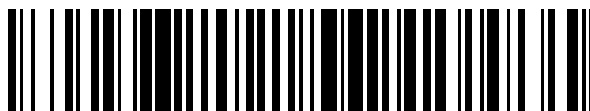


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 823**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2005 E 09159293 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2108652**

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

30 Prioridad:

06.12.2004 IT MI20042338

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

22.02.2017

73 Titular/es:

**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
VIA ABBONDIO SANGIORGIO 12
20145 MILANO, IT**

72 Inventor/es:

**COSTANTINO, FRANCESCA;
LENNA, ROBERTO y
PIURI, SILVIA**

74 Agente/Representante:

ÁLVAREZ LÓPEZ, Sonia

ES 2 602 823 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

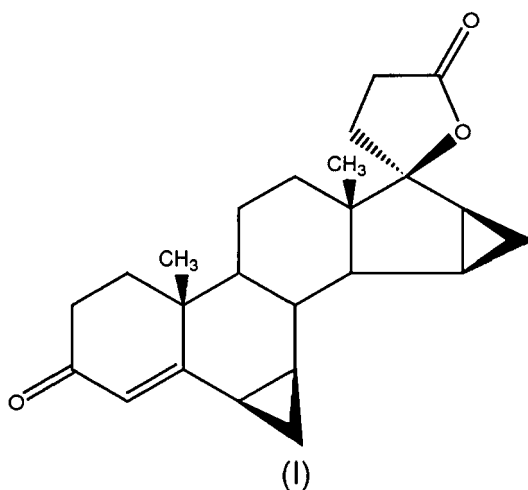
Proceso para la preparación de drospirenona

5 Campo de la invención

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

10 Estado de la técnica

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



15

Esta es un esteroide sintético con actividad progesterónica, antiminerlocorticoide y antiandrogénica; en virtud de estas características, la drospirenona se ha usado largamente para preparar composiciones farmacéuticas con acción anticonceptiva para su administración oral.

20

En la literatura se conocen muchos procesos para la preparación de drospirenona, por ejemplo, el proceso descrito en la patente Europa N.º 0 075 189, a partir de 3 β ,7 α ,15 α -trihidroxi-5-androsten-17-ona pasando a través del compuesto intermedio 5,6 β -epoxi-7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona.

25 Como se describe en el documento EP 0 075 189, este compuesto intermediario se transforma a continuación en 7 α -cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona mediante una reacción que utiliza tetraclorometano como reactivo y solvente de la reacción. El uso de este solvente altamente tóxico en cantidades relativamente grandes es uno de los aspectos desfavorables de este proceso.

30 En el proceso descrito en el documento EP 0 075 189 se llega al compuesto intermedio 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol a partir del compuesto intermedio 7 α -cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona a través de varias etapas, a partir del cual se obtiene el producto final drospirenona mediante oxidación con una mezcla de piridina/agua/anhídrido crómico en condiciones de calor. Esta etapa constituye una desventaja adicional del proceso conocido: el anhídrido crómico, como todos los compuestos
35 de Cr (VI), es realmente un carcinógeno conocido cuyo uso está sometido a restricciones legales, de modo que las precauciones requeridas durante el uso y eliminación de estos productos los hace prácticamente inutilizables

En la patente europea N.º 0 918 791 B8 se describe otro proceso para la preparación de drospirenona, donde este fármaco se produce en dos fases diferenciadas empezando a partir de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -
40 dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol, usando una sal de rutenio como oxidante; en los ejemplos proporcionados en dicha patente, la drospirenona sin procesar se obtiene con una pureza cromatográfica del 93% que, a continuación, se mejora mediante cromatografía.

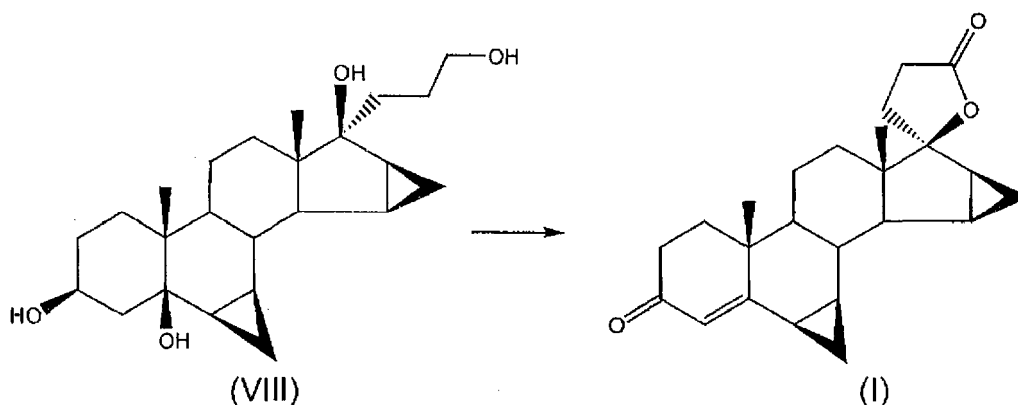
A este punto, es digno de mencionar que una técnica posible es la purificación cromatográfica sistémica de lotes industriales de esteroides, que necesitan, sin embargo, un equipo y ambiente de trabajo exclusivos, y, en consecuencia, una logística e implicación económica considerables. En el documento US 6121465A se describe un proceso para la preparación de drospirenona.

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

10 Resumen de la invención

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

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

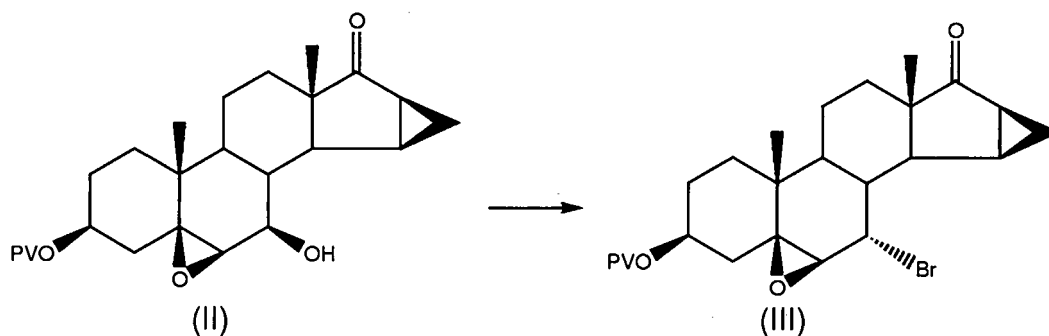


Las características y ventajas del proceso actual se ilustrarán en detalle en la descripción siguiente.

Descripción detallada de la invención

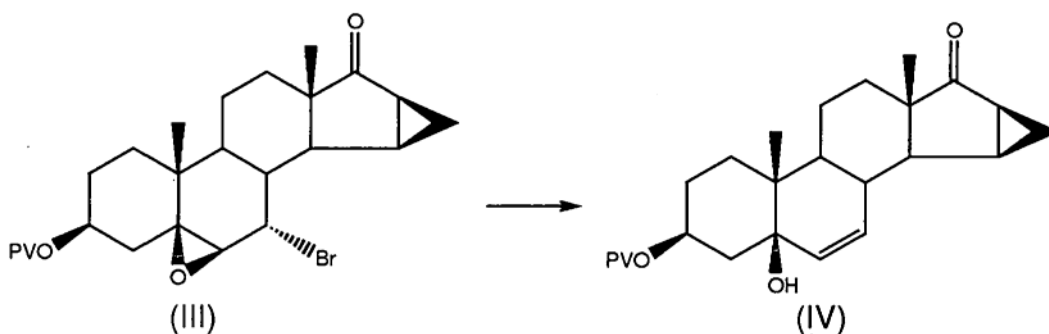
El sustrato de oxidación del proceso actual, es decir, 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta,15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol, puede obtenerse a partir de productos comerciales mediante procedimientos conocidos por cualquier experto en la materia. Preferiblemente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

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



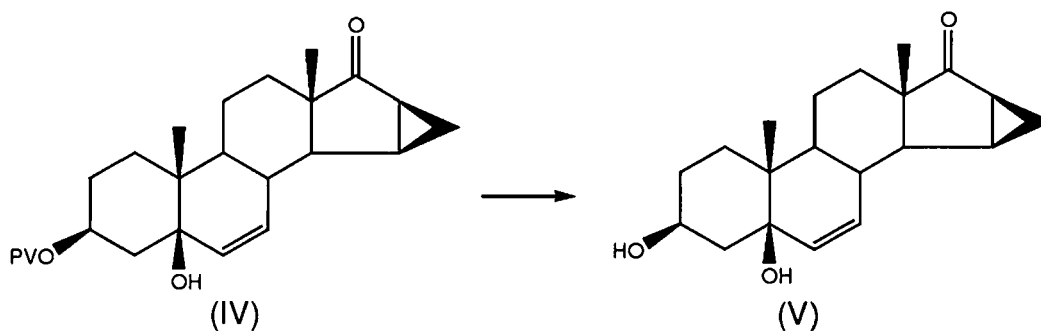
donde el símbolo PV indica un grupo pivaloilo, es decir, un grupo trimetilacetilo;

- 5 b) apertura del anillo epoxi y eliminación del bromo del compuesto 7 α -bromo-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstano-17-ona de fórmula (III) procedente de la etapa a) para obtener la 5-hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androst-6-en-17-ona de fórmula (IV):



10

- c) hidrólisis del grupo pivaloilo del compuesto 5-hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androst-6-en-17-ona de fórmula (IV) procedente de la etapa b) para obtener la 3 β ,5-dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -androst-6-en-17-ona de fórmula (V):

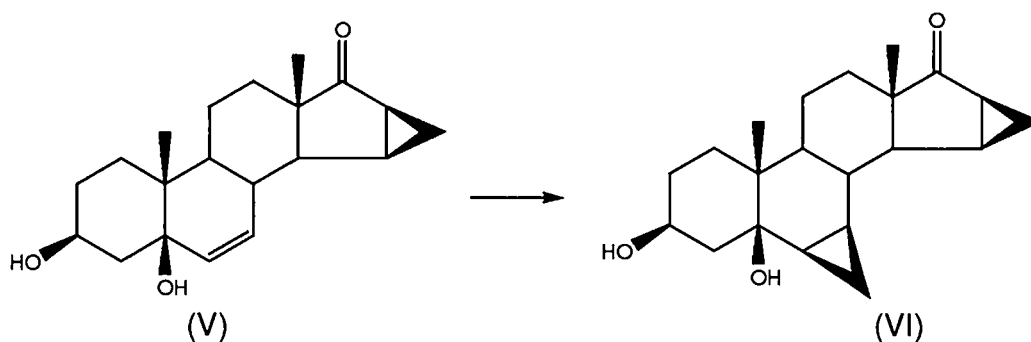


15

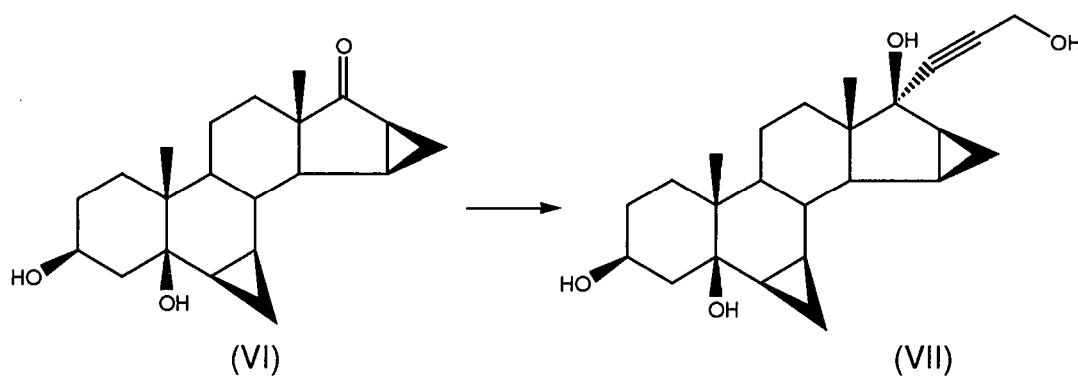
donde PV se define como anteriormente,

- d) desmetilación en el enlace doble Δ^6 de la 3 β ,5-dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -androst-6-en-17-ona de fórmula (V) procedente de la etapa c), para obtener 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona de fórmula (VI)

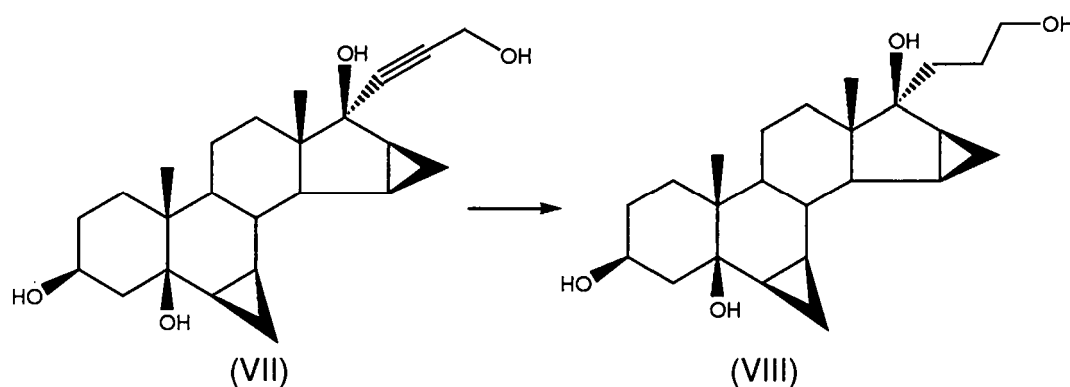
20



e) hacer reaccionar 3β,5-dihidroxi-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona de fórmula (VI) procedente de la etapa d) con alcohol propargílico para obtener 17α-(3-hidroxi-1-propinil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol de fórmula (VII)



f) hidrogenación de 17α-(3-hidroxi-1-propinil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol de fórmula (VII) procedente de la etapa e) para obtener 17α-(3-hidroxiopropil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol de fórmula (VIII)



15 El compuesto inicial 5,6β-epoxi-7β-hidroxi-15β,16β-metilen-3β-pivaloxiloxi-5β-androstan-17-ona de fórmula (I) puede obtenerse a su vez a partir de 3β-hidroxi-5-androsten-17-ona como se describe en la patente europea N.º 0 075 189.

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

Las etapas a) a f) sucesivas pueden llevarse a cabo según procedimientos normalmente utilizados y conocidos por cualquier experto en la materia.

- 5 El término «agente oxidante adecuado» según la invención significa un producto elegido entre el grupo compuesto por hipohaluros de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferiblemente hipoclorito cálcico y sódico, yodo, oxígeno en presencia de CuCl, peroximonosulfato potásico KHSO₅, conocido comercialmente como Oxone® y 1,3,5-tricloro-2,4,6-triazinatrina.
- 10 Los derivados del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo de posible uso en el proceso actual se eligen, por ejemplo, entre el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el radical 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo. Como solvente orgánico para la reacción de oxidación puede usarse un solvente elegido entre el grupo compuesto por éteres, como acetona, éter metil t-butílico y tetrahidrofurano, ésteres como el acetato de etilo, hidrocarburos como tolueno, hidrocarburos halogenados, como el cloruro de metileno y mezclas de los mismos. La reacción de oxidación y la posterior deshidratación pueden llevarse a cabo, por ejemplo, a una temperatura entre 0 y 40 °C, preferiblemente a una temperatura entre 20 y 25 °C.

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

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

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

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

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

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

Preferiblemente, el presente procedimiento de purificación comprende las siguientes etapas:

- i) disolver la drospirenona sin procesar en un solvente orgánico adecuado, que además contenga gel de sílice y carbón decolorante y filtrar la solución obtenida de este modo;
- ii) destilar la solución procedente de la etapa i) y redissolver el destilado en un segundo solvente orgánico;
- iii) destilar la solución procedente de la etapa ii) y redissolver el destilado en dicho segundo solvente orgánico;
- iv) cristalizar la drospirenona pura a partir de la solución procedente de la etapa iii);
- v) recuperar la drospirenona pura filtrando, lavando sobre el filtro al menos una vez con un solvente orgánico adecuado, secando a continuación a una presión menor que la presión atmosférica;
- vi) si es necesario, repetir las etapas i) a v), empezando con la drospirenona procedente de la etapa v).

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

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

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

El solvente orgánico utilizado en las etapas i), ii), iii) y v) se elige, por ejemplo, entre el grupo compuesto por éter etílico, éter isopropílico, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de metilo, dimetoxietano, metanol, etanol,
10 isopropanol, cloruro de metileno, acetona, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter metil terc-butílico y mezclas de los mismos.

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

Se ha comprobado que el presente proceso para la preparación de drospirenona como se describe anteriormente es ventajoso porque permite la preparación del compuesto intermedio 7 α -bromo-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona, útil para la síntesis de drospirenona, al tiempo que se evitan los solventes y
20 reactivos tóxicos como tetraclorometano según se usa en el proceso proporcionado en el documento EP 0 075 189. Adicionalmente, mediante la preparación de este compuesto intermedio bromado se pasa a través de la formación de un compuesto intermedio mesilado, lo que no implica una etapa del proceso adicional debido a que el mesilato no se aísla sino que se somete directamente a bromación.

25 También se evita el uso de reactivos carcinogénicos en la etapa de oxidación lo cual, además de no necesitar reactivos carcinogénicos, es tan eficaz como la oxidación con anhídrido crómico descrita en el documento EP 0 075 189.

Finalmente, el proceso de purificación descrito anteriormente permite la completa eliminación de la fracción de
30 lactona invertida que está presente en el producto sin procesar e identificada como ZK35096 en la patente de EE.UU. 6 121 465 sin el uso de técnicas cromatográficas. Este proceso de purificación es aplicable y útil para la purificación no sólo de drospirenona preparada según el proceso actual, sino también de los productos obtenidos con otros procesos y en los que la lactona invertida mencionada anteriormente se presenta como una impureza.

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

EJEMPLO 1

Preparación de 7 α -bromo-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona: etapa a)

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

Se añaden 17,5 ml de cloruro de mesilo mediante un embudo de goteo, manteniéndose a una temperatura de
45 20/25 °C.

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

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

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

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

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

Por tanto, una vez obtenido el producto, se purificó mediante cromatografía, se realizaron análisis de RMN ¹H y espectroscopia de masa y se obtuvieron los siguientes resultados:

5 RMN ¹H-(300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,92 (18-Me, s, 3H); 1,04 (19-Me, s, 3H); 1,08-1,16 (m, 1H); 1,16 (t-But, s, 9H); 1,18-1,28 (m, 1H); 1,36-1,60 (m, 8H); 1,62-1,68 (m, 1 H); 1,72-1,76 (m, 1 H); 1,84-1,96 (m, 3H); 2,04-2,16 (m, 3H); 3,46 (6-H, s ancho, 1 H); 4,73 (7-H, s ancho, 1 H); 4,76-4,84 (3-H, m, 1 H).

Espectroscopia de masas por impacto de electrones: m/z [376] y [378]= M⁺-C(CH₃)₃-COOH; [297] y [299]= M⁺-C(CH₃)₃-COOH-Br

EJEMPLO 2

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

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

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

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

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

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

Esta se mantiene con agitación durante 1 hora a 10/15 °C, el sólido se recoge por filtración y se lava con 500 ml de agua, a continuación, se seca a presión reducida durante 12 horas a 50 °C, obteniéndose de este modo 57 g del producto sin procesar.

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

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

Se obtienen 44,6 g del compuesto del título.

45 Los datos analíticos obtenidos de una muestra purificada por cromatografía se corresponden con los proporcionados en el documento EP 0 075 189.

EJEMPLO 3

Preparación de 3β,5-dihidroxi-15β,16β-metilen-5β-androst-6-en-17-ona: etapa c)

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

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

Los datos analíticos obtenidos de una muestra purificada por cromatografía se corresponden con los proporcionados en el documento EP 0 075 189.

EJEMPLO 4

5

Preparación de 3β,5-dihidroxi-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona: etapa d)

Se añaden 29 g de 3β,5-dihidroxi-15β,16β-metilen-5β-androst-6-en-17-ona, preparados como se describe anteriormente en el ejemplo 3 a un matraz de 2 litros bajo atmósfera de nitrógeno a 20 °C con 410 ml de THF.

10

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

15

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

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

20 Al final de la reacción (comprobada mediante TLC) se enfría a 20 °C y se añade lentamente mientras se enfría una mezcla compuesta de 26,8 ml de ácido acético en 450 ml de agua. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y el panel se lava con 600 ml de tolueno.

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

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

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

Los datos analíticos obtenidos de una muestra purificada por cromatografía se corresponden con los proporcionados en el documento EP 0 075 189.

35

EJEMPLO 5

Preparación de 17α-(3-hidroxi-1-propinil-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol: etapa e)

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

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

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

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

50

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

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

55

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

El sólido se separa por filtración del heptano y se seca durante 12 horas en condiciones de presión reducida a 45 °C

para obtener 27,1 g del compuesto del título.

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

5

EJEMPLO 6

Preparación de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol: etapa f)

10 Se añade en un autoclave una solución de 25,1 g de 17 α -(3-hidroxi-1-propinil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol preparada como se describió anteriormente en el ejemplo 5, en 930 ml de una mezcla preparada con 750 ml de THF, 375 ml de metanol y 1,5 ml de piridina. Se añaden 5 g de un catalizador Pd/C al 5% y se lleva a cabo la hidrogenación a presión atmosférica (20/25 °C) durante 2 horas.

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

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

20 El producto del título sin procesar contenía pequeñas cantidades de los dos 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 α -pregn-21,17-carbolactoles. No obstante, se utilizó de forma ventajosa para la reacción posterior, sin purificación adicional.

Una muestra del producto del título purificado por cromatografía aportó los resultados siguientes con el análisis por

25 RMN ¹H:

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 0,84 (18-Me, s, 3H); 0,88 (19-Me, s, 3H); 1,72 (s, -OH); 2,32-2,40 (m, -OH); 2,6 (s, -OH); 3,38-3,40 (m, -OH); 3,64-3,76 (-CH₂OH m, 2H); 4,0 (3-H, m, 1 H).

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

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

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5,50 (17-O-CHOH-21, t, 1H); 5,58 (17-O-CHOH-21, t, 1 H).

35

EJEMPLO 7

Preparación de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (DROSPIRENONA): oxidación

40 Se añaden 50 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol preparado como se describió anteriormente en el ejemplo 6, 850 ml de cloruro de metileno y 100 ml de THF en un reactor y se agita a una temperatura de 20 °C.

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

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

50

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

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

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

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

5 Filtrando esta suspensión, lavando el sólido con éter etílico y secándolo al vacío a 40 °C, se obtienen 31,3 g de drospirenona sin procesar que, a continuación, se añaden a un recipiente con 150 ml de cloruro de metileno. Entonces se añaden 2 g de carbón decolorante y 1,45 g de gel de sílice. A continuación, la suspensión se filtra y concentra hasta un volumen pequeño mediante destilación al vacío a 40 °C.

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

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

EJEMPLO 8

Preparación de 6β,7β;15β,16β-dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona (DROSPIRENONA): oxidación

20 Se añaden 12 g de 17α-(3-hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol preparados como se describió anteriormente en el ejemplo 6, 170 ml de cloruro de metileno y 20 ml de THF en un reactor. La mezcla se agita a 20 °C hasta obtener una solución homogénea.

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

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

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

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

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

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

45

REIVINDICACIONES

1. 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 α -pregn-21,17-21¹ α -carbolactol.
- 5 2. 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3 β ,5 β -dihidroxi-17 α -pregn-21,17-21¹ α -carbolactol.