona.

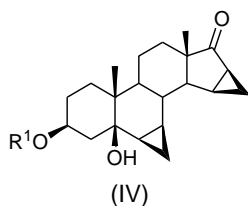
- 25 De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (III):



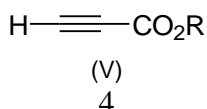
donde

- 30 R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo;
 R se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₁-C₈, arilo o bencilo;
 o un solvato del mismo.

Según otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):

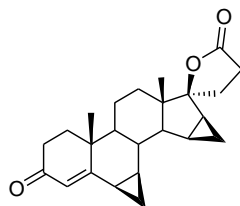


- 35 con un éster propargílico de fórmula (V):



donde R y R¹ se definen como anteriormente, en presencia de una base.

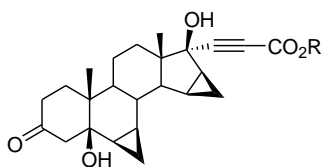
En un aspecto adicional, la invención se relaciona con un procedimiento para la preparación de Drospirenona (I):



(I),

5 que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, y someter dicho compuesto a:

- 1) opcionalmente desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R¹ es un grupo protector de hidroxilo,
- 2) oxidación del grupo hidroxilo en posición 3 para dar un compuesto de fórmula (II):

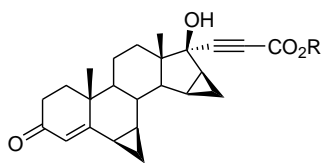


(II),

10

y someter dicho compuesto (II) a una secuencia de reacciones seleccionadas entre las secuencias A, B y C donde la secuencia A comprende:

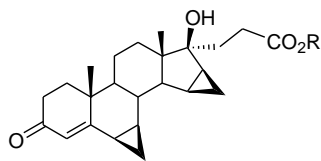
- a1) reacción de eliminación para dar el intermedio de fórmula (IIa):



(IIa),

15

- a2) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar el intermedio de fórmula (IIc):



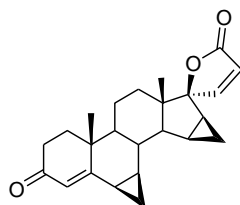
(IIc),

y

20 a3) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I), donde alternativamente las etapas a2) y a3) transcurren en forma de "one-pot";

la secuencia B comprende:

- b1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd para dar el intermedio de fórmula (IIb):



(IIb),

25

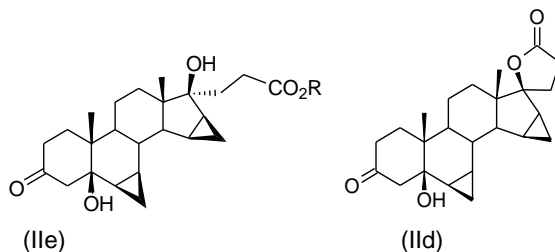
y

b2) reacción de hidrogenación del intermedio (IIb) en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a la Drospirenona (I);

donde alternativamente las etapas b1) y b2) transcurren en forma de "one-pot";

la secuencia C comprende:

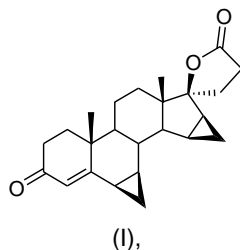
5 c1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a los intermedios (IIe) y/o (II d):



c2) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I),

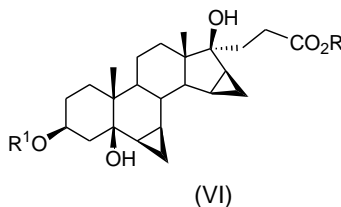
donde alternativamente las etapas c1) y c2) transcurren en forma de "one-pot".

10 En otro aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para la preparación de Drospirenona (I):



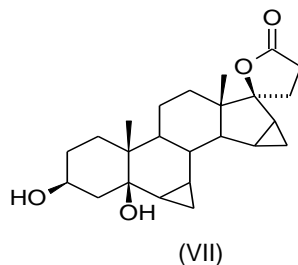
que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido anteriormente, y someter dicho compuesto a:

15 d1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt para dar el intermedio de fórmula (VI):

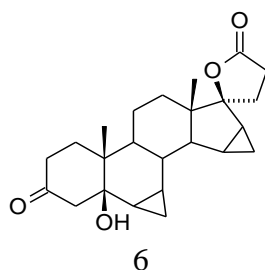


d2) desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R¹ es un grupo protector, seguido de una reacción de transesterificación para dar el compuesto de fórmula (VII):

20



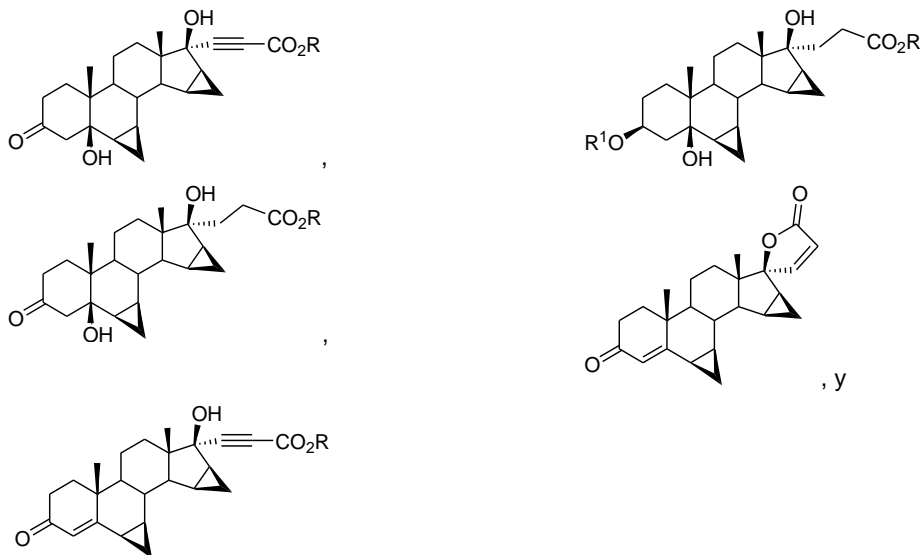
d3) oxidación para dar el compuesto de fórmula (II d):



(IId)

d4) reacción de eliminación para dar lugar a la Drospirenona (I).

En otro aspecto, la invención se relaciona con un compuesto seleccionado de la siguiente lista:



5

o un solvato de los mismos, donde R^1 y R son tal y como se han definido anteriormente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En el contexto de la presente invención los siguientes términos tienen el significado que se detalla a continuación:

10 El término "alquilo C_1-C_8 " se refiere a un radical derivado de un alcano, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 ("alquilo C_1-C_6 ") átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

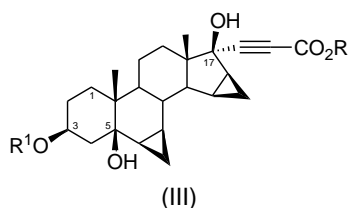
Tal como aquí se utiliza, el término "cicloalquilo C_3-C_8 " se refiere a un radical derivado de un cicloalcano, que contiene de 3 a 8, preferiblemente de 3 a 6 ("cicloalquilo C_3-C_6 ") átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo y ciclobutilo.

15 Tal como aquí se define, el término "arilo" se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo aromático que contiene de 6 a 14, preferiblemente de 6 a 10, átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, toliilo, xililo, naftilo, etc.

20 Tal como aquí se utiliza, el término "grupo protector de hidroxilo" incluye cualquier grupo capaz de proteger a un grupo hidroxilo. Ejemplos ilustrativos de dichos grupos protectores de hidroxilo han sido descritos por Green T. W. et al. en "Protective Groups In Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo incluyen silieteres, éteres, ésteres, sulfonatos, sulfenatos, sulfinatos, carbonatos y carbamatos. Preferiblemente el grupo protector de hidroxilo es un radical sililo de fórmula general $Si(R^6)(R^7)(R^8)$, donde R^6 , R^7 , R^8 representan, independientemente entre sí, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 .

25 Asimismo, los compuestos descritos en la presente invención pueden estar en forma cristalina, ya sea como compuestos libres, o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se entiende que ambas formas están dentro del ámbito de la presente invención. Los métodos de solvatación son generalmente conocidos en el arte. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (III):



donde

R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo;

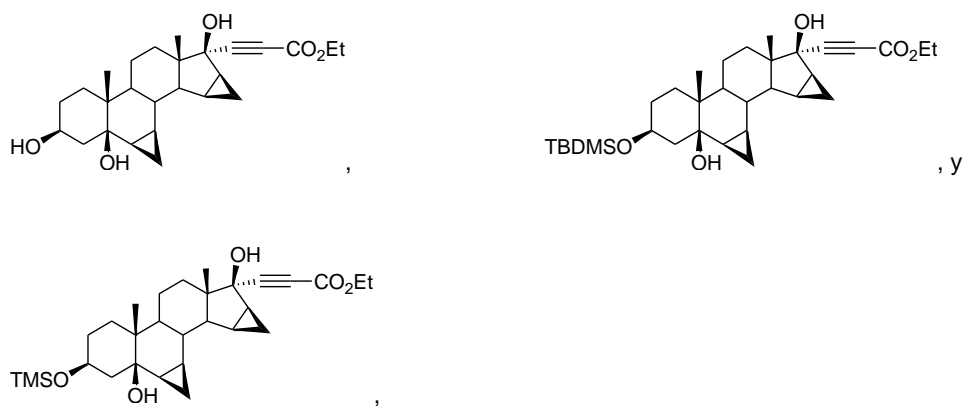
- 5 R se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₁-C₈, arilo y bencilo; o un solvato del mismo.

En una realización particular, R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado. Preferiblemente R¹ se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y tert-butildimetilsililo,

- 10 En otra realización particular, R es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado. Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₃, más preferiblemente etilo.

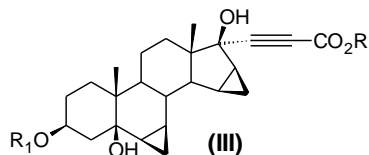
En otra realización particular, R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado y R es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y tert-butildimetilsililo y R es etilo.

Según una realización particular, el compuesto de fórmula (III) se selecciona entre:

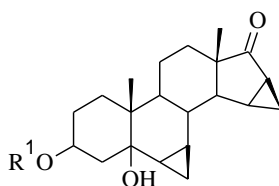


- 15 o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la invención se relaciona con un procedimiento, en adelante procedimiento de la invención, para la obtención de un compuesto de fórmula general (III)

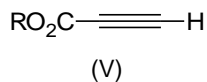


- 20 donde R y R₁ son tal y como se han definido anteriormente, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

donde R¹ es tal y como se ha definido anteriormente,
con un éster propargílico de fórmula general (V):



5

donde R es tal y como se ha definido anteriormente
en presencia de una base.

El procedimiento de la invención comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula general (IV) con un anión del éster propargílico que se genera mediante la reacción de una base con un éster propargílico.

10 Para la puesta en práctica del procedimiento de la invención pueden utilizarse diversos ésteres propargílicos, en particular del grupo formado por propiolato de etilo, propiolato de metilo, propiolato de tert-butilo, propiolato de isobutilo, y sus mezclas. En una realización particular y preferida, el éster propargílico es propiolato de etilo.

La base empleada en el procedimiento de la invención puede ser cualquier base, orgánica o inorgánica, capaz de abstraer el protón de los ésteres propargílicos. Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, de bases orgánicas o
15 inorgánicas que pueden ser utilizadas incluyen amiduros tales como dietil amiduro de litio, LDA (diisopropil amiduro de litio), hexametildisilazida de litio, amiduro de litio y amiduro de sodio, alquiluros de litio como butil-litio, hexil-litio etc; hidruro de sodio, hidruro de litio, o cualquier otra base inorgánica similar que sea considerada capaz de abstraer el protón de los ésteres propargílicos. Pueden utilizarse una o más bases orgánicas y/o inorgánicas. En una realización particular de la invención, la base orgánica se selecciona entre dietil amiduro de litio, LDA (diisopropil amiduro de litio), y
20 sus mezclas, y la base inorgánica se selecciona entre amiduro de litio, amiduro de sodio, y sus mezclas. Más preferiblemente la base es amiduro de litio.

En una realización particular, la reacción del compuesto de fórmula general (IV) con el éster propargílico (V) se lleva a cabo en un disolvente orgánico apropiado, tal como un éter, por ejemplo, un éter acíclico (e.g., diisopropiléter, etc.) o un éter cíclico (e.g., tetrahidrofurano o dioxanos), un disolvente halogenado como por ejemplo diclorometano, o en un
25 disolvente aromático como por ejemplo tolueno.

De forma preferente, la reacción de adición del procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de un exceso de base. Por ejemplo, cuando se emplea amiduro de litio en tolueno, se requiere la utilización de entre 4 y 20 equivalentes de base frente a 1 equivalente del esteroide de fórmula (IV), preferiblemente entre 4 y 14 equivalentes de base.

30 La cantidad de éster propargílico (V) puede variar también entre 1 y 6 equivalentes, preferiblemente entre 1,2 y 2 equivalentes frente al esteroide de fórmula (IV).

Aunque los antecedentes encontrados indican por ejemplo que los aniones de litio obtenidos de los ésteres propargílicos descomponen fácilmente a temperaturas superiores a -78 °C, (ver por ejemplo: *J. Org. Chem.*, **45**, 28, **1980**; *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10033, **2000**; *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, vol 8th, pag 259, Wiley Interscience y *Synthesis*, 679, **1977**), los inventores han encontrado sorprendentemente que, tanto la formación del anión del éster propargílico con una base como su posterior adición al esteroide, pueden realizarse a temperaturas más altas sin que ello conlleve la descomposición de ningún compuesto en particular. Así, en una realización particular, la temperatura a la cual se realiza el procedimiento de la invención oscila entre -10 °C y 60°C, no siendo necesario realizar la reacción en condiciones de enfriamiento drástico descrito en el arte previo de, típicamente -76 °C. El
40 procedimiento de la invención supera, sorprendentemente, los inconvenientes planteados en el arte previo (ver *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 2944, **1961**), donde se describe la formación de trímeros y otros derivados de ésteres propargílicos al reaccionar con catalizadores a temperatura ambiente o superior.

La velocidad de reacción depende tanto de la temperatura como del disolvente empleado, donde a una temperatura comprendida entre -10 °C y 60°C la reacción transcurre en un periodo de tiempo de entre 15 minutos y 12 horas, típicamente comprendido entre 30 minutos y 6 horas.

5 En una realización particular, cuando la reacción se lleva a cabo utilizando tetrahidrofurano como disolvente y amiduro de litio como base, la temperatura de reacción típica es de 0/5 °C y el tiempo de reacción de aproximadamente 2-3 horas.

De acuerdo con otra realización particular, al utilizar como disolvente mezclas tetrahidrofurano/ DMF y amiduro sódico como base, la temperatura de reacción típica es de 0/5 °C y el tiempo de reacción de aproximadamente 3-4 horas.

10 Según otra realización particular, al utilizar como disolvente tolueno y amiduro de litio como base, la temperatura de la reacción es de 25 °C y el tiempo de reacción es de aproximadamente 2-4 horas.

Según otra realización particular, al utilizar como disolvente tolueno y amiduro de litio como base, la temperatura de la reacción es de 40 °C y el tiempo de reacción es de aproximadamente 1-3 horas.

15 En cualquiera de estos casos, un aumento significativo en la temperatura de reacción puede suponer un incremento de impurezas, principalmente derivadas de la polimerización del éster propargílico y también en una merma en el rendimiento final.

El procedimiento de la invención permite obtener compuestos de fórmula (III) con un elevado grado de pureza y con rendimientos elevados, típicamente del 80% aproximadamente, o superiores.

Los compuestos de fórmula (III) obtenidos pueden ser utilizados directamente o pueden ser purificados, mediante procesos convencionales e industrialmente aceptables como por ejemplo mediante un proceso de cristalización.

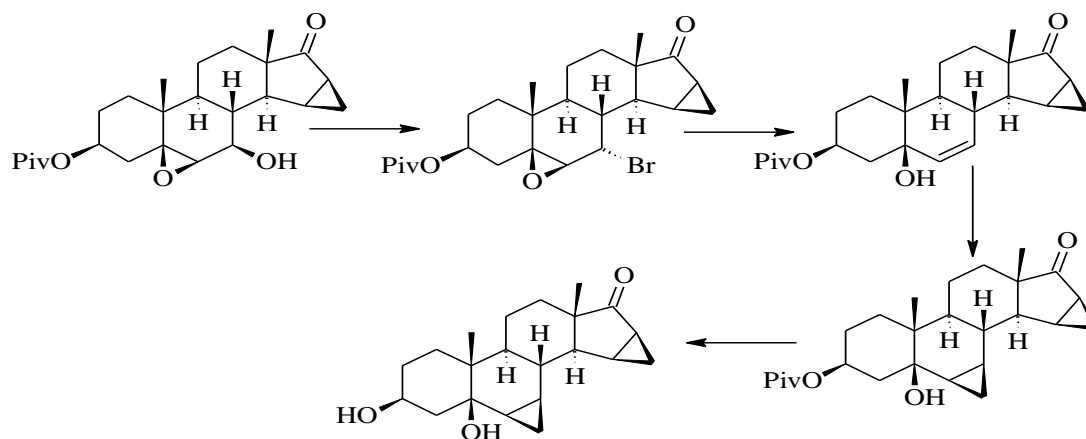
20 Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos de disolventes adecuados para dicha cristalización incluyen acetato de etilo, tolueno, heptano, metil *tert*-butil éter, diclorometano y sus mezclas. En una realización preferida, dicho disolvente se selecciona entre acetato de etilo, tolueno, diclorometano, heptano y sus mezclas.

25 En una realización particular, cuando en el compuesto de fórmula (III) R¹ es un grupo *tert*-butil dimetil sililo (TBDMS) y R es un grupo etilo, el producto se puede purificar en tolueno o tolueno/heptano para dar el correspondiente hemisolvato de tolueno.

Según otra realización particular, cuando en el compuesto de fórmula (III) R¹ es hidrógeno y R² es un grupo etilo, el producto se puede purificar en diclorometano o diclorometano/heptano.

30 De acuerdo con una realización particular, la reacción de formación de un compuesto de fórmula (III) se realiza mediante reacción de un compuesto de fórmula (IV) en el que R¹ es un grupo TBDMS y un compuesto de fórmula (V) en el que R es un grupo etilo, empleando 8 equivalentes de amiduro de litio en tolueno, dando lugar al correspondiente compuesto de fórmula (III) que se aísla en forma de hemisolvato de tolueno con un rendimiento superior al 80%.

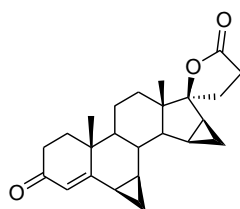
Los productos de partida de fórmula general (IV), en los cuales R₁ es H, se pueden obtener por métodos conocidos en el estado de la técnica tal como se menciona, por ejemplo, en los documentos US 4,416,985, US 4,435,327 o en EP 1 828 222, donde se describe la obtención de ceto derivados en posición 17 según el esquema sintético siguiente:



Por su parte, los compuestos de fórmula (IV) en los cuales R_1 es un grupo protector de hidroxilo se pueden obtener a partir del compuesto de fórmula (IV) donde R_1 es H, mediante la protección del grupo hidroxilo por métodos conocidos en el estado de la técnica para protección de grupos hidroxilo, como por ejemplo mediante aquellos descritos por Green T. W. et al. en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-16019-9).

En una realización particular, los compuestos de fórmula (IV) en los que R^1 es un grupo TBDMS o TMS (trimetilsililo) se obtienen mediante reacción del compuesto (IV) en el que R_1 es H, con cloruro de *tert*-butildimetilsililo o con cloruro de trimetilsililo, respectivamente, en DMF y en presencia de una base como, por ejemplo, trietilamina. Estos compuestos pueden cristalizar en DMF/agua.

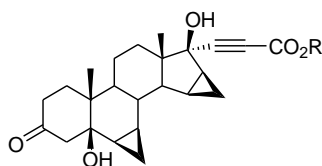
En otro aspecto, la invención se relaciona con el empleo de dichos esteroides de fórmula general (III) o solvatos de los mismos, como intermedios útiles en la síntesis de esteroides con un grupo espirolactona en posición 17, preferentemente en la síntesis de la Drospirenona (I). Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Drospirenona (I):



(I),

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se ha mencionado previamente y someter dicho compuesto a:

- 1) opcionalmente desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R^1 es un grupo protector,
- 2) oxidación del grupo hidroxilo en posición 3 para dar un compuesto de fórmula (II):



(II),

y someter dicho compuesto (II) a una secuencia de reacciones seleccionadas entre las secuencias A, B y C.

En una realización particular, R^1 se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado. Preferiblemente R^1 se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo,

En otra realización particular, R es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado. Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₃, más preferiblemente etilo.

En otra realización particular, R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado y R es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y terc-butildimetilsililo y R es etilo.

Realizaciones particulares de la invención incluyen el empleo de compuestos de fórmula general (III) en los que:

R es etilo y R¹ es hidrógeno; o bien

R es etilo y R¹ es tert-butildimetilsililo; o bien

R es etilo y R¹ es trimetilsililo.

La reacción 1) de desprotección del grupo hidroxilo se puede llevar a cabo siguiendo cualquiera de los métodos descritos por Green TW et al. en "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999), Ed. John Wiley & Sons (ISBN 0-471-16019-9).

Cuando el grupo protector es un grupo sililo, éste puede eliminarse fácilmente utilizando por ejemplo sales de flúor, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico en etanol, ácidos orgánicos como ácido fórmico en tetrahidrofurano o ácido para-toluénsulfónico y en algunas ocasiones, medios oxidativos como la DDQ.

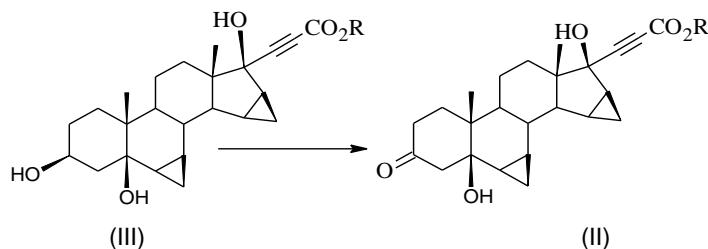
De forma particular, cuando el grupo protector es trimetilsililo (TMS) o tert-butildimetilsililo (TBDMS), se pueden utilizar para su eliminación sales de flúor tales como fluoruro de piridinio, fluoruro potásico o fluoruro amónico. De forma más preferida, se utiliza fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente como tetrahidrofurano y a temperatura ambiente, siendo los rendimientos obtenidos cuantitativos o casi cuantitativos.

Los compuestos de fórmula (III) obtenidos tras la etapa 1) pueden ser utilizados directamente o pueden ser purificados, mediante procesos convencionales e industrialmente aceptables como por ejemplo mediante un proceso de cristalización. Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, de disolventes adecuados para dicha cristalización incluyen diclorometano, heptano, tolueno, metil tert-butil éter y sus mezclas. En una realización preferida, dicho disolvente se selecciona entre diclorometano y diclorometano/heptano. En una realización particular, cuando R es un grupo etilo, el compuesto de fórmula (III) se puede cristalizar en diclorometano y diclorometano/heptano.

Alternativamente, cuando el grupo protector R¹ en el compuesto de fórmula (III) es un éter derivado, como por ejemplo metoximetil éter, tetrahidropiranyl éter, 2-metoxietoximetil éter, éstos se pueden eliminar utilizando medios ácidos.

Cuando el grupo protector R¹ en el compuesto de fórmula (III) es un éster derivado, como por ejemplo un éster de fenilo, éste se puede eliminar utilizando sales de flúor como el fluoruro de tetrabutilamonio o sosa metanólica. Cuando el grupo protector R¹ en el compuesto de fórmula (III) es un trihaloacetato, particularmente trifluoroacetato, éste se puede eliminar en condiciones básicas suaves.

El compuesto (III) en el cual R₁ es H puede ser convertido en el intermedio (II) mediante una reacción de oxidación (etapa 2):



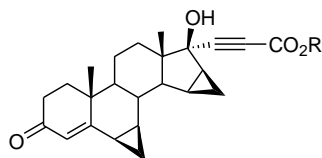
Esta etapa se puede llevar a cabo mediante cualquier reacción de oxidación que permita transformar un grupo hidroxilo en un grupo carbonilo, siguiendo por ejemplo los procedimientos descritos en los documentos US 4,416,985; US 6,121,465, EP 1571153 y EP 1828222, mediante el empleo de reactivos como TEMPO, hipoclorito cálcico, ácido tricloroisocianúrico o mezclas de los mismos.

En una realización particular, la transformación de (III) donde R es etilo en la correspondiente cetona (II), se realiza a través del empleo del ácido tricloroisocianúrico en presencia de 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-óxido (TEMPO) en un sistema bifásico formado por una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano y agua/bicarbonato sódico o potásico a temperatura ambiente.

- 5 Los compuestos de fórmula (II) obtenidos pueden ser utilizados directamente o pueden ser purificados, mediante procesos convencionales e industrialmente aceptables como por ejemplo mediante un proceso de cristalización. Ejemplos ilustrativos, no limitativos de disolventes adecuados para dicha cristalización incluyen diclorometano, heptano, tolueno, metil tert-butil éter y sus mezclas. En una realización preferida, dicho disolvente se selecciona entre diclorometano, tolueno y sus mezclas con heptano.
- 10 De acuerdo con una realización particular, cuando R es un grupo etilo, el compuesto de fórmula (II) se puede purificar mediante cristalización en diclorometano, tolueno, diclorometano/heptano o tolueno/heptano. Posteriormente, el compuesto de fórmula (II) obtenido se puede transformar en la Drospirenona (I) mediante una secuencia de reacciones seleccionadas entre las secuencias A, B y C que se detallan a continuación.

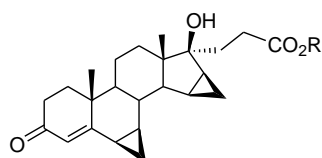
La secuencia A comprende:

- 15 a1) reacción de eliminación para dar el intermedio de fórmula (IIa):



(IIa),

- a2) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar el intermedio de fórmula (IIc):

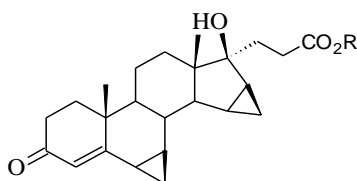


(IIc),

20

y

- a3) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I), donde alternativamente las etapas a2) y a3) transcurren en forma de "one-pot".
- 25 La primera etapa de eliminación a1) transcurre preferiblemente en medio ácido, pudiéndose utilizar ácidos orgánico o inorgánicos, como por ejemplo ácido para-toluénsulfónico o bisulfato potásico en cantidades catalíticas o equimoleculares y en disolventes, tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o diclorometano. De forma preferente, la reacción transcurre a temperatura ambiente.
- En una realización particular, cuando R es un grupo etilo, la reacción a1) de eliminación se lleva a cabo en tetrahidrofurano utilizando bisulfato potásico o ácido para-toluénsulfónico a temperatura ambiente.
- 30 El intermedio (IIa) obtenido en la etapa a1) se puede utilizar directamente en la etapa de hidrogenación a2) o, alternativamente, se puede aislar y purificar por recristalización o precipitación, utilizando disolventes tales como tolueno, acetato de etilo y sus mezclas con heptano.
- La hidrogenación de la etapa a2) se realiza preferentemente utilizando Pt/C como catalizador a presión atmosférica y en presencia de disolventes tales como etanol o acetato de etilo, y preferiblemente a temperatura ambiente.
- 35 En el proceso de hidrogenación, se puede obtener directamente la Drospirenona (I) o también una mezcla de Drospirenona (I) con el intermedio sin lactonizar (IIc):



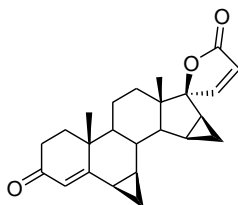
(IIc)

donde este último, bien de forma espontánea o con posterior tratamiento en medio ácido según la etapa a3, se puede transformar en la Drospirenona (I).

- 5 Alternativamente, las etapas a2) y a3) pueden transcurrir en forma de “one pot”, mediante un tratamiento ácido que comprende la adición sobre el compuesto de fórmula (IIa) de un ácido orgánico o inorgánico, preferentemente de forma catalítica, en disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo o etanol, seguido de la adición de un catalizador tal como Pt/C en condiciones de hidrogenación a presión atmosférica.

Por su parte, la secuencia B comprende:

- 10 b1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd para dar el intermedio de fórmula (IIb):



(IIb),

y

- 15 b2) reacción de hidrogenación del intermedio (IIb) en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a la Drospirenona (I);

donde alternativamente las etapas b1) y b2) transcurren en forma de “one-pot”.

De acuerdo con la secuencia B, los compuestos de fórmula general (II) pueden dar lugar directamente a la Drospirenona (I) mediante un proceso de hidrogenación catalítica que depende del tipo de catalizador elegido.

- 20 De esta manera, cuando se somete, en primer lugar, un compuesto de fórmula (II) a condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd, preferiblemente Pd/C, seguido de una segunda etapa donde se adiciona un catalizador de Pt, preferiblemente Pt/C, ambas realizadas a presión atmosférica, se obtiene directamente la Drospirenona (I).

En una realización particular, este proceso puede realizarse en forma de un proceso one-pot, donde se adiciona primero un catalizador de Pd y luego un catalizador de Pt.

- 25 De forma alternativa, se puede aislar inicialmente el intermedio (IIb) obtenido como intermedio durante la hidrogenación con Pd, por ejemplo mediante filtración, y posteriormente éste se transforma en Drospirenona (I) en presencia de un catalizador de Pt, pudiéndose utilizar el mismo disolvente u otro distinto en ambas etapas.

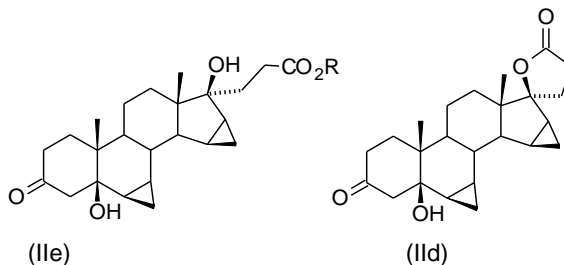
Opcionalmente, el intermedio (IIb) se puede aislar y purificar si fuera necesario utilizando por ejemplo DMF/agua, y posteriormente ser sometido a una hidrogenación catalítica en presencia de Pt/C para dar lugar a la Drospirenona (I).

- 30 En una realización particular, cuando la reacción de hidrogenación del compuesto de fórmula (II) se efectúa con Pd/C a presión atmosférica en disolventes tales como acetato de etilo o etanol, se produce una eliminación del grupo hidroxilo en la posición 5 y una reducción parcial del alquino para dar el correspondiente alqueno derivado que, mediante un proceso de trans esterificación intramolecular, da lugar a la lactona insaturada (IIb). En estas condiciones de reacción, se requiere la adición posterior de un catalizador de Pt para poder reducir la lactona insaturada (IIb) a la lactona saturada (I) o Drospirenona.

En estas condiciones, se evita tanto condiciones oxidativas como ácidas en la obtención de la Drospirenona (I).

Por su parte, la secuencia C comprende:

c1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a los intermedios (IIe) y/o (II d):



5

y

c2) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I).

En una realización particular, estas dos etapas se pueden efectuar en un proceso "one-pot", sin eliminación del catalizador.

10 De forma alternativa, la secuencia C se puede efectuar en dos etapas, donde una vez transcurrida la hidrogenación, se somete a la mezcla de reacción a una filtración para recuperar el catalizador, seguido de un tratamiento ácido para dar lugar a la Drospirenona (I).

La etapa de hidrogenación (c1) se realiza utilizando preferentemente Pt/C como catalizador a presión atmosférica y empleando disolventes tales como etanol o acetato de etilo. Preferiblemente, esta etapa se realiza a temperatura ambiente.

15

Durante la etapa de hidrogenación, se observa la reducción del éster propargílico para dar el intermedio (IIe) y la transesterificación parcial de éste para obtener la lactona (II d). Ambos intermedios se encuentran presentes al final del proceso de hidrogenación en proporción variable.

La mezcla de ambos intermedios se somete a condiciones ácidas (etapa c2) para su transformación en la Drospirenona (I), mediante la eliminación del grupo hidroxilo en el caso del intermedio (II d) y mediante la eliminación del grupo hidroxilo y transesterificación intramolecular para dar la lactona en el caso del intermedio (IIe).

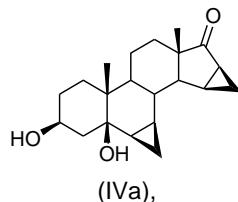
20

Para el establecimiento de las condiciones ácidas se pueden utilizar tanto ácidos orgánicos como inorgánicos, como por ejemplo ácido para-toluénsulfónico o bisulfato potásico, en cantidades catalíticas o equimoleculares, pudiéndose emplear disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o diclorometano, donde la reacción transcurre, preferiblemente, a temperatura ambiente.

25

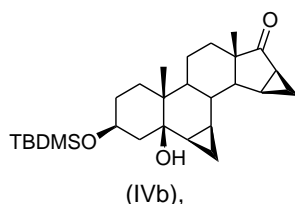
Una realización preferida de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Drospirenona (I) que comprende:

a) protección de un compuesto de fórmula (IVa):



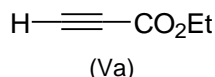
30

para dar un compuesto de fórmula (IVb):

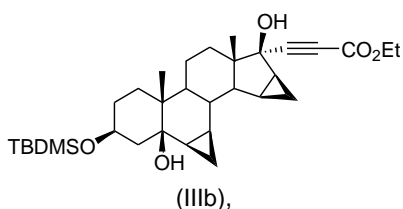


En una realización particular, esta reacción se lleva a cabo empleando un haluro o triflato de TBDMS en presencia de una base y un disolvente orgánico. En una realización preferida la base es una base orgánica, preferiblemente una amina, y el disolvente es un disolvente orgánico apropiado tal como un éter, un disolvente halogenado o dimetilformamida (DMF). En una realización particular, la reacción transcurre en presencia de cloruro de TBDMS empleando trietilamina como base y dimetilformamida (DMF) como disolvente;

- 5 b) reacción de un compuesto de fórmula (IVb) con un compuesto de fórmula (Va):

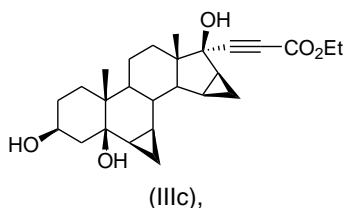


para dar un compuesto de fórmula (IIIb):



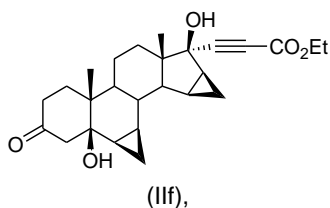
Las condiciones de reacción para esta etapa son las mismas que las comentadas previamente en relación con el procedimiento de obtención de los compuestos de fórmula (III) de la invención. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo en presencia de amido de litio y un disolvente aromático, preferiblemente tolueno;

- 15 c) desprotección del hidroxilo en posición 3 para dar un compuesto de fórmula (IIIc):



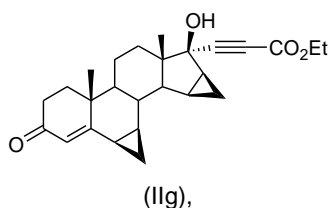
Esta etapa se puede llevar a cabo utilizando sales de flúor como fluoruro de piridinio, fluoruro potásico, fluoruro amónico o fluoruro de tetrabutilamonio. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo empleando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente etéreo, preferiblemente tetrahidrofurano;

- d) oxidación del grupo hidroxilo en posición 3 en presencia de una especie oxidante para dar un compuesto de fórmula (IIf):



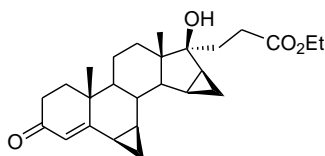
- Esta etapa de oxidación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de reactivos oxidantes como TEMPO, hipoclorito cálcico, ácido tricloroisocianúrico o mezclas de los mismos. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo empleando ácido tricloroisocianúrico en presencia de TEMPO y un sistema bifásico formado por una mezcla de diclorometano/tetrahidrofurano y agua/bicarbonato sódico;

- e) reacción de eliminación para dar el intermedio de fórmula (IIg):



Esta etapa de deshidratación transcurre preferiblemente en medio ácido, como por ejemplo ácido para-toluensulfónico o bisulfito potásico en presencia de un disolvente orgánico como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o diclorometano. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo empleando ácido para-toluensulfónico en un medio que comprende tetrahidrofurano;

- 5 f) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar el intermedio de fórmula (IIh):



(IIh),

En una realización particular, la reacción de hidrogenación se realizó empleando Pt/C como catalizador en atmósfera de hidrógeno, preferiblemente a una sobrepresión de 0,1 bar, y en presencia de acetato de etilo;

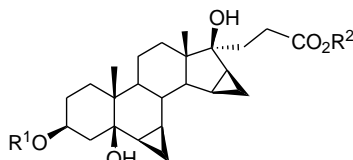
10 y

g) tratamiento en presencia de un ácido para dar lugar a la Drospirenona (I). Preferiblemente se emplea ácido para-toluensulfónico o bisulfito potásico en presencia de un disolvente orgánico como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o diclorometano. En una realización particular, la reacción se lleva a cabo empleando ácido para-toluensulfónico en un medio que comprende acetato de etilo

15

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de Drospirenona (I) que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se ha definido previamente y someter dicho compuesto a:

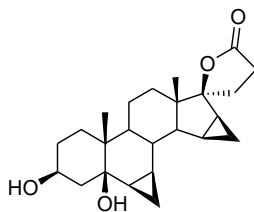
- d1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador metálico para dar el intermedio de fórmula (VI):



(VI)

20

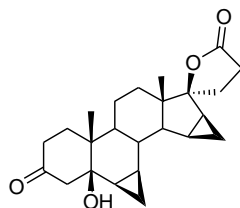
d2) desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R¹ es un grupo protector, seguido de una reacción de transesterificación para dar el compuesto de fórmula (VII):



(VII)

25

- d3) oxidación para dar el compuesto de fórmula (IIId):



(IIId)

- d4) reacción de eliminación para dar lugar a la Drospirenona (I).

- En una realización particular, en el compuesto de fórmula general (III), R es alquilo C₁-C₆.
- En otra realización particular, en el compuesto de fórmula general (III), R₁ es Hidrógeno.
- En otra realización particular, en el compuesto de fórmula general (III), R₁ representa un grupo protector de hidroxilo tal como por ejemplo un grupo sililo, particularmente un grupo tert-butildimetilsililo o un grupo trimetilsililo; un éter o un
- 5 éster.
- En una realización particular, en el compuesto de fórmula (III), R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado. Preferiblemente R¹ se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo,
- En otra realización particular, R es alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado. Preferiblemente, R es alquilo C₁-C₃, más preferiblemente etilo.
- 10 En otra realización particular, R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo sililado y R es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado. Preferiblemente, R¹ se selecciona entre hidrógeno, trimetilsililo y *tert*-butildimetilsililo y R es alquilo C₁-C₃. Realizaciones particulares de la invención incluyen el empleo de compuestos de fórmula general (III) en los que:
- R es etilo y R₁ es hidrógeno; o bien
- 15 R es etilo y R₁ es *tert*-butildimetilsililo; o bien
- R es etilo y R₁ es trimetilsililo.
- En una realización particular, la reacción de hidrogenación d1) se lleva a cabo en presencia de un catalizador de Pd o Pt, preferiblemente se utiliza un catalizador Pd/C o Pt/C.
- En una realización preferente, la etapa de hidrogenación d1) se realiza utilizando Pd/C como catalizador a presión
- 20 atmosférica, utilizando disolventes tales como etanol o acetato de etilo, y preferiblemente a temperatura ambiente.
- Los compuestos de fórmula general (VI) obtenidos, se pueden utilizar directamente en la siguiente etapa o alternativamente se pueden aislar o purificar por métodos asequibles desde el punto de vista industrial, como por ejemplo mediante técnicas de cristalización o precipitación, utilizando disolventes tales como acetato de etilo, tolueno o sus mezclas con heptano. De acuerdo con una realización particular, el intermedio (VI) en el que R¹ es un grupo
- 25 TBDMS y R es un grupo etilo se purifica mediante cristalización en acetato de etilo/heptano.
- Los compuestos de fórmula VI en los que R¹ es hidrógeno, se pueden transformar directamente en el compuesto de fórmula VII por tratamiento en medio ácido, donde se produce una reacción de *trans* esterificación intramolecular para dar la correspondiente lactona.
- Para el establecimiento de las condiciones ácidas se pueden utilizar tanto ácidos orgánicos como inorgánicos, como por
- 30 ejemplo ácido para-toluénsulfónico o bisulfato potásico en cantidades catalíticas o equimoleculares, empleando disolventes tales como tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o diclorometano, donde la reacción transcurre preferiblemente a temperatura ambiente.
- El compuesto de fórmula (VII) obtenido en d2), se puede aislar o purificar mediante técnicas de cristalización o precipitación, utilizando por ejemplo una mezcla de DMF/agua.
- 35 En el caso de que R¹ sea un grupo protector, tal como un silil-derivado, su eliminación previa en la etapa d2) mediante la utilización de medios ácidos o mediante sales de flúor provoca de forma adicional la formación simultánea de la lactona para dar lugar al compuesto (VII).
- En una realización particular, cuando R₁ es un grupo protector sililo la etapa d2) de desprotección se lleva a cabo utilizando sales de flúor, ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico en etanol, ácidos orgánicos como ácido fórmico en
- 40 tetrahidrofurano o ácido para-toluénsulfónico.
- De forma particular, cuando el grupo protector R₁ es trimetilsililo (TMS) o *tert*-butildimetilsililo (TBDMS), se puede utilizar para su eliminación sales de flúor tales como fluoruro de piridina, fluoruro potásico, fluoruro amónico etc.
- Por su parte, la reacción de oxidación d3) que proporciona el compuesto de fórmula (IIId) se puede llevar a cabo mediante cualquier reacción de oxidación que permita transformar un grupo hidroxilo en un grupo carbonilo, siguiendo

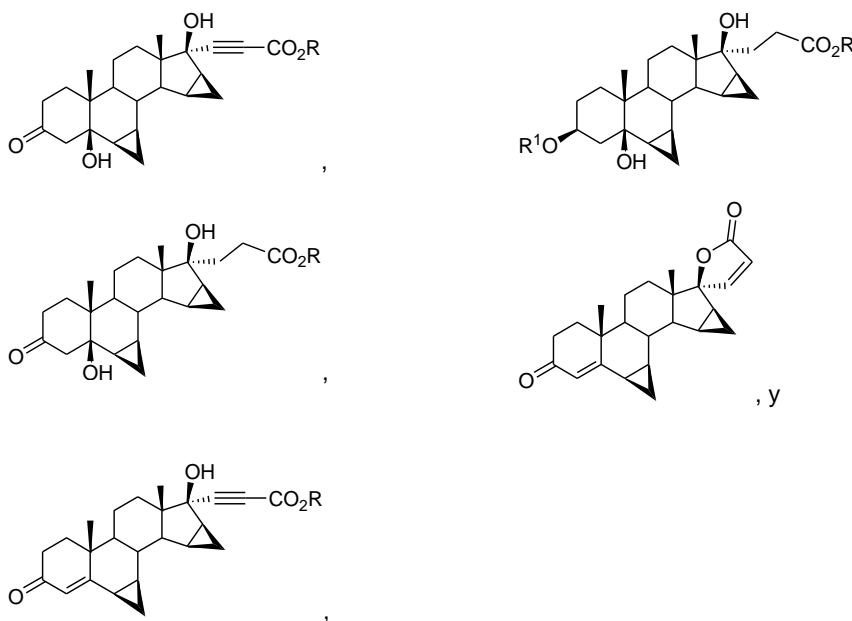
por ejemplo los procedimientos descritos en los documentos US 4,416,985; US 6,121,465, EP 1 571 153 y EP 1 828 222, mediante el empleo de reactivos como TEMPO, hipoclorito cálcico o ácido tricloroisocianúrico.

En una realización particular, la transformación de (VII) en la correspondiente cetona de fórmula (IIc), se realiza a través del empleo del ácido tricloroisocianúrico en presencia de 2,2,6,6-Tetrametilpiperidina-1-óxido (TEMPO) en un sistema bifásico formado por una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano y agua/bicarbonato sódico o potásico a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (IIc) obtenidos pueden ser utilizados directamente o pueden ser purificados, mediante procesos convencionales e industrialmente aceptables como por ejemplo mediante un proceso de cristalización. Ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos de disolventes adecuados para dicha cristalización incluyen diclorometano, heptano, tolueno, metil tert-butil éter o sus mezclas. En una realización preferida, dicho disolvente se selecciona entre diclorometano, tolueno y sus mezclas con heptano. En una realización particular, el compuesto de fórmula (IIc) se puede cristalizar en diclorometano o diclorometano/heptano.

La etapa d4) para transformar el compuesto de fórmula (IIc) en Drospirenona, se puede realizar empleando las condiciones descritas en US 6933395 y EP 1746101.

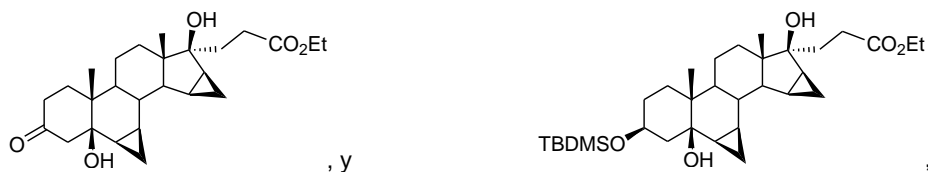
Otro aspecto de la invención se refiere a los siguientes compuestos intermedios en la síntesis de la Drospirenona (I):



o un solvato de los mismos, donde R¹ y R son tal y como se han definido previamente.

En una realización particular, los compuestos intermedios se seleccionan entre:

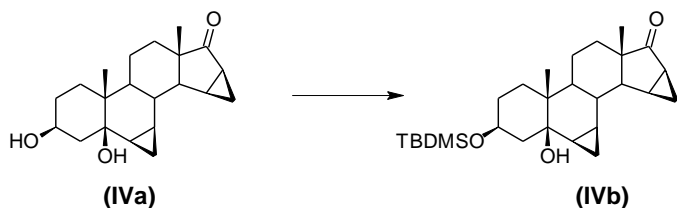




o un solvato de los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsiloxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (IVb).



5

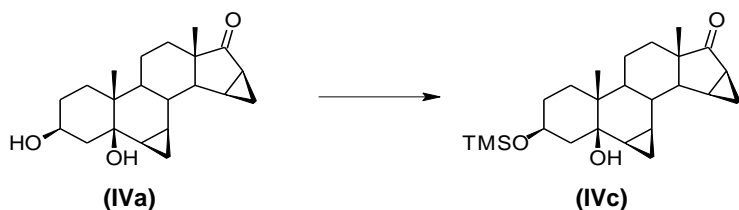
Sobre una mezcla en agitación, formada por 100g (0,30 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-androstan-17-ona (IVa) y 500 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente, se adicionaron 67,5 ml (0,48 moles) de trietilamina y 68,5 g (0,45 mol) de cloruro de tert-butildimetilsililo, la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 45 minutos. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadieron 2000 ml de agua y se mantuvieron agitando durante media hora, la suspensión obtenida se filtró y se lavó con otros 1000 ml de agua. El sólido filtrado se secó obteniéndose 132,9 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimethylene-3 β -tertbutildimetilsiloxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (IVb) (rendimiento 98,8 %). El producto presentó las siguientes características espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, 75° C, DMSO-*d*₆, δ): 0.05 (3H, s, CH₃-Si), 0.07 (3H, s, CH₃-Si), 0.40-1.70 (18 H, m), 0.79 (3H, s), 0.84 (3H, s), 0.90 (9H, s, CH₃-C-Si), 2.00-2.20 (2H, m), 3.75 (1H, s ancho), 4.05 (1H, s ancho).

10

15

¹³C-NMR (100 MHz, 40° C, DMSO-*d*₆, δ): -5.2 (CH₃-Si), -5.0 (CH₃-Si), 10.2, 13.1, 17.1, 17.6, 18.6, 19.8, 21.3, 22.1, 25.3, 25.6 (3 x CH₃-C-Si), 25.8, 28.1, 33.1, 34.9, 42.2, 44.1, 51.6, 68.5, 72.2, 214.0 (C=O).

Ejemplo 2: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -trimetilsiloxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (IVc).



20

Sobre una mezcla en agitación formada por 10 g (0,03 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-androstan-17-ona (IVa) y 50 ml de dimetilformamida a temperatura ambiente, se adicionaron 6,8 ml (0,048 mol) de trietilamina y 5,7 g (0,045 mol) trimetilclorosilano, la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 45 minutos. A continuación, sobre la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de agua, y se mantuvieron agitando durante media hora, la suspensión obtenida se filtró y se lavó con otros 100 ml de agua. El sólido filtrado se secó obteniendo 12,0 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -trimetilsiloxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (IVc) (rendimiento 98,5 %). El producto presentó las siguientes características espectroscópicas:

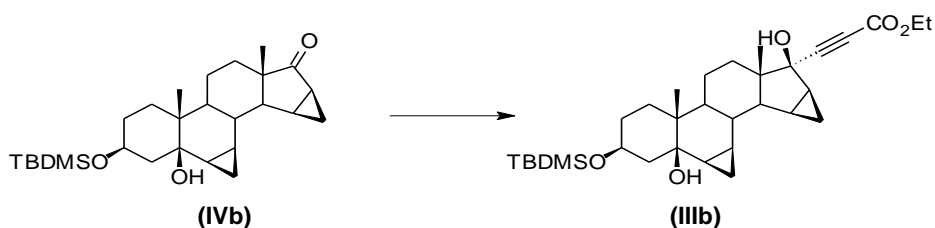
25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.10 (9H, s, CH₃-Si), 0.40-1.00 (3H, m), 0.78 (3H, s (CH₃), 0.82 (3H, s (CH₃), 1.00-1.80 (15H, m), 1.90-2.20 (3H, m), 3.85 (1H, s ancho), 3.97 (1H, s ancho).

30

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.1 (3 x CH₃-Si), 13.3, 17.1, 18.3, 19.7, 21.5, 22.2, 25.3, 33.2, 35.0, 42.1, 44.9, 51.8, 68.2, 71.9, 215.0 (C=O).

Ejemplo 3: Adición de propiolato de etilo. Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsiloxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etilnil-androstan-17-ona (IIIb).



a) Por adición directa:

5 Sobre una disolución agitada a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, formada por 50 g (0,11 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (**IVb**) y 1000 ml de tolueno se adicionaron 37,4 g (1,63 mol) de amiduro de litio y después de otros 15 minutos, se adicionaron 13,7 ml (0,13 mol) de propiolato de etilo, la mezcla de reacción se mantuvo agitando durante otras 4 horas. A continuación se añadieron 30 ml de agua y se destiló el disolvente a presión reducida hasta llegar a un volumen final de 250 mL. Se añadieron a continuación 750 ml de acetato de etilo y 1000 ml agua y la mezcla obtenida se mantuvo agitando durante media hora. Se separaron las dos
10 fases obtenidas y la fase acuosa se volvió a extraer con 250 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas obtenidas se reunieron y se lavaron sucesivamente con 1000 y 500 ml de agua. Se eliminó a presión reducida parte del disolvente hasta llegar a un volumen final de 150 mL, se añadió 500 ml de heptano y se volvió a eliminar parte del disolvente a presión reducida hasta un volumen final de 150 ml. La suspensión obtenida se enfrió a 5° C, se filtró y se lavó con heptano frío. El sólido obtenido se secó y se obtuvieron 51,7 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIb**) en forma de hemisolvato de tolueno (rendimiento 78,1 %). El producto desolvatado se pudo obtener por disolución del hemisolvato anteriormente obtenido en acetato de etilo y evaporación del disolvente hasta sequedad. El sólido así obtenido se secó en estufa para proporcionar la forma libre de disolvente. El producto obtenido tuvo las siguientes propiedades espectroscópicas:

20 Hemisolvato de tolueno: ¹H-RMN (400 MHz, 40° C, DMSO-*d*₆, δ): 0.02 (3H, s, CH₃-Si), 0.04 (3H, s, CH₃-Si), 0.20-0.30 (1H, m), 0.35-0.45 (1H, m), 0.50-0.80 (3H, m), 0.74 (6H, s, CH₃ 18 + CH₃ 19), 0.84 (9H, s, 3 x CH₃-C-Si), 0.95-1.15 (6H, m), 1.20 (3H, t, J=8.0 Hz, CH₃ Et), 1.25-1.70 (8H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.87 (1H, s, OH), 4.01 (1H, m, H3), 4.15 (2H, q, J=8.0 Hz, CH₂ Et), 5.95 (1H, s, OH)

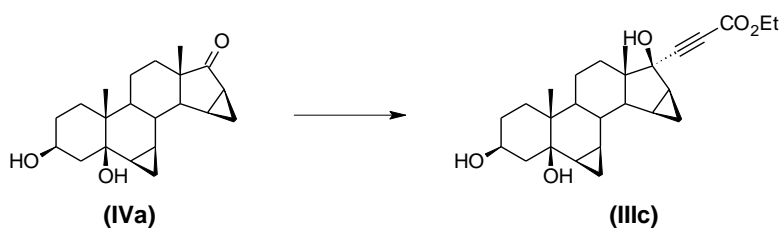
25 Producto desolvatado: ¹H-NMR (400 MHz, 40° C, DMSO-*d*₆, δ): 0.02 (3H, s, CH₃-Si), 0.04 (3H, s, CH₃-Si), 0.20-0.30 (1H, m), 0.35-0.45 (1H, m), 0.50-0.80 (3H, m), 0.74 (6H, s, CH₃ 18 + CH₃ 19), 0.84 (9H, s, 3 x CH₃-C-Si), 0.95-1.15 (6H, m), 1.20 (3H, t, J=8.0 Hz, CH₃ Et), 1.25-1.70 (8H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 2.00-2.10 (1H, m), 3.87 (1H, s, OH), 4.01 (1H, m, H3), 4.15 (2H, q, J=8.0 Hz, CH₂ Et), 5.95 (1H, s, OH).

¹³C-NMR (100 MHz, 40° C, DMSO-*d*₆, δ): -5.2 (CH₃-Si), -4.9 (CH₃-Si), 8.8, 10.8, 11.2, 13.9, 14.2, 16.6, 17.6, 18.7, 19.7, 22.1, 22.6, 25.6 (3 x CH₃-C-Si), 26.4, 28.2, 29.0, 33.6, 34.1, 38.5, 42.5, 44.3, 53.3, 61.8, 68.6, 72.1, 76.8, 78.3 (C \equiv), 91.4 (C \equiv), 153.1 (C=O).

30 b) Por adición inversa:

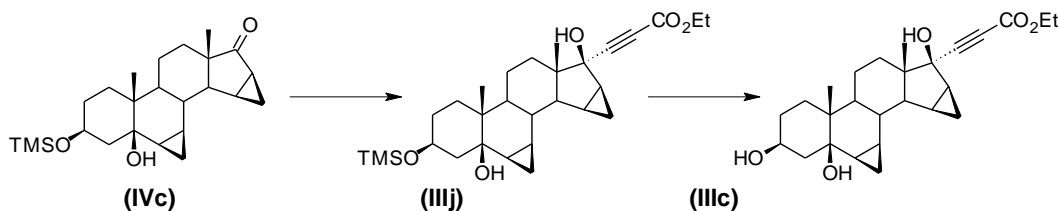
Sobre una disolución agitada a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, formada por 0,37 g (0,016 mol) de amiduro de litio y 0,14 ml (0,0013 mol) de propiolato de etilo en 10 ml de tolueno, se adiciona 0,5 g (0,001 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (**IVb**) y se mantuvo agitando a la misma temperatura durante 4 horas. El procesamiento de la reacción se realiza de acuerdo con lo descrito en el ejemplo anterior donde se utiliza adición directa, para dar lugar a 0,5 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIb**) en forma de hemisolvato de tolueno.

Ejemplo 4: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIc**).



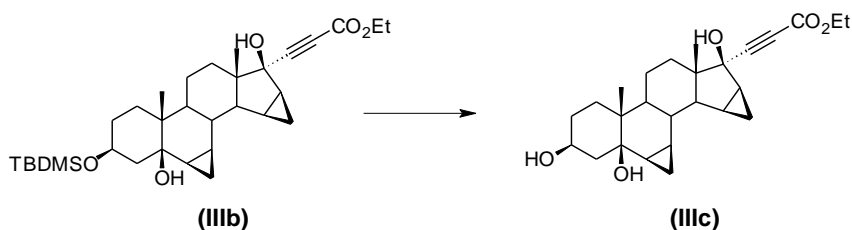
5 Sobre una disolución agitada a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, formada por 0,1 g (0,003 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-androstan-17-ona (**IVa**) y 2 ml de tolueno, se añadieron 0,1 g (0,006 mol) de amiduro de litio. Pasados 15 minutos se adicionaron 0,06 ml (0,0013 mol) de propiolato de etilo y se mantuvo agitando la mezcla de reacción durante 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se adicionó 0,1 ml de agua y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 0,05 g del 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etnil-androstanano (**IIIc**) (45% de rendimiento molar). El producto presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0,20-0,30 (1H, m), 0,35-0,45 (1H, m), 0,74 (6H, s, CH₃ 18 + CH₃ 19), 1,21 (3H, t, J=8,0 Hz, CH₃ Et), 0,55-1,75 (17H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 3,81 (1H, s ancho, H3), 4,16 (2H, q, J=8,0 Hz, CH₂ Et), 4,30 (1H, s ancho, OH), 4,78 (1H, s ancho, OH), 5,93 (1H, s ancho, OH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.8, 10.9, 13.9, 14.3, 16.6, 18.1, 18.8, 22.0, 26.4, 28.0, 34.1, 38.5, 42.5, 43.8, 53.0, 61.9, 66.0, 72.5, 76.8, 78.3 (C \equiv), 91.4 (C \equiv), 153.1 (C=O).

15 Ejemplo 5: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 α -(2-etoxicarbonil)-etnil-androstanano (**IIIc**).



20 Sobre una disolución agitada a temperatura ambiente y en atmósfera inerte, formada por 1 g (0,002 moles) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -trimetilsililoxi-5 β -hidroxi-androstan-17-ona (**IVc**) y 20 ml de tolueno se adicionaron 0,75 g (0,03 moles) de amiduro de litio y después de otros 15 minutos, se adicionaron 0,27 ml (0,003 moles) de propiolato de etilo, la mezcla de reacción se mantuvo agitando durante otras 4 horas. Una vez finalizada la reacción, se adicionó 0,1 ml de agua y se destiló el disolvente a presión reducida. El residuo se redisolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió 2 ml de una disolución 1 M en THF (0,002 moles) de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se adicionaron 10 ml de agua, el disolvente orgánico se eliminó por destilación a presión reducida y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 0,74 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 α -(2-etoxicarbonil)-etnil-androstanano (**IIIc**) (70 % de rendimiento molar).

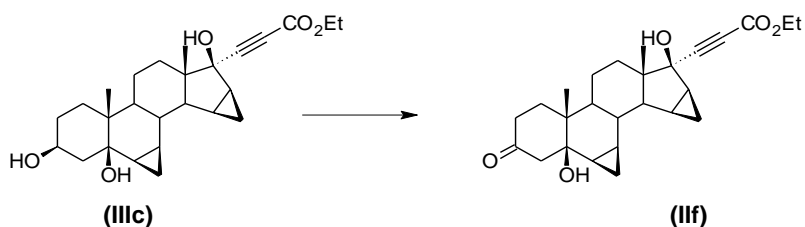
30 Ejemplo 6: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etnil-androstanano (**IIIc**) por desprotección de (**IIIb**).



Sobre una disolución formada por 37,5 g (0,064 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etnil-androstanano (**IIIb**) en forma de hemisolvato de tolueno y 375 ml de THF, se

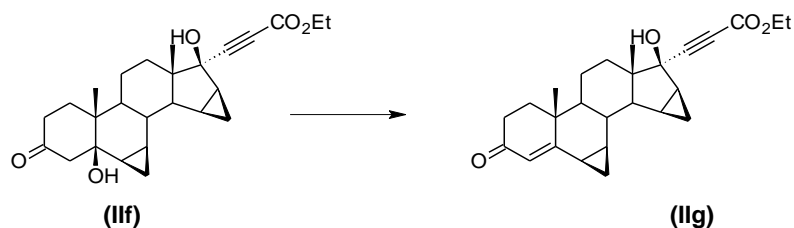
añadieron 70 ml de una disolución 1 M en THF (0,07 mol) de fluoruro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante una hora y posteriormente se adicionaron 375 ml de agua, el disolvente orgánico se eliminó por destilación a presión reducida, se añadieron 375 ml de cloruro de metileno y se separaron las dos fases obtenidas. La fase orgánica se lavó con 375 mL de agua y se destiló intercambiando el disolvente por adición de heptano. La suspensión obtenida se mantuvo agitando a temperatura ambiente y finalmente se aisló el sólido por filtración y lavado con más heptano. El producto se secó en estufa para obtener 27,14 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIc**) (rendimiento 99,4 %). El producto presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0,20-0,30 (1H, m), 0,35-0,45 (1H, m), 0,74 (6H, s, CH₃ 18 + CH₃ 19), 1,21 (3H, t, J=8,0 Hz, CH₃ Et), 0,55-1,75 (17H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 3,81 (1H, s ancho, H₃), 4,16 (2H, q, J=8,0 Hz, CH₂ Et), 4,30 (1H, s ancho, OH), 4,78 (1H, s ancho, OH), 5,93 (1H, s ancho, OH).

Ejemplo 7: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (IIIf**).**



Sobre una disolución a temperatura ambiente y en agitación formada por 25 g (0,058 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -17 β -trihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIc**), 425 ml de cloruro de metileno y 100 ml de THF, se añadió otra disolución formada por 37,5 g de bicarbonato sódico en 375 ml de agua. Sobre la mezcla bifásica se añadió a continuación 0,55 g (0,0035 mol) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina-N-óxido (TEMPO) y 17,4 g (0,075 mol) de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) en porciones. La mezcla de reacción se mantuvo agitando durante 1 hora y se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo una vez más con 50 ml de cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución acuosa de 375 ml de metabisulfito sódico al 7% y con 375 ml de agua. Se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida hasta llegar a un volumen final de 75 ml, se añadieron 125 ml de heptano y se volvió a destilar la mezcla de disolventes hasta un volumen final de 75 ml. La suspensión obtenida se filtró y lavó con heptano. Se obtuvieron 21,8 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIIf**) (rendimiento 86,6 %). El producto obtenido también se recristalizó utilizando tolueno. El producto presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.25-0.35 (1H, m), 0.40-0.55 (1H, m), 0.60-0.85 (3 H, m), 0.77 (3H, s, CH₃), 0,78 (3H, s, CH₃), 0,95-1.20 (3H, m), 1.21 (3H, t, J=8.0 Hz, CH₃ Et), 1.30-1.70 (8H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 3.01 (1H, d, J=8.0 Hz, H_{4a}), 4.15 (2H, q, J=8.0 Hz, CH₂ Et), 4.52 (1H, s ancho, OH), 5.96 (1H, s ancho, OH). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 8.8 (CH₂), 12.0 (CH₂), 13.8 (CH₃), 15.6 (CH), 16.5 (CH), 17.5 (CH₃), 18.0 (CH₃), 21.6 (CH₂), 24.1 (CH), 26.4 (CH), 33.9 (CH₂), 34.0 (CH), 36.1 (CH₂), 38.2 (CH₂), 39.6 (CH₂), 42.6 (C), 45.4 (CH), 52.5 (C), 53.8 (CH), 61.8 (CH₂), 75.0 (C), 76.8 (C), 78.3 (\equiv C), 91.4 (\equiv C), 153.1 (COO), 210.2 (C=O, C₃).

Ejemplo 8: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-4-en-3-ona (IIIf**).**



Sobre una disolución a temperatura ambiente formada por 17,5 g (0,041 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIIf**) en 175 ml de tetrahidrofurano se añadió 3,9 g (0,02 mol) de

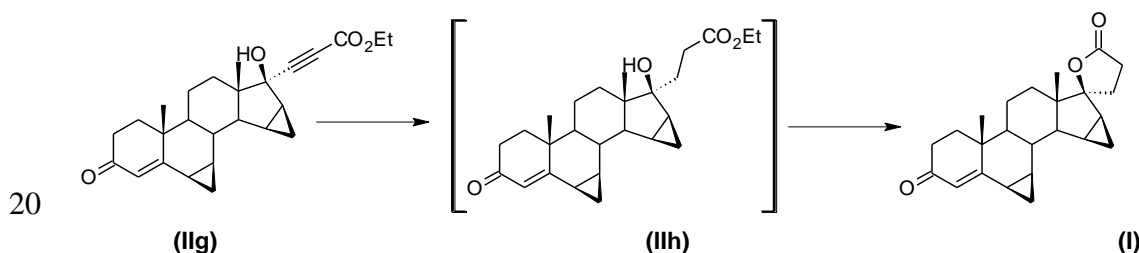
ácido p-toluensulfónico. La mezcla obtenida se mantuvo agitando durante 2 horas y se neutralizó a continuación con 2,8 ml (0,02 mol) de trietilamina. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y sobre el residuo formado se adicionó 175 ml de tolueno y 175 ml de agua. Las dos fases obtenidas se separaron y la fase orgánica se destiló hasta llegar a un volumen final de 105 ml, a continuación se añadieron 175 ml de heptano. Se destiló el disolvente hasta un volumen final de 105 ml y se precipitó el producto por adición de heptano. Se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante una hora, se filtró y se lavó con heptano. El producto se secó en estufa y se obtuvieron 18,2 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androst-4-en-3-ona (**IIg**) en forma de solvato de tolueno (rendimiento 75,4 %). El producto aislado tiene las siguientes propiedades espectroscópicas:

Solvato de tolueno: $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 0.30-0.40 (1H, m), 0.81 (3H, s, CH_3 18), 0.75-0.85 (2H, m), 0.90-1.05 (2H, m), 1.00 (3H, s, CH_3 19), 1.05-1.15 (3H, m), 1.20 (3H, t, $J=8.0$ Hz, CH_3 Et), 1.40-1.70 (7H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.27 (3H, s, CH_3 Tol), 2.40-2.55 (1H, m), 4.15 (2 H, q, $J=8.0$ Hz, CH_2 Et), 5.87 (1H, s, H4), 6.00 (1H, s ancho, OH), 7.10-7.25 (5H, H Ar, Tol).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ): 9.5 (CH_2), 14.5 (CH_3), 16.2 (CH), 16.9 (CH_3), 17.8 (CH_3), 18.6 (CH_2), 19.1 (CH), 20.1 (CH), 21.4 (CH_2), 21.7 (CH_3), 27.0 (CH), 34.3 (CH_2), 34.7 (CH), 37.1 (CH_2), 37.6 (CH_2), 38.7 (C), 43.0 (C), 52.0 (CH), 53.0 (CH), 62.5 (CH_2), 77.5 ($\square\text{C}$), 78.9 ($\square\text{C}$), 91.7 (C 17), 125.6 (C4), 125.9 (CH Ar, Tol), 128.8 (2x CH Ar, Tol), 128.5 (2x CH Ar, Tol), 138.0 (C Ar, Tol), 153.7 (C5), 171.9 (COO), 197.0 (C3).

El producto puede obtenerse en forma desolvatada. Para ello se agitó el solvato en acetato de etilo durante 1 hora, se filtró y se lavó con acetato de etilo.

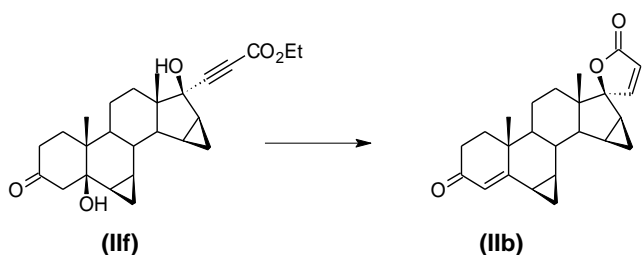
Ejemplo 9: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 β -pregn-4-ene-21,17-carbolactona (Drospirenona (I**))**



Sobre una disolución formada por 9 g (0,018 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androst-4-en-3-ona (**IIg**) y 180 ml de acetato de etilo, se adicionó 0,45g de Pt/C al 5% (50% de humedad). Se purgó el sistema primero con nitrógeno y luego con hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 75 minutos. El catalizador se eliminó por filtración y se lavó con 180 ml de acetato de etilo. Sobre la disolución filtrada de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etil-androst-4-en-3-ona (**IIIh**) se añadió 0,9 g (0,0036 mol) de ácido p-toluensulfónico y se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se neutralizó por adición de 0,63 ml (0,0036 mol) de trietilamina y a continuación se añadió 30 ml de agua, se obtuvieron dos fases que se decantaron. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se cambió por acetato de isopropilo hasta un volumen final de 45 mL. Se enfrió a 0/5° C, se filtró y se lavó con acetato de isopropilo. Se obtuvieron 4,5 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 β -pregn-4-ene-21,17-carbolactona (drospirenona) (**I**). El producto así obtenido tenía una pureza superior al 99%. La pureza del producto obtenido se pudo aumentar por recristalizaciones en acetato de isopropilo.

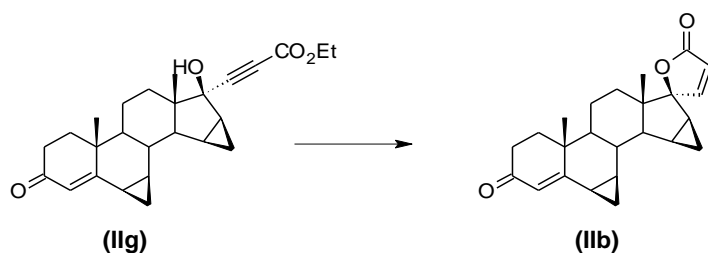
35 **Ejemplo 10: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 β -pregn-4,20-dien-21,17-carbolactona (20 Δ -drospirenona (**IIb**)).**

a) A partir de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIc**).



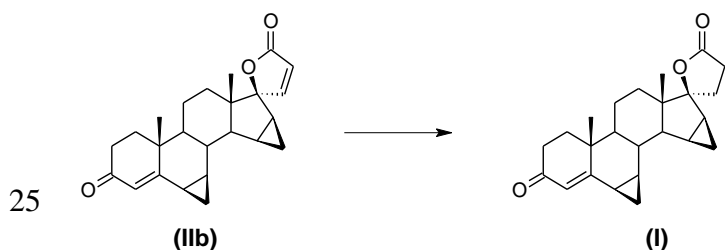
- 5 Sobre una disolución formada por 1 g de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-17β-dihidroxi-17β-(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIf**) y 20 ml acetato de etilo, se adicionó 0,1 g de Pd/C al 5% (50% de humedad). Se purgó el sistema primero con nitrógeno y luego con hidrógeno y se mantuvo agitando bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 1 hora. Se filtró el catalizador y se lavó con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente a sequedad y el residuo resultante se redisolvió en 3 ml de dimetilformamida, a continuación se precipitó el producto por adición de 10 ml de agua. La suspensión obtenida se filtró y se lavó con agua para obtener 0,6 g de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17β-pregn-4,20-dien-21,17-carbolactona (20Δ-drospirenone) (**IIb**) (rendimiento: 70%). El producto aislado presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.45-0.60 (1H, m), 0.70-1.00 (3H, m), 0.91 (3H, s, CH₃), 1.01 (3H, s, CH₃), 1.00-1.30 (6 H, m), 1.30-1.80 (5H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 5.90 (1H, s, H₄), 6.12 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=8.0 Hz). ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9.0, 16.4, 17.0, 18.4, 18.5, 19.3, 20.1, 20.6, 20.8, 33.6, 36.6, 36.9, 41.1, 51.2, 98.1, 118.2, 125.0, 159.8, 171.1, 172.2, 196.4.

- 15 b) A partir de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-17β-hidroxi-17β-(2-etoxicarbonil)-etinil-androst-4-en-3-ona (**IIg**).



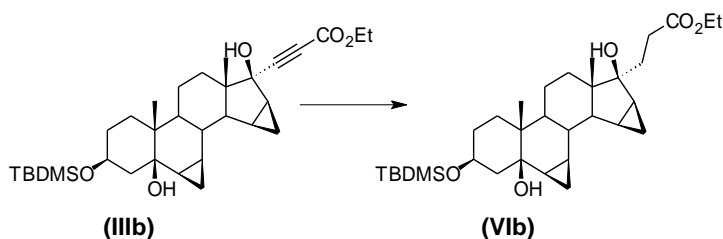
- 20 Sobre una disolución formada por 1 g de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-17β-hidroxi-17β-(2-etoxicarbonil)-etinil-androst-4-en-3-ona (**IIg**), en forma de solvato de tolueno y 20 ml de acetato de etilo se adicionó 0,1 g Pd/C al 5% (50% de humedad). Se purgó el sistema primero con nitrógeno y después con hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 1 hora. Se filtró el catalizador y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar 0,65 g de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17β-pregn-4,20-dien-21,17-carbolactona (20Δ-drospirenona (**IIb**)) (Rendimiento: 89%).

Ejemplo 11: Síntesis de drospirenona (**I**) a partir de 20Δ-drospirenona (**IIb**).



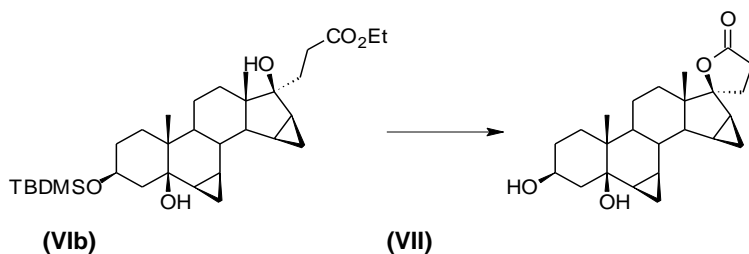
- 25 Sobre una disolución formada por 1 g (0,003 mol) de 20Δ-drospirenone (**IIb**) en 20 ml de acetato de etilo, se adicionó 0.1 g de Pt/C al 5% (50% de humedad). Se purgó el sistema primero con nitrógeno y después con hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 1 hora. Se filtró el catalizador y se lavó con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a sequedad para proporcionar 0,9 g de drospirenone (**I**) (rendimiento 90 %).

Ejemplo 12: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etil-androstano (**Vlb**).



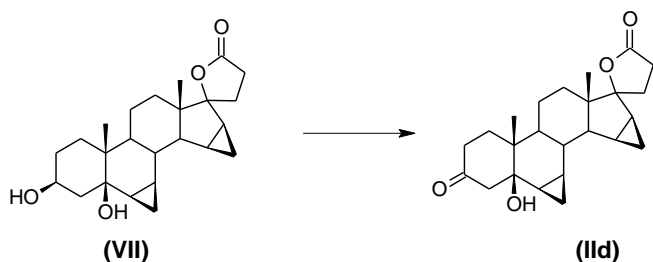
- 5 Sobre una disolución formada por 15 g (0,026 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstano (**IIIb**) en forma de hemisolvato de tolueno y 150 ml de acetato de etilo, se adicionó 1,5 g de Pd/C al 5% (50% de humedad). Se purgó el sistema primero con nitrógeno y después con hidrógeno y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 1 hora. Se filtró el catalizador, se lavó el sólido con acetato de etilo y se evaporó el disolvente hasta llegar a residuo. Se obtuvieron así 12,4 g de
- 10 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etil-androstano (**Vlb**) (rendimiento 90%). El producto aislado presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.02 (3H, s, CH₃-Si), 0.04 (3H, s, CH₃-Si), 0.35-0.45 (1H, m), 0.55-0.65 (1H, m), 0.74 (6H, s, 2 x CH₃), 0.87 (9H, s, CH₃-C-Si), 0.70-0.90 (4H, m), 1.16 (3H, t, J=8.0 Hz, CH₃ Et), 1.00-1.80 (18H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 3.84 (1H, s ancho, OH), 4.02 (2H, q, J=8.0 Hz, CH₂ Et), 4.28 (1H, s ancho, OH).
- 15 ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): -5.3 (CH₃-Si), -5.0 (CH₃-Si), 7.9, 14.1, 14.3, 15.8, 17.6, 18.7, 19.3, 22.0, 25.6, 27.9, 29.1, 32.2, 34.1, 36.4, 42.2, 44.0, 52.6, 59.6, 68.6, 72.3, 80.2, 173.8.

Ejemplo 13: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**VII**).



- 20 Sobre una disolución a temperatura ambiente formada por 11 g (0,02 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β -tertbutildimetilsililoxi-5 β -17 β -dihidroxi-17 β -(2-etoxicarbonil)-etil-androstano (**Vlb**) y 220 ml de THF, se añadieron 22 ml (0,022 mol) de una disolución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF, la mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante al menos 1 hora. Una vez acabada la reacción, se adicionó 220 ml de agua y se eliminó el disolvente orgánico por destilación a presión reducida, a continuación se adicionó 220 ml de cloruro de metileno y las dos fases
- 25 formadas se separaron por decantación. La fase orgánica se destiló hasta residuo dando lugar a 7,6 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**VII**) (rendimiento 87,5 %). El producto aislado presentó las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.25-0.50 (2H, m), 0.55-0.70 (2H, m), 0.75 (3H, s, CH₃), 0.77 (3H, s, CH₃), 0.80-1.50 (10H, m), 1.50-1.75 (4H, m), 1.75-1.80 (1H, m), 1.95-2.05 (2H, m), 2.25-2.60 (4H, m), 3.81 (1H, s ancho), 4.33 (1H, s ancho), 4.80 (1H, s ancho).
- 30 ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9.9, 10.9, 14.1, 16.5, 18.7, 19.6, 21.7, 23.7, 27.8, 28.9, 30.0, 33.6, 36.6, 39.8, 41.2, 44.0, 45.1, 51.4, 65.9, 72.6, 95.8, 176.4.

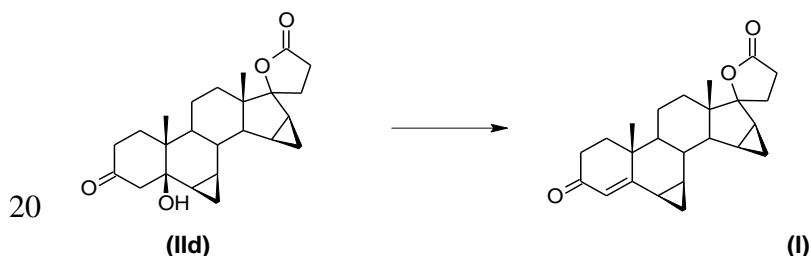
Ejemplo 14: Síntesis de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-5 β -hidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**IIId**).



5 Sobre una disolución formada por 7g (0,016 mol) de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**VII**), 120 ml de cloruro de metileno y 28 ml de tetrahidrofurano, se añadió una disolución de 10g de bicarbonato sódico en 100 ml de agua y se mantuvo agitando lo suficiente para que las dos fases se mezclaran a temperatura ambiente mientras se añadía 0,15 g (0,00096 mol) de 2,2,6,6-tetrametil-piperidina-N-óxido (TEMPO) y 4,84 g (0,021 mol) de ácido tricloroisocianúrico (TCCA) en porciones. La mezcla de reacción se mantuvo agitando al menos otra hora, se decantaron las fases y la fase orgánica se lavó sucesivamente con una disolución acuosa al 7% de 100 ml de metabisulfito sódico y 100 ml de agua. La fase orgánica obtenida se destiló a presión reducida hasta un volumen final de 20 ml, se adicionó entonces 70 ml de heptano, donde se forma una suspensión que se filtró, el sólido obtenido se lavó con heptano y se secó para obtener 5,6 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-5 β -hidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**IId**) (rendimiento, 80%). El producto aislado tuvo las siguientes propiedades espectroscópicas: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 0.35-0.45 (1H, m), 0.45-0.60 (1H, m), 0.60-0.75 (2H, m), 0.78 (3H, s, CH₃), 0.81 (3H, s, CH₃), 1.00-1.20 (3H, m), 1.25-1.75 (8H, m), 1.90-2.10 (3H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.30-2.50 (3H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.97 (1H, d, J=8.0 Hz H_{4a}), 4.50 (1H, s ancho, OH).

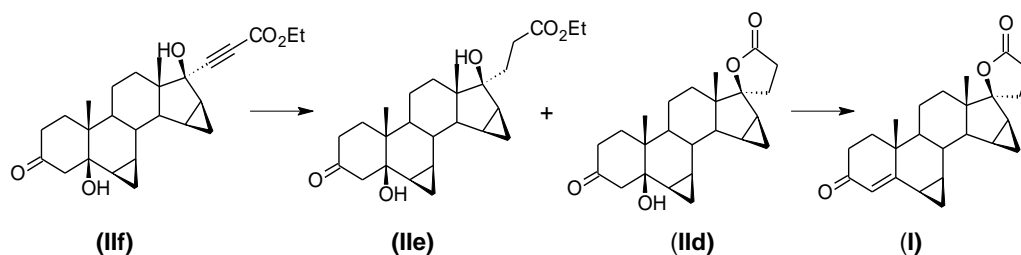
10 ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 10.2, 12.7, 15.8, 17.0, 18.1, 20.3, 22.0, 24.4, 24.9, 29.5, 30.7, 34.2, 34.4, 36.8, 37.1, 41.9, 45.8, 51.6, 54.4, 75.8, 96.4, 177.0, 210.7.

Ejemplo 15: Síntesis de drospirenone (**I**) a partir de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-5 β -hidroxi-17 β -pregnano-21,17-carbolactona (**IId**).



20 La Drospirenona (**I**) se obtuvo por eliminación del grupo hidroxilo en posición 5 utilizando las condiciones ya descritas por ejemplo en la patente US 6,933,395 columna 6.

Ejemplo 16: Síntesis de drospirenone (**I**) a partir de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β □17 β -dihidroxi-17 α -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIf**).



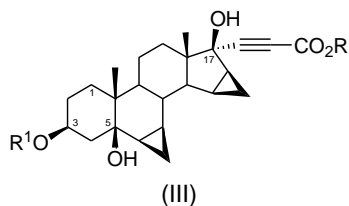
30 Sobre una disolución formada por 1 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β □17 β -dihidroxi-17 α -(2-etoxicarbonil)-etinil-androstan-3-ona (**IIf**) y 20 ml acetato de etilo, se adicionó 0,2 g de Pt/C al 5% (50% de humedad). El sistema se purgó primero con nitrógeno y luego con hidrógeno y se mantuvo agitando bajo atmósfera de hidrógeno a una sobrepresión de 0,1 bar durante 1 hora. Se filtró el catalizador y se lavó con acetato de etilo. Sobre la disolución resultante de una

mezcla formada por **(Ile)** y **(IId)** en aproximadamente un 50% cada uno, se añadió 0,1 g de ácido p-toluensulfónico y se agitó durante al menos 30 minutos. Se añadió 0,1 ml de trietilamina y se evaporó el disolvente a sequedad para obtener 0,74 g de drospirenone **(I)**. Rendimiento: 86 %.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (III):



5 donde

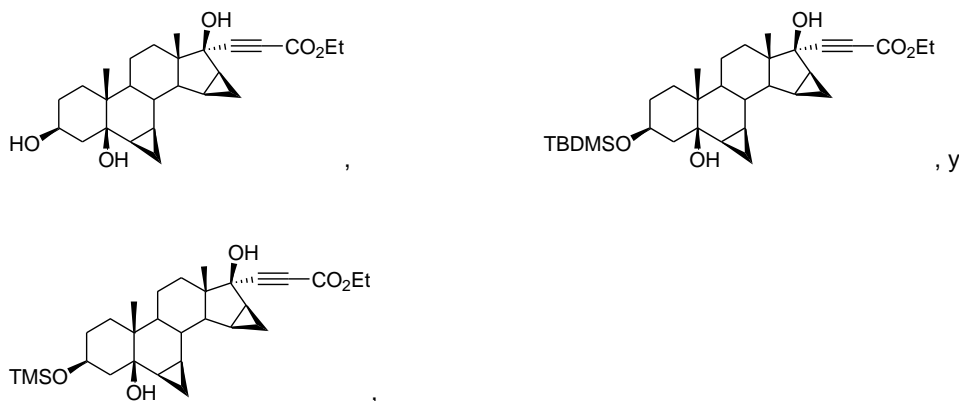
R¹ se selecciona entre hidrógeno y un grupo protector de hidroxilo;

R se selecciona entre alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, cicloalquilo C₁-C₈, arilo o bencilo; o un solvato del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre:

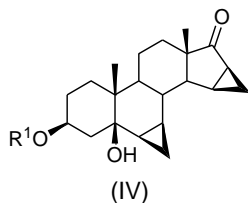
- 10 - un compuesto de fórmula (III) en el que R¹ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo sililado seleccionado entre trimetilsililo y terc-butildimetilsililo,
- un compuesto de fórmula (III) en el que R es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, y
- un compuesto de fórmula (III) en el que R¹ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo sililado seleccionado entre trimetilsililo y terc-butildimetilsililo y R es alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado.

15 3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 seleccionado entre:



o un solvato del mismo.

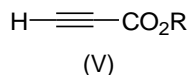
4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV):



20

donde R¹ es tal y como se ha definido en la reivindicación 1,

con un éster propargílico de fórmula (V):



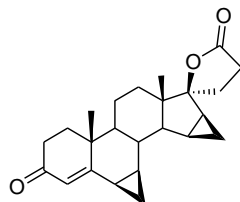
25

donde R es tal y como se ha definido en la reivindicación 1, en presencia de una base.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, donde la base se selecciona entre dietilamidu de litio, disiopropilamidu de litio, hexametildisilazida de litio, amidu de litio, amidu de sodio, hidru de litio, hidru de sodio y sus mezclas.

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en el que la reacción del compuesto de fórmula (IV) y el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico seleccionado entre dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano y tolueno.

7. Procedimiento para la preparación de Drospirenona (I):

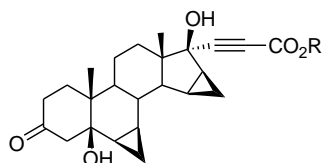


(I),

10 que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y someter dicho compuesto a:

1) opcionalmente desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R¹ es un grupo protector de hidroxilo,

2) oxidación del grupo hidroxilo en posición 3 para dar un compuesto de fórmula (II):

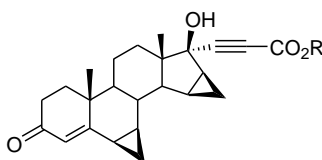


(II),

15

y someter dicho compuesto (II) a una secuencia de reacciones seleccionadas entre las secuencias A, B y C donde la secuencia A comprende:

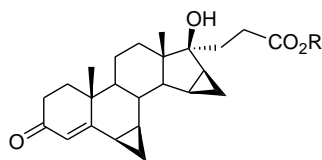
a1) reacción de eliminación para dar el intermedio de fórmula (IIa):



(IIa),

20

a2) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar el intermedio de fórmula (IIc):



(IIc),

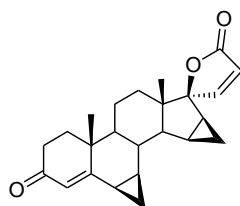
y

25 a3) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I),

donde alternativamente las etapas a2) y a3) transcurren en forma de "one-pot";

la secuencia B comprende:

b1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd para dar el intermedio de fórmula (IIb):



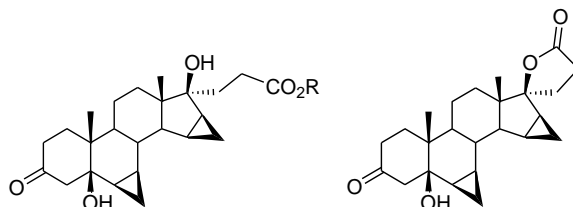
(IIb),

y

5 b2) reacción de hidrogenación del intermedio (IIb) en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a la Drospirenona (I);

donde alternativamente las etapas b1) y b2) transcurren en forma de "one-pot";
la secuencia C comprende:

c1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pt para dar lugar a los intermedios (IIe) y/o (II d):



(IIe)

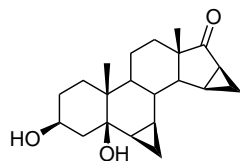
(II d)

10

c2) tratamiento en condiciones ácidas para dar lugar a la Drospirenona (I),
donde alternativamente las etapas c1) y c2) transcurren en forma de "one-pot".

8. Procedimiento para la preparación de Drospirenona (I) según la reivindicación 7 que comprende:

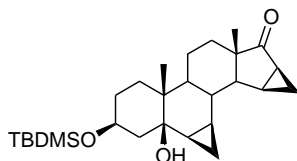
a) protección de un compuesto de fórmula (IVa):



(IVa),

15

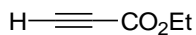
para dar un compuesto de fórmula (IVb):



(IVb);

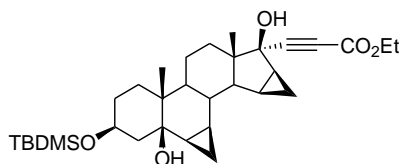
20

b) reacción de un compuesto de fórmula (IVb) con un compuesto de fórmula (Va):



(Va)

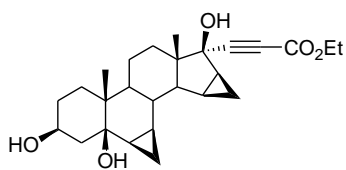
para dar un compuesto de fórmula (IIIb):



(IIIb),

25

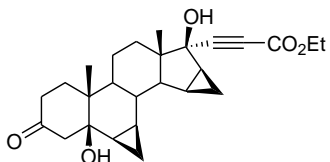
c) desprotección del hidroxilo en posición 3 para dar un compuesto de fórmula (IIIc):



(IIIc),

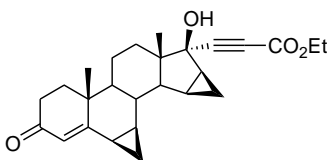
d) oxidación del grupo hidroxilo en posición 3 en presencia de una especie oxidante para dar un compuesto de fórmula (IIf):

5



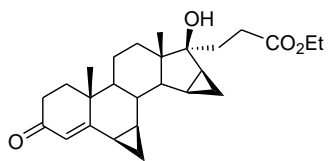
(IIf),

e) reacción de eliminación para dar el intermedio de fórmula (IIg):



(IIg),

10 f) reacción de hidrogenación en presencia de en presencia de un catalizador de Pt para dar el intermedio de fórmula (IIh):

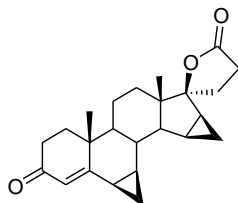


(IIh),

y

15 g) tratamiento en presencia de un ácido para dar lugar a la Drospirenona (I).

9. Procedimiento para la preparación de Drospirenona (I):

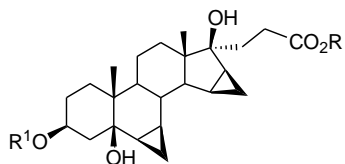


(I),

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula (III) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y someter dicho compuesto a:

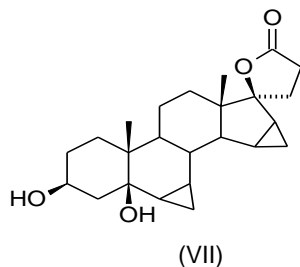
20

d1) reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd o Pt para dar el intermedio de fórmula (VI):

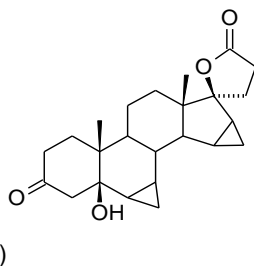


(VI)

d2) desprotección del hidroxilo en posición 3 cuando R¹ es un grupo protector, seguido de una reacción de transesterificación para dar el compuesto de fórmula (VII):



5 d3) oxidación para dar el compuesto de fórmula (IIId):



d4) reacción de eliminación para dar lugar a la Drospirenona (I).

10 Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 donde la etapa de desprotección del grupo hidroxilo se lleva a cabo en presencia de una sal de flúor seleccionada entre fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de piridinio, fluoruro potásico y fluoruro amónico o de un catalizador ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido para-toluensulfónico y bisulfato potásico, o mezclas de los mismos.

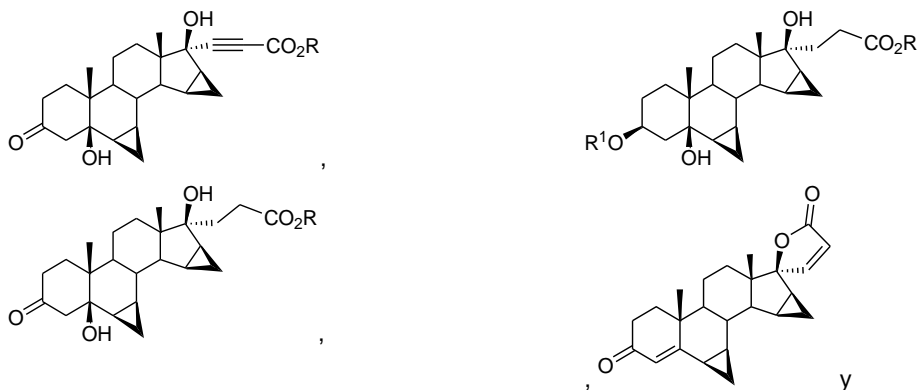
15 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10 donde la etapa de oxidación se lleva a cabo en presencia de una especie oxidante seleccionada entre hipoclorito cálcico, ácido tricloroisocianúrico, TEMPO y mezclas de los mismos.

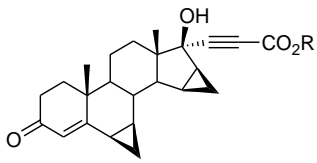
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11 donde la reacción de eliminación se lleva a cabo en presencia de ácido para-toluensulfónico o bisulfato potásico.

13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12 donde la etapa de tratamiento en condiciones ácidas se lleva a cabo utilizando ácido para-toluensulfónico o bisulfato potásico.

20 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13 donde el catalizador de Pd es Pd/C y el catalizador de Pt es Pt/C.

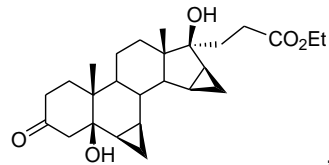
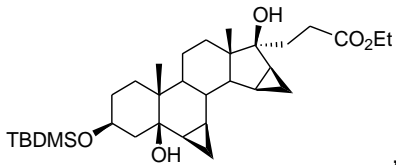
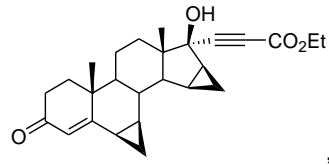
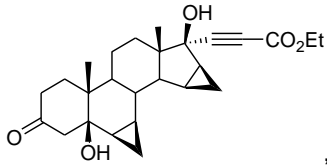
15. Un compuesto seleccionado de la siguiente lista:





o un solvato de los mismos, donde R¹ y R son tal y como se han definido en la reivindicación 1.

16. Un compuesto según la reivindicación 15 seleccionado de:



o un solvato de los mismos.