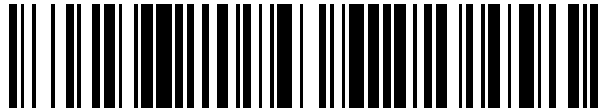


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 735**

51 Int. Cl.:

**C07J 53/00**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2006 E 06762786 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016 EP 1910403**

54 Título: **Procedimiento de producción de 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas por la oxidación libre de metal de 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostano**

30 Prioridad:

**21.07.2005 EP 05090214**  
**21.07.2005 US 185984**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.09.2016**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**  
**(100.0%)**  
**Müllerstrasse 178**  
**13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**SEILZ, CARSTEN y**  
**SEBA, HARTMUT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 581 735 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).

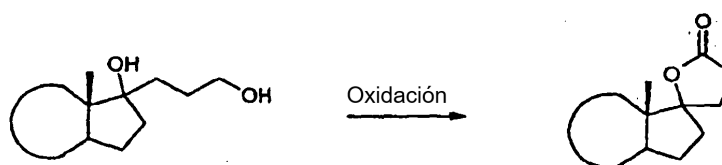
## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de producción de 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas por la oxidación libre de metal de 17-(3-hidroxi-propil)-3,17-dihidroxiandrostano

5 La presente invención se refiere a procedimientos para la producción de 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas, en particular a procedimientos para la producción de 3-oxo-17 $\alpha$ -pregnan-21,17-carbolactonas.

10 Los ejemplos de esteroide-21,17-carbolactonas farmacológicamente activas son eplerevona (9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -epoxi-7 $\alpha$ -metoxicarbonil-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona), drospirenona (6 $\beta$ ,7 $\beta$ ;15 $\beta$ ,16 $\beta$ -dimetilen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona), espironolactona (7 $\alpha$ -acilitio-3-oxo-17 $\alpha$ -preg-4-en-21,17-carbolactona), canrenona (3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona) y prorrenona (6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metilen-3-oxo-17 $\alpha$ -pregna-4,6-dien-21,17-carbolactona).

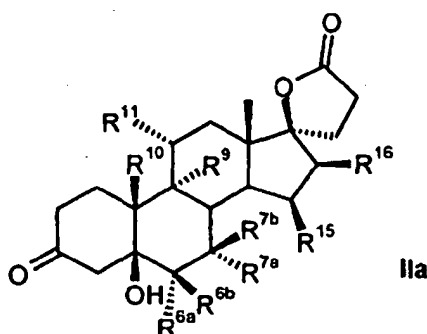
La elaboración de la esteroide-21,17-espirolactona puede llevarse a cabo por oxidación del 17-hidroxi-17-(3-hidroxi-propil)esteroide correspondiente



15 con agentes de oxidación apropiados tales como ácido crómico (Sam y col. J. Med. Chem. 1995, 38, 4518-4528), clorocromato de piridinio (documento EP075189), dicromato de piridinio (Bittler y col; Angew. Chem. [Applied Chem.] 1982, 94, 718-719; Nickisch y col. Liebigs Ann. Chem. 1988, 579-584) o bromato de potasio en presencia de un catalizador de rutenio (documento EP 918791). La formación claramente pronunciada de subproductos por un número de reacciones secundarias es desventajosa en el procedimiento de oxidación de la técnica anterior con derivados de cromo (VI), por lo que se dificulta el aislamiento del producto puro y se reduce el rendimiento. El perfil de subproductos se mejora concretamente por la oxidación catalizada con rutenio (documento EP 918791) y de esta manera aumenta también el rendimiento. El uso de metales de transición en la producción de principios activos farmacéuticos, sin embargo, se asocia generalmente al inconveniente de que la retirada de las trazas de metales pesados ya se une con un coste elevado. Además, se acumulan grandes cantidades de desechos que contienen metales pesados en la producción, y dichos desechos solo pueden retirarse de manera intensiva y costosa.

25 El objeto de la presente invención consiste en hacer disponible un procedimiento alternativo para la producción de 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas a partir de los correspondientes 17-(3-hidroxi-propil)-3,17-dihidroxi-androstano que hace posible producir los compuestos diana con un rendimiento y una pureza más altos.

El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 es adecuado especialmente para la producción de 3-oxo-17 $\alpha$ -pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula IIa

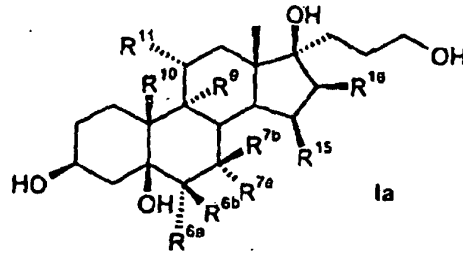


30

en la cual los sustituyentes R tienen el siguiente significado:

- 35  $R^{6a}$  es hidrógeno o junto con  $R^{7a}$  un grupo  $-CH_2$ ;  
 $R^{6b}$  es hidrógeno, junto con  $R^{7b}$  un grupo  $-CH_2$  o un doble enlace;  
 $R^{7a}$  es hidrógeno, alcoxicarbonilo  $C_1-C_4$  o tioacilo  $C_1-C_4$ ;  
 $R^{7b}$  es hidrógeno o junto con  $R^{6b}$  un grupo  $-CH_2$ ;  
 $R^9$  es hidrógeno, junto con  $R^{11}$  un doble enlace o junto con  $R^{11}$  un grupo epoxi  $-O-$ ;  
 $R^{10}$  es hidrógeno o metilo;  
 $R^{11}$  es hidrógeno, junto con  $R^9$  un doble enlace o junto con  $R^9$  un grupo epoxi  $-O-$ ;  
 $R^{15}$  es hidrógeno, junto con  $R^{16}$  un grupo  $-CH_2$  o un doble enlace;  
40  $R^{16}$  es hidrógeno, junto con  $R^{15}$  un grupo  $-CH_2$  o un doble enlace,

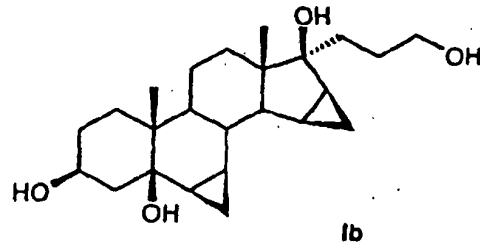
por lo cual como materiales de partida, se usan los 17-(3-hidroxiopropil)-3,17-dihidroxiandrostanos de fórmula general Ia



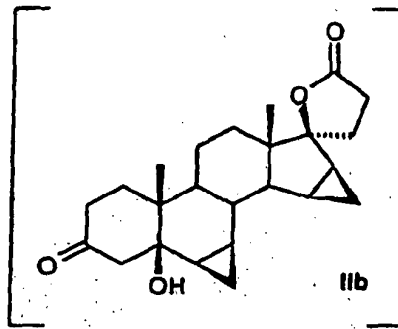
5 El procedimiento de acuerdo con la presente invención para la producción de compuestos de fórmulas IIa en los cuales

- R<sup>6a</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>11</sup> son hidrógeno;
- R<sup>6b</sup> y R<sup>7b</sup> juntos son un grupo -CH<sub>2</sub>;
- R<sup>10</sup> es metilo;
- R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> juntos son un grupo -CH<sub>2</sub>;

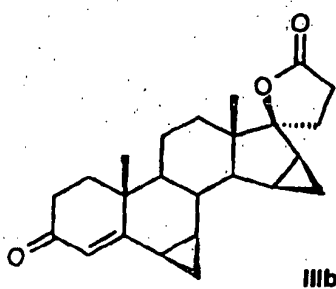
10 de esta manera los compuestos IIb, por lo cual el compuesto de fórmula Ib se usa como material de partida son especialmente adecuados.



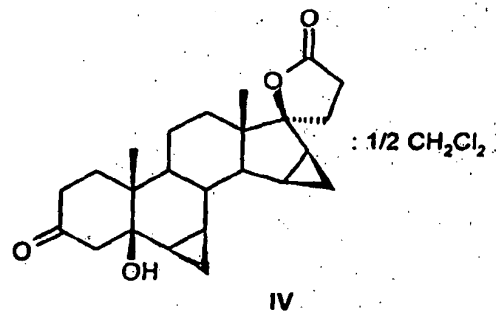
oxidación



tratamiento a pH > 5  
diclorometano



ácido



Las oxidaciones libres de metales de los alcoholes en los aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, lactoles y lactonas correspondientes se denominan colectivamente en el artículo de revisión de W. Adam y col., Chem. Rev. 2001, 101, 3499-3548. Las oxidaciones libres de metales en presencia de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (TEMPO) se describen por van Bekkum y col. Synthesis 1996, 1153-1174.

- 5 Los alcoholes primarios pueden oxidarse en aldehídos con bromito de sodio ( $\text{NaBrO}_2$ ) o hipoclorito de calcio  $[\text{Ca}(\text{OCl})_2]$  en presencia de derivados de TEMPO [S. Torii y col. J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466]. También puede usarse hipoclorito de sodio ( $\text{NaOCl}$ ) como un agente de oxidación (Org. Synth. 69, 212).

- 10 La oxidación de alcoholes secundarios a cetonas y en particular la oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos (o con dioles adecuados a lactonas) requiere un co-catalizador (P.L. Anelli y col., J. Org. Chem. 1987, 52, 2559-2562). Como un co-catalizador, se usa un bromuro (generalmente  $\text{KBr}$  o  $\text{NaBr}$ ). La adición de iones bromuro puede ser útil incluso en la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos (P.L. Anelli y col., J. Org. Chem. 1987, 52, 2559-2562).

- 15 El peligro de la formación de subproductos que contienen bromo en condiciones oxidativas es desventajoso en el uso de bromuros como co-catalizadores. Este procedimiento de oxidación es particularmente apropiado para la oxidación de alcoholes primarios a los aldehídos correspondientes.

Sin adición de bromuro, la oxidación catalizada por TEMPO de alcoholes secundarios a las cetonas correspondientes requiere excesos mayores del hipoclorito [3-4 equivalentes molares de  $\text{Ca}(\text{OCl})_2$ , por lo tanto 6-8 equivalentes molares de  $\text{OCl}^-$ ; (S. Torii y col. J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466)].

- 20 La lactonización oxidativa de los 1,4-dioles transcurre en muchas etapas a través del aldehído, que forma en primer lugar lactol en una fase intermedia; el grupo hidroxilo casi-secundario de dicho lactol después debe oxidarse adicionalmente. La lactonización oxidativa de los 1,4-dioles requiere condiciones todavía más duras (al menos cantidades equimolares del derivado de TEMPO (J.M. Bobbitt y col. J. Org. Chem. 1991, 56, 6110-6114) u otros agentes oxidantes en asociación con cantidades aumentadas del catalizador TEMPO (J. Einhorn, J. Org. Chem. 1996, 61, 7452-7454; en presencia de una adición de bromuro: S.D. Rychnovsky, J. Org. Chem. 1999, 64, 310-312, en presencia de iones bromuro producidos *in situ* a partir del agente oxidante bromito de sodio: F. Torii, J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466). En vista de la técnica anterior, fue por lo tanto sorprendente que la lactonización oxidativa en el anillo D y la oxidación del grupo 3-hidroxilo secundario de los 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostano de fórmula general I (en total tres etapas de oxidación) puede realizarse con éxito simultáneamente en condiciones moderadas en presencia de cantidades catalíticas de derivados de TEMPO.
- 30 Además, fue sorprendente que el procedimiento de acuerdo con la presente invención pueda realizarse con solo 1,0 a 2,0 equivalentes de hipoclorito por etapa de oxidación, por lo tanto en total de 3,0 a 6,0 equivalentes molares de hipoclorito bastan sin las adiciones de bromuro co-catalítico.

- 35 El procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza con un total de al menos 3 equivalentes molares de hipoclorito alcalino, hipoclorito orgánico o al menos 2 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérrico como agente oxidante; preferentemente con 3-6 equivalentes molares de hipoclorito alcalino o 2-3 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérrico, en especial preferentemente 3-4 equivalentes molares de hipoclorito alcalino.

La concentración de la solución acuosa de hipoclorito durante la oxidación se ajusta preferentemente de tal manera que sea de 0,8 a 1,1 moles de hipoclorito/kg.

- 40 Se usan preferentemente como agentes oxidantes hipoclorito de sodio, hipoclorito de potasio, hipoclorito de calcio o hipoclorito de terc-butilo.

Los derivados de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (derivados TEMPO) se usan en cantidades catalíticas, por lo cual la cantidad es preferentemente un 1-5 % en moles, en especial preferentemente un 1-1,5 % en moles.

- 45 Los derivados adecuados de TEMPO son, entre otros, el 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (TEMPO), el 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (4-MeO-TEMPO) así como el 4-benciloxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido (4-BnO-TEMPO). Se usa TEMPO preferentemente de acuerdo con la presente invención, en especial preferentemente en una cantidad de 1-5 % en moles, muy en especial preferentemente 1-1,5 % en moles.

La oxidación se lleva a cabo en una mezcla bifásica disolvente-agua, por lo cual el disolvente se selecciona de tal modo que puedan disolverse bien en el mismo tanto el derivado de TEMPO como los compuestos de fórmula I.

- 50 La reacción se realiza en un sistema bifásico. El procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza preferentemente en una mezcla diclorometano-agua.

La oxidación se realiza de acuerdo con la presente invención a una temperatura de 0 a 20 °C, preferentemente a 10-20 °C.

Durante la oxidación, el pH de la solución de reacción debe ser al menos 8,0; preferentemente de 8,5 a 10,0; en especial preferentemente de 9,0 a 9,5.

El pH puede ajustarse convenientemente con un ácido de Brönsted adecuado, tales como ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético) o ácidos inorgánicos (HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), o sales ácidas de ácidos multivalentes (bicarbonatos, hidrogenosulfatos, hidrogenofosfatos, etc.). Preferentemente se usan bicarbonatos alcalinos, en especial preferentemente bicarbonato de potasio.

- 5 La reacción de oxidación se interrumpe por adición de un agente reductor para inactivar el exceso del reactivo hipoclorito. Para este fin, es adecuado cualquier agente reductor con un potencial redox correspondiente que se conozca por un experto en la materia. Se usa preferentemente una solución acuosa de hidrogenosulfito alcalino de acuerdo con la presente invención. En especial preferentemente se usa hidrogenosulfito de sodio o de potasio (NaHSO<sub>3</sub> o KHSO<sub>3</sub>) o la solución acuosa de disulfito de sodio o potasio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> o K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>).
- 10 Si, en la mezcla de reacción, se inactiva el exceso de reactivo hipoclorito a pH < 5 por lo tanto sin adición de una base o de un tampón básico, o en presencia de una adición ácida adicional, las 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula II (si R<sup>5</sup> = OH) de esta manera eliminan agua e igualmente se forman en la mezcla de reacción las 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas de fórmula III. La finalización de la reacción de oxidación a un pH de menos de 5 hace posible la producción de los compuestos de fórmula III en un procedimiento de un solo reactor.
- 15 Si, en la mezcla de reacción, se inactiva el exceso de reactivo hipoclorito por adición de una base o de un tampón básico a pH > 5, pueden aislarse las 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula II. La finalización de la reacción de oxidación a un pH de más de 5 hace posible la producción específica de compuestos de fórmula II.

Ya que en el caso de R<sup>5</sup> = OH la solubilidad de los compuestos de fórmula II en comparación con los compuestos de fórmula III en disolventes orgánicos es menor, el aislamiento específico de los compuestos de fórmula II como un intermedio en la ruta de los compuestos de fórmula III ofrece la ventaja especial de la posibilidad de una purificación más eficaz (por ejemplo, por cristalización). Los intermedios purificados pueden hacerse reaccionar de acuerdo con los procedimientos que se conocen en la bibliografía con un ácido adecuado (tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido para-toluensulfónico, etc.) para formar compuestos de fórmula III (documento EP 0918791).

20

Para ajustar el pH, puede usarse cualquier base inorgánica u orgánica adecuada o cualquier tampón adecuado o cualquier sistema tampón adecuado. La base o el tampón se añaden preferentemente mezclados o paralelamente a la mezcla de reacción con el agente reductor.

25

De acuerdo con la presente invención, se usa preferentemente fosfato de sodio (Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) como un tampón básico.

Los 17-(3-hidroxiopropil)-3,17-dihidroxiandrostano de fórmula general I pueden obtenerse, por ejemplo, partiendo de los 3-hidroxi-17-cetoandrostano correspondientemente sustituidos por la adición de alcohol propargílico en C-17 y la posterior hidrogenación del triple enlace (documento EP 918791, documento EP 51143, documento DE 3026783) o como se describe por N.W. Atwater en J. Org. Chem. 1961, 26, 3077 y en el documento US 4.069.219 o en los documentos citados en dichos lugares.

30

Los 3-hidroxi-17-cetoandrostano correspondientes pueden producirse a su vez a partir de la 3-hidroxiandrost-5-en-17-ona correspondientemente sustituida (documento EP 51143, documento DE 3.026.783). Otro aspecto adicional de la presente invención es el hemisolvato IV de diclorometano difícilmente soluble que se forma, por sorprendente que parezca, a partir del compuesto IIb cuando el procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza en diclorometano y se elabora, básico, a pH > 5. Durante la oxidación, este producto difícilmente soluble precipita y de esta manera se evaden la influencia del agente oxidante y por lo tanto posibles reacciones adicionales, que pueden dar como resultado la formación de productos secundarios.

35

El hemisolvato IV de diclorometano se distingue por un punto de fusión estricto y constante, que es 121 °C, mientras que el compuesto IIb funde a 188 °C. Las mediciones por DSC (calorimetría diferencial de barrido) han mostrado que el compuesto IV es estable hasta el punto de fusión.

40

Una vez se completa la reacción, se completa la precipitación del compuesto IV a partir de la solución de reacción añadiendo un disolvente apolar, preferentemente un éter, en especial preferentemente diisopropiléter. Los productos de oxidación y eliminación apolares que se producen con la oxidación se mantienen en gran medida disueltos en la mezcla éter-diclorometano, lo que hace posible un aislamiento extremadamente ligero del compuesto IV con una alta pureza.

45

De esta manera, se obtiene el compuesto IV con un rendimiento del 82 %. El producto obtenido de esta manera no contiene más de 6 % en peso de contaminantes esteroideos y puede transformarse fácilmente sin purificación adicional de acuerdo con procedimientos conocidos con un ácido adecuado para formar drospirenona IIIb (documento EP 918791). La variante de síntesis que atraviesa el compuesto IV aislado ofrece la ventaja adicional de un rendimiento total considerablemente mayor en IIIb por una purificación más sencilla y más eficaz en la fase final. El rendimiento total en IIIb es del 77 %, alrededor de un 7% mayor que de acuerdo con el procedimiento de oxidación catalizado por Ru y la posterior eliminación de agua e incluso alrededor de un 21 % mayor que de acuerdo con el procedimiento de un solo reactor de acuerdo con el documento EP 075189 (Tab. 1).

50

55

Tab. 1: Comparación de los rendimientos del procedimiento de acuerdo con la presente invención en comparación con el procedimiento de la técnica anterior

Procedimiento	Rendimiento (% de la teoría)		
	Ib → IIb	IIb → IIIb	Total (Ia → IIIb)
Procedimiento de acuerdo con la invención	82 (en forma de IV)	94	77
Oxidación catalizada por Ru de acuerdo con el documento EP 918791	75	94	70
Oxidación con CrO <sub>3</sub> de acuerdo con el documento EP 075189*	No aislado	No aislado	56

\* Véase la Tabla en la p. 7 del documento EP 918791

La presente invención se explica con más detalle a base de los ejemplos a continuación, sin limitarse a los mismos.

## 5 Procedimiento de producción

### Procedimiento 1 de tratamiento general (PTG1): Síntesis de Compuestos de Fórmula II

76,9 mmol de un compuesto de fórmula I se disuelven o se suspenden en 135 ml de diclorometano. En primer lugar, 0,15 g (1 mmol) de TEMPO se añaden a la mezcla a 15 °C. Se lleva a cabo a adición de una solución que consiste en 134 g de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 15,25 % (230,7 mmol) y 8,20 g (82 mmol) de bicarbonato de potasio en 114 ml de agua, por lo que se ajusta un pH de 9,1. Una vez se completa la reacción, se inactiva el exceso de agente oxidante a 15 °C añadiendo una solución acuosa que consiste en 12,5 g (76,5 mmol) de fosfato de sodio y 10,6 g (55,8 mmol) de disulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) y 121 ml de agua.

El producto de fórmula II se aísla de la fase orgánica precipitándose a partir de la solución de reacción añadiendo 240 ml de éter de diisopropilo, continuando agitándose durante 3 h a 25 °C, filtrándose y secándose. Como una alternativa, el producto que ya ha precipitado parcialmente durante la reacción dependiendo de la solubilidad en diclorometano puede disolverse de nuevo añadiendo diclorometano y la fase orgánica se separa y se redestila en éter de diisopropilo. El producto que se precipita en este caso se filtra con 300 ml de agua, se lava y se seca.

**Ejemplo 1** Hemisolvato de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregnan-5β-ol-21,17-carbolactona-diclorometano (IV):

De acuerdo con el PTG1, se hacen reaccionar 30 g (0,0769 mol) de 17α-(3-hidroxiopropil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-androstan-3β,5β,17β-triol.

Durante la reacción, el producto 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregnan-5β-ol-21,17-carbolactona se acumula en forma de su hemisolvato de diclorometano. Después de que el agente oxidante en exceso se destruya y después del tratamiento de acuerdo con el PTG1, se aíslan 27 g de hemisolvato de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregnan-5β-ol-21,17-carbolactona-diclorometano (0,0630 mol) = 82 % de la teoría.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -61° (c = 1,0; CHCl<sub>3</sub>); punto de fusión = 121 °C;  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 0,52 (q J= 5,5 Hz, 1H, 21α-H [del puente metileno 15,16]), 0,68-0,78 (m, 2H, 20-H [del puente metileno 6,7]), 0,89-0,97 (m, 1 H, 6-H), 0,93 (s, 3H, 19-H), 0,99 (s, 3H, 18-H), 1,19-1,52 (m, 7H), 1,54-1,85 (m, 6H), 1,92 (dd J= 3,8 y 11,8 Hz, 1H, 14-H), 2,06-2,16 (m, 1H, 22-H), 2,17-2,27 (m, 1H, 2α-H), 2,32-2,69 (m, 5H), 2,96 (d J= 15,6 Hz, 1H, 4α-H), 5,30 (s, 1H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,97 (CH<sub>2</sub>, C-21), 11,63 (CH<sub>2</sub>, C-20), 16,74 (CH, C-15), 16,79 (CH, C-7), 17,29 (CH<sub>3</sub>, C-19), 19,83 (CH<sub>3</sub>, C-18), 21,75 (CH<sub>2</sub>, C-11), 24,31 (CH, C-16), 24,76 (CH, C-6), 29,35 (CH<sub>2</sub>, C-23), 30,70 (CH<sub>2</sub>, C-22), 33,96 (CH, C-8), 34,47 (CH<sub>2</sub>, C-1), 36,26 (CH<sub>2</sub>, C-2), 37,31 (CH<sub>2</sub>, C-12), 40,25 (C, C-10), 41,81 (C, C-13), 47,59 (CH, C-9), 52,18 (CH, C-14), 53,44 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 53,48 (CH<sub>2</sub>, C-4), 75,57 (C, C-5), 96,24 (C, C-17), 176,63 (C, C-24), 210,56 (C, C-3).

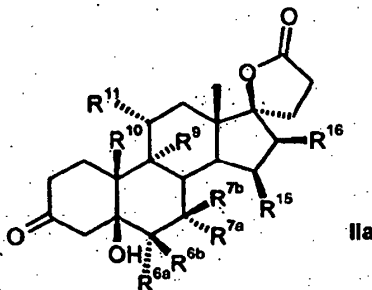
EM (EI, 70 eV) m/e = 384 (M<sup>+</sup>); m/e = 366 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O); m/e = 314 (M<sup>+</sup>-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O); m/e = 111 (C<sub>7</sub>C<sub>11</sub>O<sup>+</sup>); m/e = 91 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sup>+</sup>); m/e = 55 (C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>); m/e = 43 (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>).

IR: δ = 3483 cm<sup>-1</sup> (OH); δ = 1757 cm<sup>-1</sup> (C=O, lactona); δ = 1708 cm<sup>-1</sup> (C=O); δ = 1200 cm<sup>-1</sup> (O-C=O); δ = 1011 cm<sup>-1</sup> (C-O).

40

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de producción de 3-oxo-17 $\alpha$ -pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula IIa

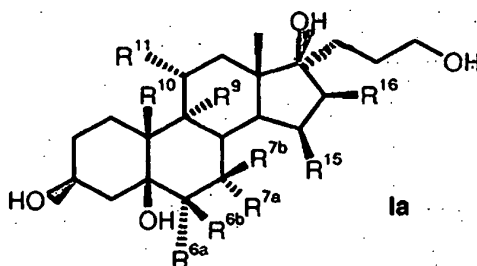


en la que los sustituyentes R tienen el siguiente significado:

- 5 R<sup>6a</sup> es hidrógeno o, junto con R<sup>7a</sup>, un grupo -CH<sub>2</sub>;
- R<sup>6b</sup> es hidrógeno, junto con R<sup>7b</sup>, un grupo -CH<sub>2</sub>; o un doble enlace;
- R<sup>7a</sup> es hidrógeno, alcóxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o tioacilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>7b</sup> es hidrógeno o, junto con R<sup>6b</sup>, un grupo -CH<sub>2</sub>;
- 10 R<sup>9</sup> es hidrógeno, junto con R<sup>11</sup> un doble enlace o junto con R<sup>11</sup> un grupo epoxi -O-;
- R<sup>10</sup> es hidrógeno o metilo;
- R<sup>11</sup> es hidrógeno, junto con R<sup>9</sup> un doble enlace o junto con R<sup>9</sup> un grupo epoxi -O-;
- R<sup>15</sup> es hidrógeno, junto con R<sup>16</sup> un grupo -CH<sub>2</sub> o un doble enlace;
- R<sup>16</sup> es hidrógeno, junto con R<sup>15</sup> un grupo -CH<sub>2</sub> o un doble enlace,

que comprende:

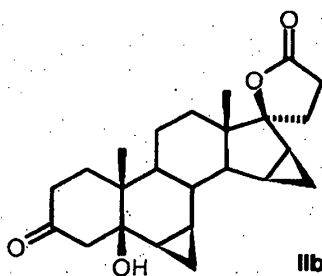
- 15 a) la reacción de los compuestos de fórmula Ia



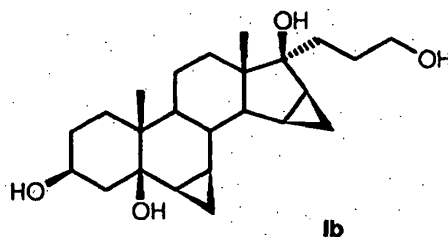
en la que

- 20 R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> tienen el mismo significado que en la fórmula IIa,
- con al menos 3 equivalentes molares de hipoclorito alcalino, de hipoclorito orgánico o al menos 2 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérrico como agente oxidante en presencia de cantidades catalíticas de un derivado de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina a un pH de al menos 8,0, en una mezcla bifásica disolvente-agua, por medio de lo cual el disolvente se selecciona de tal manera que tanto el derivado TEMPO como los compuestos de fórmula Ia puedan disolverse bien en el mismo, para formar el compuesto de fórmula IIa; y
- b) el aislamiento del compuesto de fórmula IIa.

- 25 2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción del compuesto de fórmula IIb,

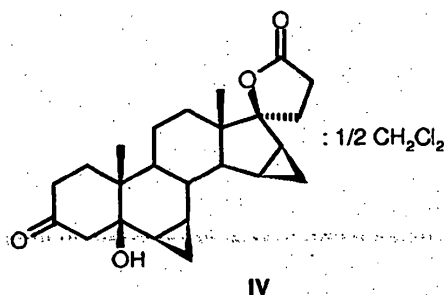


en el que el compuesto de fórmula Ib



se usa como un material de partida.

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2 para la producción del compuesto de fórmula IV:



- 5 en el que se usa diclorometano como disolvente y se trabaja a  $\text{pH} > 5$  básico, y en el que el compuesto de fórmula IV se aísla por precipitación.
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un 1-5 % en moles del derivado de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
- 10 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un 1-1,5 % en moles de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usan 2-3 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérreo.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usan 3-6 equivalentes molares de hipoclorito alcalino.
- 15 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usan 3-4 equivalentes molares de hipoclorito de sodio.
9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH de la solución de reacción está entre 8,5 y 10,0.
- 20 10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH de la solución de reacción se ajusta con bicarbonato de potasio.
11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción es de 0 a 15 °C.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula IIa o IIb se aísla por precipitación por medio de adición de isopropiléter.
- 25 13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de que la reacción de oxidación se ha completado, se añade a la mezcla de reacción un agente reductor para inactivar el reactivo hipoclorito en exceso.
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el agente reductor se añade con la adición de una base o de un tampón básico a un pH de más de 5.
- 30 15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que se usa una solución acuosa de hidrogenosulfito alcalino como un agente reductor.
16. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que como agente un reductor, se usa hidrogenosulfito de sodio o hidrogenosulfito de potasio en forma de la solución acuosa de disulfito de sodio o disulfito de potasio.



17. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que se usa fosfato de sodio ( $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ) como una base o un tampón básico.