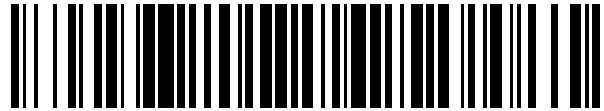


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 264**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2012 E 12177558 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2551275**

54 Título: **Proceso para la preparación de drospirenona**

30 Prioridad:

25.07.2011 IT MI20111383

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

15.10.2015

73 Titular/es:

**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio 12
20145 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**LENNA, ROBERTO;
BARBIERI, FRANCESCO y
GIUDICI, DANIELE**

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

ES 2 548 264 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

Proceso para la preparación de drospirenona

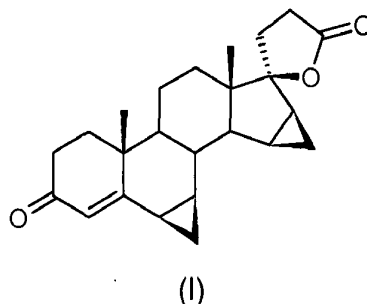
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere al campo de procesos para la síntesis de esteroides, en particular un proceso para la preparación a escala industrial de drospirenona.

10 **Estado de la técnica**

[0002] El compuesto de fórmula (I) mostrado a continuación, cuyo nombre químico es 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-eno-21,17-carbolactona, denominado comúnmente con el nombre de drospirenona:

15



[0003] La drospirenona es un esteroide sintético con actividad progestagénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica; gracias a estas características, se usa desde hace algún tiempo para preparar composiciones farmacéuticas con acción anticonceptiva de administración oral.

20

[0004] En la bibliografía, se conocen varios procesos para la preparación de drospirenona. El proceso descrito en La Patente Europea EP 075189 BI obtiene el producto final drospirenona a través de oxidación con calentamiento de 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol con una mezcla de piridina/agua/anhidrido crómico. Esta etapa constituye una desventaja sustancial del proceso: de hecho, el anhidrido crómico, como todos los compuestos de Cr(VI), es un cancerígeno comprobado, cuyo uso está sujeto a tales restricciones legislativas que las precauciones requeridas durante su uso y la disposición de estos productos, hacen que sean prácticamente inutilizables.

25

[0005] Otro proceso para la preparación de drospirenona se describe en la Patente Europea 918791 B8; en el proceso de este documento se obtiene drospirenona, partiendo de nuevo de 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol, en dos fases distintas y mediante el uso de sales de rutenio como oxidantes, que necesariamente después, deben eliminarse completamente del producto.

30

[0006] La Patente Europea EP 1828222 BI desvela un proceso adicional, en el que la etapa de oxidación se lleva a cabo mediante el uso de hipoclorito cálcico como oxidante, que se añade a la reacción en porciones hasta la finalización de la transformación. Este proceso supera las desventajas de la técnica anterior ya que el hipoclorito cálcico no es un reactivo cancerígeno ni es un derivado de rutenio; sin embargo, la necesidad de adiciones posteriores de reactivo y los controles analíticos en el curso de la reacción, aunque simple, son un obstáculo para una producción estandarizada que debe proceder de forma continua o casi. Por consiguiente, incluso el método de esta patente tiene inconvenientes de proceso, que son preferibles evitar en una producción industrial.

35

40

[0007] Por lo tanto aún se sentía la necesidad de un proceso simple que permita superar los inconvenientes de la técnica anterior.

45

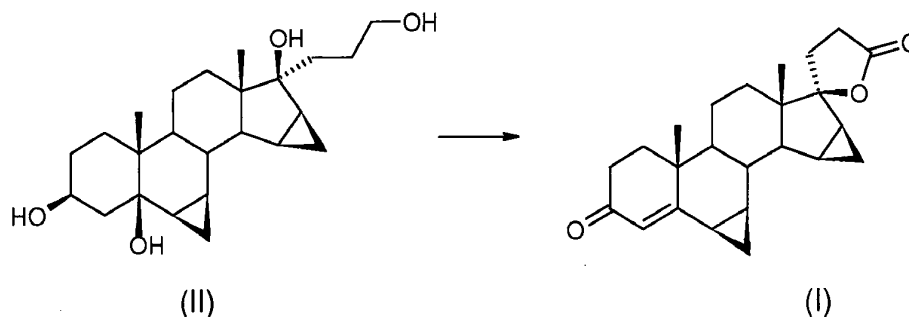
[0008] Por lo tanto, el propósito de la presente invención es proporcionar un proceso industrial que permita preparar drospirenona evitando el uso de reactivos peligrosos o el uso del que es en cualquier caso restringido por las reglas del sector, y minimizando las intervenciones de los operadores durante el mismo proceso.

50 **Sumario de la invención**

[0009] Este objeto se consigue con la presente invención, que se refiere a un proceso para la producción de drospirenona que comprende la oxidación del compuesto 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol de fórmula (II) con oxígeno gaseoso en un disolvente orgánico oxidable, en presencia de un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo y

55

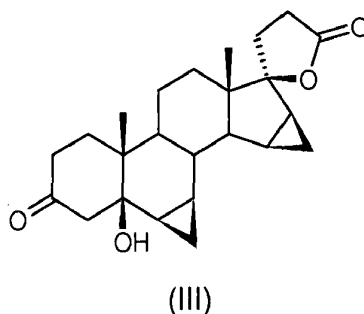
de hidroxilamina (en la forma de base libre), estando dicha oxidación seguida de la adición de un ácido prótico directamente en el mismo recipiente en el que ha tenido lugar la oxidación, para obtener la drospirenona de fórmula (I) (esquema de reacción 1):



5

[0010] La reacción del esquema mostrado anteriormente pasa a través de la formación del compuesto 6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -pregn-21,17-carbolactona (compuesto (III)), que tiene un hidroxilo en la posición 5 del esqueleto del esteroide:

10



después este compuesto se transforma en drospirenona a través de la deshidratación y posterior formación del doble enlace entre las posiciones 4 y 5 del mismo esqueleto; este compuesto intermedio se denomina comúnmente en el campo como 5-OH-drospirenona, y se forma mediante la oxidación del compuesto (II) en equilibrio con drospirenona, en el que después se convierte cuantitativamente mediante la adición del ácido prótico.

15

[0011] La conversión en drospirenona de la porción intermedia (II) presente en la mezcla de reacción no requiere separación o purificación de los otros componentes de la misma.

20

[0012] Las características y las ventajas del presente proceso se ilustran con detalle en la descripción siguiente.

Descripción detallada de la invención

[0013] El Solicitante ha desarrollado un proceso nuevo, extremadamente simple, que permite obtener drospirenona usando oxígeno como agente oxidante, en presencia de un sistema catalítico que consiste en un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o de uno de sus derivados e hidroxilamina, NH₂OH. El compuesto radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo se conoce en la técnica con la abreviatura TEMPO, que se usará en lo sucesivo en el presente documento.

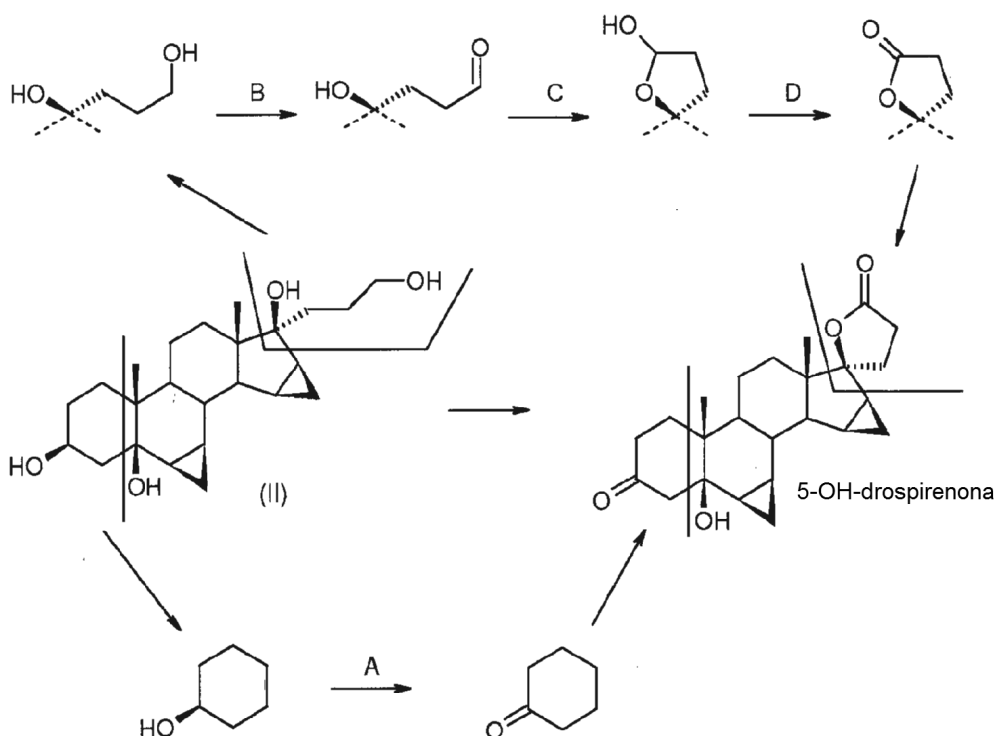
30

[0014] La oxidación de alcoholes con TEMPO, hidroxilamina y oxígeno se describió recientemente en el artículo "Hydroxylamine as a Source for Nitric Oxide in Metal-Free 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine N-Oxyl Radical (TEMPO) Catalyzed Aerobic Oxidation of Alcohols", S. Wertz y A. Studer, Adv. Synth. Catal. 2011, vol. 353, páginas 69-72.

[0015] Sin embargo, leyendo este artículo un experto de química de esteroides se habrá dirigido a no usar este sistema de oxidación en la reacción de la presente invención. De hecho, el artículo citado muestra que la oxidación en las condiciones estudiadas conduce a valores de rendimiento muy diferentes dependiendo del sustrato de partida; de acuerdo con este artículo, la oxidación de los alcoholes bencílicos primarios y secundarios (ejemplos 1-8) y alcoholes bencílicos primarios lineales (ejemplos 9-12) tiene lugar con rendimientos altos; viceversa, la oxidación a ciclohexanona de ciclohexanol (ejemplo 13), es decir un alcohol en el que el hidroxilo está en un carbono que es parte de una estructura cíclica (tal como en los esteroides) y relativamente impedido estéricamente, proporciona un rendimiento bajo del 21 % del producto recuperado, incluso con tiempos de reacción más largos.

40

[0016] Como se muestra en el esquema de reacción mostrado a continuación, se prevé tres oxidaciones de grupos alcohol (reacciones A, B y D) y una ciclación (reacción C):



5

[0017] La oxidación A es equivalente a la reacción del ejemplo 13 del artículo anteriormente mencionado, del 21 % de rendimiento; el ejemplo del artículo más similar a la oxidación B es el número 11, del 87 % de rendimiento; finalmente, incluso si en el artículo no existe un ejemplo relacionado con la oxidación de un lactol, como en la oxidación D dada anteriormente, esto es asimilable en la reacción A. Dado que el rendimiento global de una reacción se obtiene multiplicando los rendimientos de las etapas individuales, leyendo el artículo, la persona experta en el campo habría esperado solo un rendimiento muy pequeño igual a $0,21 \times 0,87 = 0,19$ para la combinación de reacciones A y B, que habrían caído adicionalmente a los valores esperados en torno al 5 % teniendo en consideración también, la reacción D. Además, se conoce que la reactividad de los grupos funcionales presentes en el esqueleto de esteroides es inferior con respecto a la de los mismos grupos funcionales en compuestos alifáticos, debido a la rigidez del esqueleto, que limita el grado de libertad de los grupos funcionales implicados. Por consiguiente, leyendo el artículo citado, la persona experta en el campo habría esperado para la oxidación del compuesto (II) a drospirenona, un rendimiento inferior del 5 %, concretamente, que el producto deseado se habría obtenido como una impureza y ciertamente no como un producto principal.

10

15

20

[0018] Además, leyendo el artículo, la persona experta del campo habría aprendido que la reacción es muy sensible al disolvente, y que la oxidación no tiene lugar en disolventes, tales como, α, α, α -trifluorotolueno, una mezcla de agua/acetonitrilo o una solución acuosa de tampón fosfato, y que por lo tanto la elección de un disolvente "equivocado" habría conducido a cero el rendimiento, ya esperado bajo, de la reacción global; los disolventes descritos como útiles en el artículo son cloruro de metileno y 1,2-dicloroetano (DCE), pero este último se conoce por ser cancerígeno. Los inventores han encontrado que en lugar de la reacción del compuesto (II) a drospirenona, en las condiciones de la presente invención, transcurre con rendimientos de alrededor del 50 %, adecuados por una aplicación industrial del proceso.

25

30

[0019] A diferencia de lo que se describe en la Patente Europea EP 1828222 B1, en la presente invención los reactivos se cargan en el recipiente de reacción en una adición individual, sin la necesidad de medidas adicionales en el curso de la reacción.

35

[0020] El sustrato de oxidación del presente proceso, concretamente, 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta, 7\beta, 15\beta, 16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta, 5, 17\beta$ -triol, puede obtenerse partiendo de productos comerciales por medio de procedimientos conocidos a cualquier persona experta en el campo. Preferentemente, este producto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas a) a f) de la patente EP 1828222 B1. 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta, 7\beta, 15\beta, 16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta, 5, 17\beta$ -triol también se denominará simplemente como "triol (II)" en la descripción siguiente y en los ejemplos.

[0021] El oxígeno gaseoso puede alimentarse en el recipiente de reacción como oxígeno puro, aire, o una mezcla sintética de oxígeno con un gas inerte (por ejemplo el denominado aire sintético, usado ampliamente en el campo médico).

5 **[0022]** Como se ha dicho previamente, como un primer componente del sistema catalítico, es posible usar el compuesto conocido como TEMPO o sus derivados; los derivados del TEMPO, de uso posible en el proceso de la presente invención, son, por ejemplo seleccionados entre el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.

10 **[0023]** Para los fines de la invención, cantidades molares útiles de TEMPO o el derivado del mismo están comprendidas entre 0,1 veces y 3 veces los moles del triol (II) para oxidarse (relación molar TEMPO/triol (II) comprende 0,1 y 3).

15 **[0024]** El segundo componente del sistema catalítico es hidroxilamina (NH₂OH) que, para los fines de la invención, se añade a la mezcla de reacción en una cantidad comprendida entre 0,2 veces y 6 veces los moles del triol (II) para oxidarse (relación molar NH₂OH/triol (II) comprende entre 0,2 y 6). La hidroxilamina se usa preferentemente en forma de una solución acuosa con una concentración que varía entre el 45 y el 55 %, más preferentemente el 50 %, por peso.

20 **[0025]** Como disolvente orgánico para la oxidación de reacción, puede usarse un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en éteres, tales como, metil *t*-butil éter y tetrahidrofurano, ésteres, tales como, acetato de etilo, hidrocarburos, por ejemplo tolueno, hidrocarburos halogenados, tales como, cloruro de metileno, acetona y mezclas de los mismos.

25 **[0026]** La reacción de oxidación puede realizarse a una temperatura entre 50 y 110 °C, y preferentemente entre 60 y 90 °C, durante un tiempo entre 2 y 20 horas, preferentemente entre 3 y 6 horas.

30 **[0027]** Las condiciones preferidas de la reacción de oxidación son: oxígeno puro como agente de oxidación, cloruro de metileno como disolvente orgánico, temperatura de 80 °C, uso de radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo en una relación molar a triol (II) comprendida entre 0,15 y 0,25 y de una solución acuosa de hidroxilamina (50 % por peso) en una relación molar NH₂OH/triol (II) comprendida entre 0,2 y 0,45, para una duración de 4 horas.

35 **[0028]** Al final de la reacción de oxidación, un ácido prótico se añade a la mezcla de reacción, puro o en solución en un disolvente orgánico; como alternativa, la solución orgánica en la que la reacción de oxidación tuvo lugar se destila hasta que se obtiene un residuo semisólido, que se disuelve de nuevo en un disolvente orgánico adecuado, y el ácido prótico se añade a la solución obtenida de esta manera. El ácido prótico se selecciona por ejemplo entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico concentrado, ácido clorhídrico diluido y ácido *p*-toluenosulfónico; preferentemente, el ácido prótico usado es ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado. El propósito de la adición del ácido prótico es transformar la parte del compuesto 5-OH-drospirenona formado en la reacción de oxidación, y en equilibrio con la drospirenona, en el compuesto final.

40 **[0029]** La drospirenona en bruto obtenida con el presente proceso puede purificarse por técnicas conocidas para las personas expertas en la materia y descritas en publicaciones y patentes.

45 **[0030]** La invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos, dados a modo de ilustración y no limitándose a la presente invención. Los reactivos usados en los ejemplos están comúnmente disponibles en el mercado y se usan sin necesidad de purificación previa. Todas las concentraciones se expresan como porcentajes por peso a menos que se indique otra cosa. En los ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas: DRSP = drospirenona;

50 5-OH-DRSP = 5-OH-drospirenona;
PTSA = ácido *p*-toluenosulfónico;
THF = tetrahidrofurano.

EJEMPLO 1

55 **[0031]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto (0,0128 mol) en 40 ml de tetrahidrofurano y 80 ml de cloruro de metileno.

60 **[0032]** Se añadieron 5,1 g de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (0,0773 mol) y 6 g de TEMPO (0,0385 mol), manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

65 **[0033]** El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro y se agitó a 80 °C durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC por lo que se detectó la desaparición del producto de partida y la formación de DRSP y 5-OH-DRSP como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros obtenidos por métodos obtenidos en el campo).

[0034] El residuo, obtenido por evaporación del disolvente, se recoge con 100 ml de cloruro de metileno.

5 [0035] La solución se lava con agua hasta pH > 6 (el pH de la fase acuosa del primer lavado es aproximadamente 4), después el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto obtenido de esta manera, después de la purificación por cromatografía (2,6 g), se revisó de nuevo por HPLC, que confirmó la presencia de DRSP y 5-OH-DRSP.

[0036] La relación de peso entre los dos, de 1,25/1 a favor de DRSP, se determinó sometiendo a cromatografía a una porción homogénea de la mezcla y pesando los dos productos aislados y secados a peso constante.

10 [0037] Además, una muestra de 100 mg de la mezcla se oxidó como se ha descrito en la patente EP 0 075 189, ejemplo H.

[0038] Una segunda muestra de 100 mg de la mezcla se trató, en THF, con PTSA.

15 [0039] Los productos obtenidos por las dos reacciones se identificaron, por medio de HPLC, como DRSP.

EJEMPLO 2

20 [0040] Se cargaron 5 g de triol (II) en bruto (0,0128 mol) en un reactor de 250 ml para reacciones de presión, en 40 ml de THF y 80 ml de cloruro de metileno.

25 [0041] Se añadieron 253,44 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina (0,00384 mol) y 400 mg de TEMPO (0,00256 mol), manteniendo la temperatura a 20/25 °C. El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro, después se calentó a 80 °C durante 4 horas. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC, que reveló la desaparición del producto de partida y la formación de DRSP y 5-OH-DRSP como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros).

30 [0042] La solución de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 20 horas, después 20 ml de dicha solución se concentraron en seco obteniendo un residuo de 850 mg, que se probó de nuevo en TLC, confirmó la presencia de DRSP y 5-OH-DRSP.

EJEMPLO 3

35 [0043] En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto en 40 ml de THF y 80 ml de cloruro de metileno.

[0044] Se añadieron 250 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

40 [0045] El sistema se llevó a 1200 kPa con oxígeno puro, después se calentó a 80 °C durante 4 horas.

45 [0046] El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la desaparición del producto de partida y la formación de DRSP y 5-OH-DRSP como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros).

[0047] La solución orgánica (120 ml) se añadió con 300 mg de PTSA (pH ≈ 1) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche.

50 [0048] La solución se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 5 g del residuo en bruto que, controlada en HPLC, pareció que era DRSP con una pureza del 68,3 %.

EJEMPLO 4

55 [0049] En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto en 40 ml de THF y 80 ml de cloruro de metileno.

[0050] Se añadieron 250 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

60 [0051] El sistema se llevó a 300 kPa con oxígeno puro, después se calentó a 80 °C durante 4 horas.

65 [0052] El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la presencia del producto de partida (triol (II)) y la formación de 5-OH-DRSP y DRSP (comparación con muestras de los compuestos puros).

EJEMPLO 5

5 **[0053]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto en 120 ml de cloruro de metileno.

[0054] Se añadieron 250 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

10 **[0055]** El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro, después se calentó a 80 °C durante 4 horas.

[0056] El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la desaparición del producto de partida y la formación de 5-OH-DRSP (frecuente) y DRSP como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros).

EJEMPLO 6

15 **[0057]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto en 240 ml de cloruro de metileno.

20 **[0058]** Se añadieron 250 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

[0059] El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro y se calentó a 80 °C durante 4 horas.

25 **[0060]** El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la desaparición casi total del producto de partida y la formación de 5-OH-DRSP (frecuente) y DRSP como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros).

EJEMPLO 7

30 **[0061]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 10 g de triol (II) (previamente se purificó por filtración caliente de acetonitrilo) en 240 ml de cloruro de metileno.

35 **[0062]** Se añadieron 500 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 800 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

[0063] El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro y después se calentó a 80 °C durante 4 horas.

40 **[0064]** El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la formación de DRSP y 5-OH-DRSP (frecuente) como productos principales (comparación con muestras de los compuestos puros).

[0065] La solución orgánica (240 ml) se dividió en tres porciones de 80 ml (A, B, C). A la porción A se le añadieron 400 mg de PTSA y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas.

45 **[0066]** La porción B se lavó con agua hasta que se obtuvo un pH neutro, se secó, y se acidificó (200 mg de PTSA) y se agitó durante 20 horas (a temperatura ambiente).

[0067] La porción C se lavó con agua hasta que se obtuvo un pH neutro y se secó (sulfato sódico).

50 **[0068]** El disolvente se evaporó y el residuo se recogió con 80 ml de THF y con 200 mg de PTSA.

[0069] La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 horas.

55 **[0070]** El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió con 80 ml de cloruro de metileno.

[0071] Las tres soluciones de metileno se lavaron con agua hasta que se obtuvo un pH neutro, se secaron (sulfato sódico) y se evaporaron a P reducida.

60 **[0072]** Se obtuvieron 3,2 g de producto de la porción A, 3,2 g de producto de la porción B y 3,1 g de producto de la porción C, respectivamente, que se controlaron todos mediante HPLC.

[0073] Las cromatogramas confirmaron la ausencia del intermedio 5-OH-DRSP en las muestras DRSP.

65 **[0074]** Una porción de 2,8 g de la muestra C se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (gradiente heptano-acetato de etilo) y se cristalizó mediante acetona-éter de isopropilo, obteniendo 1,45 g de DRSP por HPLC con pureza mayor del 98 % (detector UV a 245 nm).

EJEMPLO 8

5 **[0075]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto, en 120 ml de cloruro de metileno.

[0076] Se añadieron 254 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

10 **[0077]** El sistema se llevó a 600 kPa con oxígeno puro y se agitó a 80 °C durante 4 horas.

[0078] La solución orgánica se lavó con agua (dos lavados de 60 ml), la fase orgánica se filtró con sulfato sódico y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniendo 4,4 g del producto en bruto.

15 **[0079]** Una porción del producto en bruto (1 g) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con la mezcla de isómeros de acetato de etilo-heptano (gradiente del 5 % al 50 % de acetato de etilo) obteniendo 520 mg de producto en el que la relación DRSP/5-OH-DRSP es 0,24 (relación obtenida por títulos de HPLC).

EJEMPLO 9

20 **[0080]** En un reactor de 250 ml para reacciones a presión, se cargaron 5 g de triol (II) en bruto, en 120 ml de cloruro de metileno.

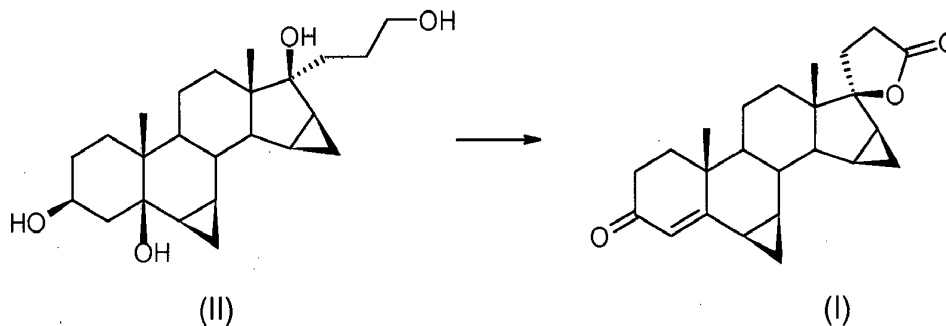
25 **[0081]** Se añadieron 253,44 mg de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina y 400 mg de TEMPO, manteniendo la temperatura a 20/25 °C.

[0082] El sistema se llevó a 1000 kPa con aire y después se calentó a 80 °C durante 5 horas.

30 **[0083]** El progreso de la reacción se monitorizó por medio de TLC, mediante el que se observó la desaparición del producto de partida y la formación de 5-OH-DRSP (producto principal) y una proporción minoritaria de DRSP (comparación con muestras de los compuestos puros).

REIVINDICACIONES

1. El proceso para la preparación de drospirenona, que comprende la oxidación de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol de fórmula (II) con un agente de oxidación en un disolvente orgánico en presencia de un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o de un derivado del mismo y de hidroxilamina, estando dicha oxidación seguida de la adición de un ácido prótico, directamente en el recipiente en el que se produce la oxidación, para completar la formación de drospirenona de fórmula (I)



- 10 **caracterizado por que** dicho agente de oxidación se elige entre el grupo que consiste en oxígeno, mezclas de gas inerte y oxígeno, y aire.
- 15 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho oxidante es oxígeno puro.
3. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que dicho derivado del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo radical se elige entre el grupo que consiste en radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical 4-(benzofloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, radical 4-acetamido- 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.
- 20 4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho disolvente orgánico se elige entre el grupo que consiste en acetona, tolueno, metil *tert*-butil éter, acetato de etilo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano y mezclas de los mismos.
- 25 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha oxidación se realiza a una temperatura de entre 50 y 110 °C.
- 30 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha oxidación se realiza a una temperatura de entre 60 y 90 °C.
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente orgánico es cloruro de metileno.
- 35 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la mezcla de disolventes es tetrahidrofurano-cloruro de metileno.
9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la hidroxilamina se usa en forma de una solución acuosa que contiene el 45-55 % por peso de hidroxilamina.
- 40 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el gas antes de calentarse se carga a una presión de entre 300 kPa y 1200 kPa.
- 45 11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación molar entre el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y/o derivados del mismo y el 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol para oxidarse se comprime entre 0,1 y 3.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicha relación molar se comprende entre 0,15 y 0,25.
- 50 13. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la relación molar entre hidroxilamina y la 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol para oxidarse se comprende entre 0,2 y 6.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicha relación molar se comprende entre 0,2 y 0,45.

15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, antes de la adición del ácido, tanto drospirenona y 5-OH-drospirenona ya están presentes en cantidades tales que el componente minoritario es al menos el 20 % del otro componente.