

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 778**

51 Int. Cl.:

C07J 75/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.11.2012 PCT/EP2012/073181**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2013 WO13076118**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.11.2012 E 12806355 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2782924**

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

30 Prioridad:

22.11.2011 EP 11190133
22.11.2011 US 20116156262 P
03.02.2012 IT MI20120146

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.04.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LENNA, ROBERTO y
VANOSSI, ANDREA

74 Agente/Representante:

RUO , Alessandro

ES 2 607 778 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.

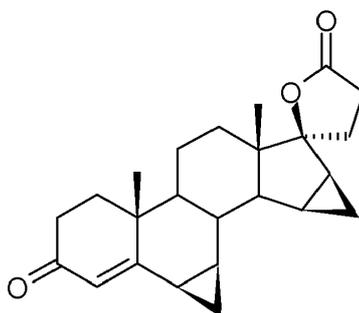
5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para la síntesis de drospirenona.

Antecedentes de la invención

10

[0002] El compuesto de fórmula 1 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, se conoce comúnmente como drospirenona, también abreviado como DRSP (abreviatura usada en el resto del texto):



1

15

[0003] La drospirenona es un esteroide sintético con actividad progestogénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica; gracias a estas características, la drospirenona se ha usado durante algún tiempo en la preparación de composiciones farmacéuticas con acción anticonceptiva para su administración oral.

20 **[0004]** Se conocen muchos procesos para la preparación de drospirenona en la bibliografía.

[0005] La patente Europea EP 75189 B1 describe un proceso que, a través de diversas etapas comenzando a partir de 3 β ,7 α ,15 α -trihidroxi-5-androsten-17-ona, alcanza el 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol intermedio (también simplemente denominado como "triol" en el resto del texto), desde el cual el producto final drospirenona se obtiene por oxidación caliente con la mezcla de piridina/agua/trióxido de cromo (reactivo de Collins). La última etapa constituye la principal desventaja del proceso: de hecho, como todos los compuestos de Cr(VI), el trióxido de cromo es un carcinógeno conocido, cuyo uso está sujeto a restricciones legislativas de tal forma que las precauciones requeridas durante el uso y desecho de estos productos les hace virtualmente inútiles. Además, la formación de drospirenona en presencia de trióxido de cromo genera una serie de impurezas que reducen el rendimiento de la reacción, como se destaca en la patente EP 918791 B1.

[0006] En la patente EP 918791 B1 se desvela un proceso que evita el uso del reactivo de Collins. En este proceso, se emplea un sistema de oxidación que comprende un agente de oxidación, tal como bromato sódico y una sal de rutenio como catalizador de oxidación; el producto de oxidación del triol es el compuesto 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstan-21,17-carbolactona, que se conoce generalmente en el campo con la abreviatura 5 β -OH-DRSP (abreviatura que se usará en la siguiente descripción); este compuesto se convierte entonces en DRSP por la eliminación de una molécula de agua entre las posiciones 4 y 5 de la estructura esteroidea, por medio de ácido para-toluenosulfónico. Este proceso prevé también la purificación de drospirenona por cromatografía como en el documento EP 75189 B1. La pureza de la drospirenona en bruto obtenida por el método descrito en el documento EP 918791 B1 es del 93 %, un valor que está lejos de ser aceptable para un producto farmacéutico. Por lo tanto, el método del documento EP 918791 B1 requiere una purificación por medio de cromatografía del producto en bruto aguas abajo del proceso de producción. La purificación a escala industrial, por medio de cromatografía, de un producto que tiene un mercado de miles de kg/año, es sin embargo un compromiso muy significativo: Se requiere una planta dedicada con el uso de toneladas de gel de sílice que después debe desecharse, y miles de metros cúbicos de disolvente, con un enorme compromiso económico para la configuración y logística de gestión de dicha planta.

[0007] El problema anterior se supera por el proceso descrito en la patente EP 1828222 B1, a nombre del Solicitante, y en la patente US 7.319.154 B2. De acuerdo con el proceso de estas patentes, la drospirenona en bruto se obtiene por el 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol intermedio, usando un hipoclorito de un metal alcalino o metal alcalinotérreo (por ejemplo hipoclorito cálcico) en presencia, como catalizador, de radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (conocido como TEMPO en el campo) o derivados del mismo, al final de esta reacción, se obtiene una mezcla de compuestos, que contiene 5β -OH-DRSP como el componente principal. Se añade un ácido (por ejemplo ácido para-toluenosulfónico) a esta mezcla como agente deshidratante; la drospirenona obtenida por esta ruta de preparación se constituye en calidad farmacéutica por cristalización.

[0008] El proceso de los documentos EP 1828222 B1 y US 7.319.154 B2 resuelve muchos de los problemas de la técnica anterior conocida, pero aún requiere el uso de un ácido, en particular ácido para-toluenosulfónico, en la fase final de síntesis. Se conoce, a partir de Tetrahedron Letters 27(45), 5463-5466, 1986 por ejemplo, que drospirenona es inestable a los ácidos: el anillo de lactona en la posición 17,21 y el anillo de tres miembros en la posición 6,7 no son estables en presencia de ácidos, reaccionando para dar impurezas que, por lo tanto, deben eliminarse; esto complica el proceso de producción general de la drospirenona y reduce el rendimiento del mismo.

[0009] Finalmente, en la patente EP 1571153 B1 se desvela un posible método adicional para la producción de DRSP. El Ejemplo 11 de esta patente describe un proceso en el que: los dos carbolactoles correspondientes a 5β -OH-DRSP, disueltos en cloruro de metileno, se añaden a una solución acuosa al 5% (en peso) de bicarbonato sódico; se añade hipoclorito cálcico, en presencia de TEMPO como catalizador, a la mezcla bifásica que contiene los carbolactoles; después, se añade piridina, y se destila cloruro de metileno a presión ambiental; al final de la destilación, la mezcla de reacción se mantiene caliente (es decir, a la temperatura de destilación de cloruro de metileno), el disolvente se destila a presión reducida, y el producto de reacción en bruto se somete a cromatografía en primer lugar sobre gel de sílice y finalmente se cristaliza. Además, este procedimiento tiene algunos inconvenientes. En primer lugar, aún requiere, como muchos de los métodos anteriores, una etapa final de cromatografía para el aislamiento del producto deseado; la cromatografía, como se analiza a continuación, no se desea en un proceso industrial, ya que alarga el tiempo de producción e implica el uso y desecho de grandes cantidades de disolventes y sílice. Además, en el método descrito en este ejemplo, la temperatura máxima alcanzada es de aproximadamente $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, concretamente, el punto de ebullición de cloruro de metileno, alcanzado durante su destilación a presión ambiental; esta temperatura no puede superarse en este procedimiento, ya que a temperaturas superiores el bicarbonato sódico, todavía presente en la mezcla, comienza a transformarse en carbonato sódico, con un aumento en el pH de la mezcla; el mayor pH causado por el carbonato sódico es capaz de abrir el anillo de lactona de 5β -OH-DRSP, lo que conduce a subproductos y al final a un rendimiento inferior en el producto deseado. Las temperaturas relativamente bajas indicadas en este ejemplo del documento EP 1571153 B1, sin embargo, no proporcionan rendimientos satisfactorios en la drospirenona. El rendimiento de la drospirenona, calculado partiendo de 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol (rendimiento combinado de los ejemplos 7, producción de los carbolactoles, y 11, oxidación de los carbolactoles) es del 62%.

[0010] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso mejorado para la producción de drospirenona.

[0011] En particular, el objeto de la presente invención es proporcionar un proceso que evita la necesidad de usar metales tóxicos o carcinógenos en la reacción de oxidación de 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol, así como la necesidad de usar ácidos en la deshidratación de 5β -OH-DRSP que forma la drospirenona, permitiendo así un aumento del rendimiento del producto final.

Sumario de la invención

[0012] Estos objetos se consiguen con la presente invención con un proceso que comprende las siguientes etapas:

- a) oxidación del compuesto 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol con un agente de oxidación en presencia de una cantidad catalítica del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo;
- b) eliminación del disolvente de la mezcla de reacción por destilación, obteniendo un producto oleoso en bruto que contiene $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -hidroxi-3-oxo- 17α -androstan-21,17-carbolactona;
- c) adición a dicho producto oleoso en bruto de una mezcla de agua y una base orgánica y calentamiento de

la mezcla resultante a una temperatura comprendida entre 45 y 90 °C, para formar drospirenona.

Descripción detallada de la invención

- 5 **[0013]** El compuesto de partida del proceso de la invención es 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol. Este compuesto puede prepararse de acuerdo con cualquier método conocido, preferiblemente, dicho compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente EP 1828222 B1 o de acuerdo con un procedimiento similar.
- 10 **[0014]** Después, el compuesto de partida se oxida de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente EP 1828222 B1, con un agente de oxidación adecuado en presencia de cantidades catalíticas del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo. La oxidación del triol también puede conseguirse de acuerdo con el procedimiento descrito en la solicitud de patente Italiana MI2011 A991383 a nombre del Solicitante, presentada el 25 de julio de 2011, y cuyo contenido se hizo público por medio de publicación en un resumen extendido de la propia
- 15 solicitud en la siguiente dirección de Internet:

<http://www.chemogroup.com/EN/news/Drospirenone979.pdf>

- [0015]** Sin embargo, se prefiere el procedimiento de oxidación del documento EP 1828222 B1, y la descripción que sigue hace referencia al método de dicha patente.

[0016] Por "agente de oxidación adecuado", se refiere a un compuesto seleccionado entre los hipohaluros de metales alcalinos y alcalinotérreos, yodo, oxígeno en presencia de CuCl, peroximonosulfato potásico (KHSO₅) conocido comercialmente como Oxone[®], y 1,3,5-tricloro-2,4,6-triazinatriona; los agentes de oxidación preferidos son

25 hipoclorito cálcico o hipoclorito sódico. El agente de oxidación se emplea en una cantidad, medida en equivalentes, al menos igual a 3 veces el número de moles del triol a oxidar, y preferiblemente al menos igual a 3,3 veces los moles de dicho triol.

[0017] El catalizador empleado se selecciona entre el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, conocido como

30 TEMPO, o derivados del mismo, tal como 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, el radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-ciano-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, y el radical 4-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.

35 **[0018]** El catalizador se emplea preferiblemente en una cantidad molar comprendida entre aproximadamente el 5 y el 15 % de los moles del triol que se va a oxidar; los inventores han observado que con cantidades molares por debajo del 5 % la reacción únicamente tiene lugar con rendimientos limitados, mientras que las cantidades molares por encima del 15 % no dan como resultado un aumento del rendimiento y, por lo tanto, constituirán un residuo del

40 catalizador.

[0019] La reacción se realiza en un disolvente orgánico escogido entre acetona, éteres, tales como, por ejemplo, metil terc-butil éter y tetrahidrofurano, ésteres tales como, por ejemplo, acetato de etilo, hidrocarburos, tal como, por ejemplo, tolueno, hidrocarburos halogenados, tal como cloruro de metileno y mezclas de estos disolventes, a una

45 temperatura comprendida entre 0 y 40 °C, preferiblemente entre 10 y 30 °C.

[0020] Las condiciones preferidas para la reacción de oxidación son el uso de hipoclorito cálcico en una mezcla de cloruro de metileno/tetrahidrofurano (preferiblemente en una relación en volumen de al menos 10/1) como disolvente, a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C, en presencia del radical TEMPO entre

50 aproximadamente el 10 % y el 14 % en moles (con respecto al triol) y en presencia de una solución acuosa de bicarbonato sódico.

[0021] La mezcla obtenida al final de la reacción de oxidación se somete a los tratamientos habituales para la recuperación de un compuesto orgánico de una mezcla orgánica, tal como lavado con soluciones a base de agua y

55 filtración, y por último a destilación para retirar el disolvente.

[0022] A la finalización de la destilación, se obtiene un producto oleoso, que no se purifica adicionalmente. Este producto es una mezcla oleosa que contiene principalmente el compuesto 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -hidroxi-3-oxo-17 α -androstan-21,17-carbolactona, que no está aislado. A esta mezcla oleosa se le añade directamente una mezcla

de agua/base orgánica. Las bases que pueden usarse son piridina, trietilamina, una colidina (cualquiera de las trimetilpiridinas posibles), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno y derivados de los mismos. La base preferida es piridina. La piridina es un reactivo/disolvente empleado comúnmente en la industria; tiene un bajo coste, es estable en el tiempo y no posee problemas de aplicación particulares, y la mezcla de 5 agua/piridina puede recuperarse al final de la reacción por medio de una simple destilación y puede reutilizarse en ciclos de producción sucesivos.

[0023] La relación en volumen de agua con respecto a la base puede variar entre aproximadamente 5:1 y 1:4. En el caso de piridina, por ejemplo, es posible usar la mezcla azeotrópica, que presenta una relación en volumen de 10 agua/piridina de 0,74. Los inventores han observado que no es necesario que el agua usada esté purificada o destilada.

[0024] La temperatura de reacción puede variar generalmente entre 45 y 90 °C, dependiendo de la base usada y de su relación en volumen con respecto a agua: las mezclas de agua/base preparadas con las bases que se han 15 mencionado anteriormente tienen temperaturas de ebullición que varían dependiendo de la composición real, y la temperatura máxima de la reacción debe estar por debajo de la temperatura de ebullición de la mezcla de agua/base específica usada.

[0025] La reacción se completa en un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 20 horas, y no necesita realizarse 20 en una atmósfera inerte.

[0026] La drospirenona en bruto producida con el proceso descrito tiene un grado de pureza de HPLC por encima del 98,5 %; pueden conseguirse purificaciones adicionales del producto, con el objetivo de obtener una calidad 25 farmacéutica del mismo, de acuerdo con las técnicas comunes conocidas por los expertos en la industria, tal como recristalización.

[0027] Gracias al uso de una mezcla de reactivos que no presentan ningún peligro, ni problemas de seguridad ni de inflamabilidad, la reacción puede realizarse en una planta sencilla, creada sin restricciones de seguridad 30 especiales, y que no requiere sistemas de calentamiento o refrigeración específicos. Al finalizar la reacción no queda ningún residuo que contenga metales pesados u otros residuos peligrosos.

[0028] La invención se ilustrará adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos.

[0029] En el ejemplos, las cantidades indicadas de drospirenona obtenida se miden por medio de análisis 35 cuantitativos realizados en el producto en bruto (titulación por HPLC frente a muestra de referencia; instrumento de HPLC Agilent modelo 1200); los rendimientos se calculan en base a estas cantidades absolutas.

EJEMPLO 1

40 **[0030]** Se disuelven 28 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol en el recipiente de reacción a 35 °C en 56 ml de tetrahidrofurano. Se añaden 712 ml de clorometano y 420 ml de una solución acuosa al 10 % en peso de bicarbonato sódico, y la mezcla bifásica obtenida de esta manera se enfría en agitación a 10 °C.

45 **[0031]** El catalizador TEMPO y el hipoclorito cálcico como agente de oxidación se añaden en dosis sucesivas en agitación, dejando que la mezcla reaccione durante 1 hora después de cada adición y controlando el grado de progreso de la reacción con cromatografía de capa fina (TLC) al final de cada periodo. En particular, se añaden 700 mg de TEMPO en la primera dosificación y se añaden 11,2 g de hipoclorito cálcico algunos minutos más tarde.

50 **[0032]** Se agita mientras se lleva la temperatura a 28-30 °C. Después de 1 h, la verificación por TLC muestra una reacción parcial. Mientras se mantiene la agitación a una temperatura de 28-30 °C, tiene lugar una segunda dosificación de 500 mg de TEMPO y se añaden 11,2 g de hipoclorito cálcico algunos minutos más tarde. La reacción se deja avanzar y después de una hora aún se observa una reacción incompleta con TLC. Mientras se continúa 55 manteniendo la agitación a 28-30 °C, tiene lugar una tercera dosificación de 140 mg de TEMPO y se añaden 4,2 g de hipoclorito cálcico algunos minutos más tarde. Una hora más tarde, la verificación por TLC confirma que la reacción está completa, sin poder detectar el triol departida.

[0033] Se añaden 110 ml de diclorometano a la mezcla de reacción que se filtra con tierra de diatomeas. El filtro se lava con 100 ml más de diclorometano. Las fases acuosas y orgánicas se separan y ésta última se lava

sucesivamente con 520 ml de una solución acuosa al 2 % en peso de NaHSO₄ y con 520 ml de una solución acuosa al 4 % en peso de cloruro sódico. El pH de la fase acuosa final es 7. La fase orgánica se agita durante unos minutos con 1,2 g de carbón de decoloración y con 1,2 g de tierra de diatomeas. La suspensión se filtra, lavando el filtro con 60 ml de diclorometano.

5

[0034] La fase orgánica se destila hasta que se obtiene un residuo semisólido oleoso que no se elimina del rendimiento de reacción. En el mismo recipiente, se añaden 280 ml de agua y 280 ml de piridina. La mezcla se lleva, en agitación, a una temperatura de 45-50 °C durante 16 horas. Después de este periodo, una verificación por TLC confirma que la reacción está completa; se observa una mancha homogénea con Fr correspondiente a la DRSP (controlada con una mancha de producto puro en la propia TLC).

10

[0035] Se destilan 310 ml de mezcla de piridina-agua a presión reducida (T de los valores de destilación = 24-25 °C). Se añaden 460 ml de agua y después tiene lugar la destilación, eliminando 50 ml más de disolvente. Se añaden 75 ml de acetato de isopropilo y el sistema se agita mientras se enfría con un baño de agua-hielo, observando en el matraz de destilación la formación de un sólido que se filtra y se seca a presión reducida. Se obtienen 12,3 g de drospirenona. Se obtienen 6,1 g más de drospirenona a partir de la concentración de la fase orgánica, con un rendimiento total del producto recuperado, en relación con el triol de partida, igual al 70 %.

15

EJEMPLO 2

20

[0036] La reacción de oxidación del Ejemplo 1 se repite, usando 1 g del triol de partida; se usan reactivos y disolventes en las mismas proporciones, con respecto al triol, como en el Ejemplo 1.

[0037] Al final de la fase de oxidación se añaden 10 ml de agua y 20 ml de piridina en el mismo recipiente y la mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 58 y 62 °C durante 7 horas. Al final de este periodo, la verificación por TLC confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona).

25

[0038] La mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 1023 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 685 mg de drospirenona, con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 73 %.

30

EJEMPLO 3

[0039] El procedimiento del Ejemplo 2 se repite, en este caso añadiendo 10 ml de agua y 15 ml de piridina al final de la reacción de oxidación. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 1027 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 684 mg de drospirenona, con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 73 %.

35

40

EJEMPLO 4

[0040] El procedimiento del Ejemplo 2 se repite, en este caso añadiendo 10 ml de agua y 10 ml de piridina al final de la reacción de oxidación. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 1.005 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 679 mg de drospirenona, con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 72 %.

45

EJEMPLO 5

[0041] El procedimiento del Ejemplo 2 se repite, en este caso añadiendo 10 ml de agua y 5 ml de piridina al final de la reacción de oxidación. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 995 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 652 mg de drospirenona, con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 69 %.

50

55

EJEMPLO 6

[0042] El procedimiento del Ejemplo 2 se repite, en este caso añadiendo 10 ml de agua y 2,5 ml de piridina al final

de la reacción de oxidación, mientras se continúa calentando la mezcla, en este caso durante 15 horas. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 1,012 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 579 mg de drospirenona, con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 62 %.

EJEMPLO 7 (COMPARATIVO)

10 [0043] El procedimiento del Ejemplo 2 se repite, en este caso añadiendo 10 ml de agua y 10 ml de piridina al final de la reacción de oxidación, mientras que en este caso se mantiene el calentamiento la mezcla a una temperatura comprendida entre 38 y 42 °C durante 20 horas, es decir, por debajo del límite inferior del intervalo de temperaturas de la invención para la reacción de deshidratación. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 895 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 329 mg de drospirenona con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 35 %.

EJEMPLO 8

20 [0044] El procedimiento del Ejemplo 7 se repite, calentando en este caso la mezcla a una temperatura comprendida entre 78 y 82 °C durante 15 horas. Después de la verificación por TLC, que confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona), la mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 1.002 mg del producto en bruto que, valorado por HPLC, contiene 652 mg de drospirenona con un rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, del 69 %.

EJEMPLO 9 (COMPARATIVO)

[0045] La reacción de oxidación del Ejemplo 2 se repite.

30 [0046] Al finalizar, se añaden 20 ml de piridina al producto de oxidación (sin agua). La mezcla se calienta en agitación durante 18 horas a una temperatura comprendida entre 48 y 52 °C.

[0047] En la verificación por TLC, la reacción está muy incompleta: el análisis por TLC muestra dos manchas principales, correspondiendo la principal al triol inicial y la secundaria a drospirenona. El disolvente se recupera al mismo tiempo que se recuperan 1027 mg de residuo que presenta el mismo perfil de TLC que la verificación anterior. Las evaluaciones de rendimiento no se realizan sobre el producto.

EJEMPLO 10 (COMPARATIVO)

40 [0048] La reacción de oxidación del Ejemplo 1 se repite, usando 500 mg del triol inicial; se usan reactivos y disolventes en las mismas proporciones, con respecto al triol, como en el Ejemplo 1.

45 [0049] Al final de la fase de oxidación, se añaden 5 ml de etanol, y 50 mg de metilato sódico (CH_3ONa) al matraz de reacción y la mezcla se mantiene en agitación durante 1 h a una temperatura comprendida entre 38 y 42 °C. Al final de este periodo, la verificación por TLC confirma que la reacción está completa (mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona). La solución de reacción pH se corrige a ≈ 6 con ácido acético y después el disolvente se destila a presión reducida.

50 [0050] El residuo se disuelve de nuevo con 5 ml de agua y 5 ml de diclorometano. La fase orgánica se concentra en seco a presión reducida.

[0051] El producto obtenido (395 mg), verificado de nuevo por TLC, muestra más de una mancha. El contenido en drospirenona en la muestra, determinado por análisis por HPLC con una muestra de referencia, es igual al 36 % en peso.

55 [0052] El rendimiento de la reacción, calculado con respecto al triol inicial, es del 30 %.

EJEMPLO 11

[0053] La reacción de oxidación del Ejemplo 1 se repite, preparando una mezcla inicial con 28 g de triol disuelto en

60 ml de tetrahidrofurano a 35 °C, a la que se le añaden 710 ml de diclorometano y 420 ml de una solución acuosa de bicarbonato sódico al 10 %, obteniendo de esta manera una mezcla bifásica que se enfría a 10 °C en agitación.

5 **[0054]** La adición de hipoclorito cálcico y TEMPO tiene lugar en tres dosificaciones sucesivas, como se describe en el Ejemplo 1, en agitación y manteniendo al mismo tiempo la mezcla de reacción a una temperatura de 28-30 °C; se añaden 700 mg de TEMPO en la primera dosificación y se añaden 11,2 g de hipoclorito cálcico algunos minutos más tarde (resultado de la verificación por TLC después de 1 hora: reacción parcial); se añaden 510 mg de TEMPO en la segunda dosificación y se añaden 11,4 g de cloruro cálcico algunos minutos más tarde (resultado de verificación por TLC después de 1 hora: reacción parcial); y se añaden 130 mg de TEMPO en la tercera dosificación
10 y se añaden 4,0 g de hipoclorito cálcico algunos minutos más tarde. Una hora después de esta última dosificación del agente de oxidación y el catalizador, la reacción está completa, sin poderse detectar el triol de partida en la verificación por TLC.

15 **[0055]** Se añaden 120 ml de diclorometano a la mezcla de reacción, que se filtra con tierra de diatomeas. El filtro se lava con 100 ml más de diclorometano.

[0056] Las fases se separan y la fase orgánica se lava sucesivamente con 520 ml de una solución acuosa al 2 % en peso de NaHSO₄ y después con 520 ml de una solución acuosa al 4 % en peso de cloruro sódico. El pH de la fase acuosa final es 7.
20

[0057] La fase orgánica se agita durante unos minutos con 1,2 g de carbón de decoloración y con 1,5 g de tierra de diatomeas. La suspensión se filtra, lavando el filtro con 60 ml de diclorometano.

[0058] La fase orgánica se destila vigorosamente hasta que se obtiene un residuo semisólido oleoso. En el matraz de reacción se añaden 280 ml de agua y 140 ml de piridina. La mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 58 y 62 °C durante 20 horas. Al final de este periodo, la verificación por TLC confirma que la reacción está completa: se observa una mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona. Se destilan 200 ml de mezcla de piridina/agua a presión reducida (temperatura de los valores de destilación = 24-25 °C).
25

30 **[0059]** Se añaden 200 ml de agua, el sistema se enfría a 20-25 °C y se extrae con 300 ml de diclorometano. Después del lavado con agua, la fase orgánica se filtra y se trata con carbón de decoloración (1,2 g), tierra de diatomeas (1,2 g), sulfato sódico (4,8 g) y se filtra de nuevo. El disolvente se destila, eliminando la piridina residual por medio de destilación con metil isobutil cetona.

35 **[0060]** El residuo, cristalizado por acetato de isopropilo, proporciona 14,5 g de drospirenona (peso constante después del secado a 50 °C y presión reducida). Se recuperan 4,36 g más de drospirenona por cristalización adicional en las aguas madre. El residuo de cristalización, verificado en el análisis por TLC, muestra la presencia de drospirenona. Tras la cromatografía, se recuperan 1,4 g más de drospirenona, para un rendimiento de producto recuperado total, con respecto al triol inicial, del 78 %.
40

EJEMPLO 12

45 **[0061]** La reacción de oxidación del Ejemplo 1 se repite, usando 500 mg del triol inicial; se usan reactivos y disolventes en las mismas proporciones, con respecto al triol, como en el Ejemplo 1.

[0062] Al final de la fase de oxidación, se añaden 5 ml de agua y 15 ml de piridina en el matraz de reacción y la mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 48 y 52 °C durante 15 horas. Al final de este periodo, la verificación por TLC confirma que la reacción está completa, mostrando una mancha homogénea con Fr correspondiente a drospirenona.
50

[0063] La mezcla de reacción se destila a presión reducida, obteniendo de esta manera 502 mg de producto en bruto. El contenido en drospirenona en la muestra, siempre determinado mediante análisis por HPLC frente a la muestra de referencia, resultados del 66 % (en peso) para una cantidad total de 331 mg de DRSP, correspondiente a un rendimiento de reacción, con respecto al triol inicial, del 71 %.
55

EJEMPLO 13 (COMPARATIVO)

[0064] La reacción de oxidación del Ejemplo 12 se repite.

[0065] Al final de la fase de oxidación, se añaden 20 ml de agua en el matraz de reacción; se forma una suspensión. La mezcla se calienta durante 16 horas en agitación a una temperatura comprendida entre 48 y 52 °C.

[0066] Después de este periodo, la verificación por TLC revela que la reacción está altamente incompleta: el análisis por TLC muestra dos manchas, correspondiendo la mancha secundaria, apenas visible, a drospirenona (trazas).

EJEMPLO 14 (COMPARATIVO)

10 **[0067]** La reacción de oxidación del Ejemplo 2 se repite; se usan reactivos y disolventes en las mismas proporciones, con respecto al triol, como en el Ejemplo 1.

[0068] Al final de la fase de oxidación, y después de la destilación, se añaden 100 mg de KOH al recipiente de reacción.

15

[0069] La mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 58 y 62 °C durante 16 horas. La formación de drospirenona no se observa en la verificación por TLC. En la conformación del resultado de TLC, la mezcla de reacción se analiza por HPLC, dando como resultado un título de HPLC en drospirenona igual al 1,0 %.

EJEMPLO 15 (COMPARATIVO)

[0070] La reacción de oxidación del Ejemplo 15 se repite.

25 **[0071]** Al final de la fase de oxidación, y después de la destilación, se añaden 10 ml de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) al recipiente de reacción.

[0072] La mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 58 y 62 °C durante 16 horas. Se observa una reacción parcial en la verificación por TLC, con la mancha principal no correspondiente a drospirenona y con Fr = 0. La solución orgánica se valora con HPLC obteniendo así un rendimiento de reacción molar del 34 %.

30

EJEMPLO 16 (COMPARATIVO)

[0073] La reacción de oxidación del Ejemplo 15 se repite.

35 **[0074]** Al final de la fase de oxidación, y después de la destilación, se añaden 10 ml de trietilamina (TEA) al recipiente de reacción.

[0075] La mezcla se calienta en agitación a una temperatura comprendida entre 58 y 62 °C durante 16 horas. La formación de drospirenona no se observa en la verificación por TLC. En la conformación del resultado de TLC, la mezcla de reacción se analiza por HPLC, dando como resultado un título de HPLC en drospirenona igual al 2,1 %.

40

COMENTARIO A LOS RESULTADOS

45 **[0076]** Los resultados de las pruebas se resumen en la tabla a continuación, que indica, en las columnas de izquierda a derecha: el número del Ejemplo (el asterisco indica un ejemplo comparativo), los milimoles del triol de partida, la relación volumen/volumen de agua con respecto a la base (cuando no se indica ninguna relación, en los ejemplos comparativos, se da la indicación de la base usada, o agua únicamente en el ejemplo comparativo 13), la temperatura y las condiciones de tiempo de la reacción de deshidratación, los milimoles de drospirenona obtenidos, y el rendimiento de la drospirenona obtenida (como porcentaje con respecto a los moles de triol de partida).

50

| Ej. | mmol triol | Relación H ₂ O/base (v/v) | Condiciones de deshidratación | | mmol DRSP | rendimiento de DRSP (%) |
|-----|------------|--------------------------------------|-------------------------------|----------------|-----------|-------------------------|
| | | | temperatura (°C) | tiempo (horas) | | |
| 1 | 71,69 | 1:1 | 45-50 | 16 | 50,20 | 70 |
| 2 | 2,56 | 1:2 | 58-62 | 7 | 1,87 | 73 |
| 3 | 2,56 | 1:1,5 | 58-62 | 7 | 1,87 | 73 |
| 4 | 2,56 | 1:1 | 58-62 | 7 | 1,85 | 72 |
| 5 | 2,56 | 2:1 | 58-62 | 7 | 1,78 | 69 |
| 6 | 2,56 | 4:1 | 58-62 | 15 | 1,58 | 62 |

| | | | | | | |
|-----|-------|-----------------------------|-------|----|-------|--------|
| 7* | 2,56 | 1:1 | 38-42 | 20 | 0,90 | 35 |
| 8 | 2,56 | 1:1 | 78-82 | 15 | 1,78 | 69 |
| 9* | 2,56 | únicamente piridina | 48-52 | 18 | n.a. | n.a. |
| 10* | 1,28 | CH ₃ ONa en EtOH | 38-42 | 1 | n.a. | 30 |
| 11 | 71,69 | 2:1 | 58-62 | 20 | 55,28 | 77 |
| 12 | 1,28 | 1:3 | 48-52 | 15 | 0,90 | 71 |
| 13* | 1,28 | únicamente agua | 48-52 | 16 | n.a. | trazas |
| 14* | 2,56 | KOH | 58-62 | 16 | n.a. | 1 |
| 15* | 2,56 | DBU | 58-62 | 16 | n.a. | 34 |
| 16* | 2,56 | TEA | 58-62 | 16 | n.a. | 2 |

[0077] Como se observa por la comparación de resultados entre el ejemplo comparativo 7, por un lado, y los ejemplos 1, 4 y 8, por otro lado, reduciendo simplemente la temperatura algunos grados por debajo de 45 °C, el límite inferior del rango de la invención para la reacción de deshidratación, conduce a una reducción drástica del rendimiento de la DRSP, que desciende aproximadamente a la mitad en comparación con las figuras obtenidas con el proceso de acuerdo con la invención.

[0078] De forma análoga, los ejemplos muestran rendimientos deficientes o insignificantes de DRSP si no se adopta otra condición de la invención, concretamente el uso de una mezcla de una base orgánica con agua como agente deshidratante. Como se observa a partir de los ejemplos 9, 10, y 14-16, el uso de bases, incluso las fuertes (tal como CH₃ONa en el ejemplo comparativo 10) no es eficiente si no se usan en mezcla con agua.

[0079] Finalmente, el ejemplo comparativo 13 confirma que el calentamiento en solitario (tratamiento con agua en solitario a aproximadamente 50 °C durante 16 horas) no es eficaz para obtener la deshidratación de 5β-OH-DRSP.

15

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de drospirenona que comprende las siguientes etapas:

- 5 a) oxidación del compuesto 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol con un agente de oxidación en presencia de una cantidad catalítica de un compuesto seleccionado entre el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, 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, el radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-carboxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-ciano-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, y el radical 4-oxo-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo;
- 10 b) eliminación del disolvente de la mezcla de reacción por destilación, obteniendo un producto oleoso en bruto que contiene $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -hidroxi-3-oxo- 17α -androstan-21,17-carbolactona;
- 15 c) adición a dicho producto oleoso en bruto de una mezcla de agua y una base orgánica y calentamiento de la mezcla resultante a una temperatura comprendida entre 45 y 90 °C, para formar drospirenona.

2. Proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas a), a) y c) tienen lugar en un único recipiente de reacción, sin aislamiento y purificación de compuestos intermedios.

20 3. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de oxidación se escoge entre hipohaluros de metales alcalinos y alcalinotérreos, yodo, oxígeno en presencia de CuCl, peroximonosulfato potásico (KHSO₅), y 1,3,5-tricloro-2,4,6-triazinatrina.

25 4. Proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicho agente de oxidación se escoge entre hipoclorito cálcico e hipoclorito sódico.

5. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente de oxidación se emplea en una cantidad, medida en equivalentes, al menos igual a 3 veces el número de moles de 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol.

30 6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho agente de oxidación se emplea en una cantidad, medida en equivalentes, al menos igual a 3,3 veces el número de moles de 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol.

35 7. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catalizador se emplea en una cantidad molar comprendida entre aproximadamente el 5 % y el 15 % de los moles de 17α -(3-hidroxiopropil)- $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -dimetilen- 5β -androstan- $3\beta,5,17\beta$ -triol.

40 8. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción de oxidación de la etapa a) se realiza en un disolvente orgánico escogido entre acetona, éteres, ésteres, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados y mezclas de los mismos, a una temperatura comprendida entre 0 y 40 °C.

45 9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicha etapa de oxidación a) se realiza con hipoclorito cálcico como el agente de oxidación, una mezcla de cloruro de metileno/tetrahidrofurano como disolvente, a una temperatura comprendida entre 20 y 30 °C en presencia del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo como el catalizador y en presencia de una solución acuosa de bicarbonato sódico.

50 10. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la base usada en mezcla con agua en la etapa de deshidratación c) se selecciona entre piridina, trietilamina, una colidina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, y la relación en volumen entre agua y la base está comprendida entre aproximadamente 5:1 y 1:4.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que dicha base es piridina.

55 12. Proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de deshidratación c) dura entre 1 y 20 horas.