

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 331**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2013 PCT/IB2013/052918**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167386**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2013 E 13726285 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2984100**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.08.2017

73 Titular/es:
**INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L. (100.0%)
Via Abbondio Sangiorgio, 12
20145 Milano, IT**

72 Inventor/es:
**LENNA, ROBERTO;
BARBIERI, FRANCESCO;
LUONI, MARIA GIOVANNA y
NOSEDA, MONICA**

74 Agente/Representante:
RUO, Alessandro

ES 2 630 331 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

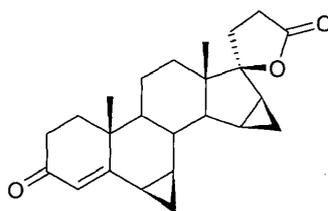
Proceso para la preparación de drospirenona

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere al campo de los procedimientos para la síntesis de esteroides y, en particular, a un procedimiento para preparar drospirenona a escala industrial.

10 **Técnica antecedente**

[0002] El compuesto de fórmula (I) 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 denomina comúnmente drospirenona:



15 **[0003]** La drospirenona es un esteroide sintético con actividad progestogénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica; en virtud de estas propiedades se ha utilizado durante mucho tiempo para preparar composiciones farmacéuticas con acción anticonceptiva para administración oral.

20 **[0004]** Se conocen varios procedimientos en la bibliografía para preparar drospirenona.

25 **[0005]** El proceso descrito en la Patente Europea EP 075189 B1 obtiene el producto final drospirenona a través de oxidación bajo calentamiento de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triole con una mezcla de piridina/agua/óxido de cromo (VI). Esta etapa representa un inconveniente sustancial en el procedimiento: de hecho, el óxido de cromo (VI), al igual que todos los compuestos de Cr (VI), es un carcinógeno establecido, el uso del cual está sujeto a tales restricciones legislativas que las precauciones requeridas durante el uso y la eliminación de este producto condujo al abandono del proceso industrial anterior.

30 **[0006]** Una situación similar ocurre con el procedimiento de la patente de Estados Unidos 4.416.985, en la que la drospirenona se obtiene a través de oxidación bajo calentamiento de 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetileno-5 β ,17 α -pregnan-21,17-carbolactona usando una mezcla de piridina/agua/óxido de cromo (VI).

35 **[0007]** Otro procedimiento para preparar drospirenona se describe en la Patente Europea EP 918791 B8; en el procedimiento de este documento se obtiene drospirenona, todavía a partir de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triole, en dos etapas distintas y utilizando un oxidante tal como, por ejemplo, bromato de potasio en presencia de sales de rutenio como catalizadores, que eventualmente deben eliminarse completamente del producto.

40 **[0008]** La Patente Europea EP 1828222 B1 desvela un procedimiento adicional, donde la etapa de oxidación se realiza usando hipoclorito de calcio como oxidante en presencia, como catalizador, del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo; en el procedimiento de esta patente el oxidante se añade en porciones hasta completar la reacción. Este procedimiento supera las desventajas de la técnica anterior ya que el hipoclorito de calcio es un reactivo no carcinógeno, ni tampoco el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo es un catalizador metálico que requiere purificación del producto final; sin embargo, la necesidad de adiciones de reactivos secuenciales y controles analíticos en el transcurso de la reacción, aunque sean simples, dificultan la producción estandarizada que debe realizarse continuamente o casi continuamente. Como resultado, el método de esta patente también tiene inconvenientes de proceso con respecto a la producción industrial.

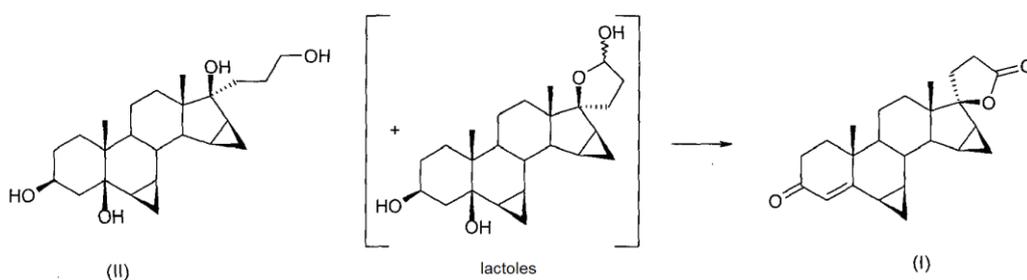
50 **[0009]** Por lo tanto, existe una necesidad continua de un procedimiento sencillo para la producción de drospirenona que permita superar las limitaciones de la técnica anterior.

[0010] Por lo tanto, el propósito de la presente invención es proporcionar un procedimiento industrial que permita preparar drospirenona sin usar reactivos que sean peligrosos o cuyo uso esté restringido por regulaciones

industriales, y minimizando la intervención del operador durante el propio proceso.

Resumen de la invención

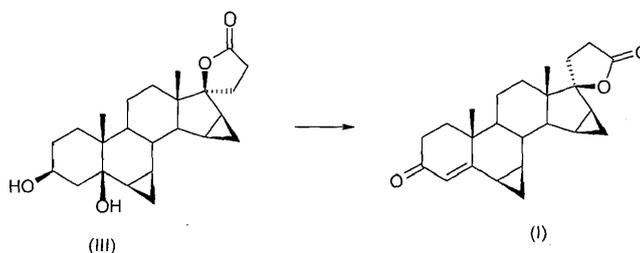
5 **[0011]** Este propósito se alcanza mediante la presente invención, que se refiere a un procedimiento para la producción de drospirenona que comprende la conversión de un solo paso de un compuesto seleccionado de 17 α -
 10 (3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -Androstan-3 α , 5,17 β -triol y 3(3,5-dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-
 5 β ,17 α -pregna-21,17-carbolactona usando oxígeno gaseoso en presencia de un compuesto de paladio en el estado
 de oxidación +2, una base orgánica y tamices moleculares en un disolvente orgánico inerte en las condiciones de
 reacción, a una temperatura entre 60 y 140 °C. En el caso de usar 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -
 androstan-3 β ,5,17 β -triol, que tiene la fórmula (II) a continuación, el compuesto puede estar en mezcla con uno o
 15 ambos de sus lactoles, como se describe en el Ejemplo 6 de la patente EP 1828222 B1 anterior. El esquema de
 reacción (esquema de reacción 1) es el siguiente, donde los lactoles se muestran entre paréntesis para indicar que
 pueden estar presentes, y el símbolo \sim en la fórmula de lactoles indica que el grupo -OH puede encontrarse por
 encima o por debajo del plano de la molécula (es decir, en la configuración β o α , respectivamente):



20 **[0012]** Dicha reacción permite obtener drospirenona directamente, en una única etapa del procedimiento, eliminando la necesidad de adiciones posteriores de reactivos adicionales para completar la conversión.

[0013] En el caso de usar como compuesto de partida 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β ,17 α -pregna-21,17-carbolactona (de fórmula (III) a continuación), la reacción tiene lugar de acuerdo con el siguiente esquema (esquema de reacción 2):

25



30 **[0014]** Las características y ventajas del presente procedimiento resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

[0015] Los documentos WO-A-2010/146042, EP-A-1.571.153 y US-A-6.933.395 también desvelan la conversión del compuesto (III) en el compuesto (I) (Drospirenona), usando diferentes catalizadores y oxidantes estequiométricos a los previstos en el procedimiento de la presente invención.

35 Descripción detallada de la invención

[0016] El solicitante ha desarrollado un procedimiento novedoso extremadamente simple, que permite obtener drospirenona a partir de 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) o a partir de 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β ,17 α -pregna-21,17-carbolactona (III) usando oxígeno en presencia de un sistema que comprende un compuesto de paladio en el estado de oxidación +2, una base orgánica, y tamices moleculares en un disolvente orgánico no oxidable.

40 **[0017]** El primer sustrato de reacción posible del presente procedimiento, es decir, el compuesto 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) (o una mezcla de los mismos con los lactoles correspondientes) se puede obtener a partir de productos comercialmente disponibles usando procedimientos conocidos por el experto en la técnica. Preferiblemente, dicho compuesto se obtiene de acuerdo con las etapas a) a

f) del procedimiento descrito en la EP 1828222 B1.

[0018] El segundo sustrato de reacción posible del procedimiento, es decir, el compuesto 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β ,17 α -pregna-21,17-carbolactona (III), puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5(b) de la patente de Estados Unidos 4.416.985.

[0019] Las condiciones de reacción como se describen a continuación se aplican independientemente de si se parte del compuesto (II) o del compuesto (III).

[0020] El primer componente del sistema oxidante de la invención es el oxígeno gaseoso.

[0021] El gas oxígeno gaseoso puede suministrarse al recipiente de reacción como oxígeno puro, aire, o una mezcla sintética de oxígeno con un gas inerte (por ejemplo, el llamado aire sintético, que es ampliamente utilizado en el campo médico); el oxígeno, en cualquiera de las formas anteriores, se puede usar en condiciones estáticas, es decir, dentro de un recipiente cerrado en oxígeno o en una atmósfera que contiene oxígeno, o bajo condiciones de flujo suave en la misma atmósfera gaseosa. La presión de trabajo está entre la presión de la sala (1 bar) y 10 bar.

[0022] El segundo componente del sistema de oxidación es un derivado de paladio en el estado de oxidación +2, que se utiliza en cantidades en peso comprendidas entre el 1 % y el 100 % con respecto al sustrato de oxidación.

[0023] Los ejemplos de compuestos de paladio adecuados para los propósitos de la invención incluyen acetato (Pd(C₂H₃O₂)₂), acetilacetato (Pd(C₅H₇O₂)₂), trifluoroacetato (Pd(C₂O₂F₃)₂), hexafluoroacetilacetato (Pd(C₅HO₂F₆)₂), propionato (Pd(C₃H₅O₂)₂), cloruro (PdCl₂), bromuro (PdBr₂), yoduro (PdI₂), cianuro (Pd(CN)₂), nitrato (Pd(NO₃)₂), sulfuro (PdS), óxido (PdO) e hidróxido (Pd(OH)₂); entre los compuestos se prefiere el acetato, que también se denominará en lo sucesivo como Pd(OAc)₂, la abreviatura común utilizada en la química.

[0024] El tercer componente del sistema oxidante es una base orgánica que puede seleccionarse entre: piridina y sus derivados de alquilo, trietilamina, anilina, pirrolidina, DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), y compuestos cíclicos que contienen dos o más átomos de nitrógeno, tanto aromáticos como no aromáticos; la base preferida es piridina. La cantidad en peso de la base orgánica utilizada es al menos 0,5 veces comparada con la cantidad de compuesto de paladio, y preferiblemente entre 0,5 y 25 veces más que la cantidad en peso de dicho compuesto.

[0025] Los tamices moleculares que se pueden usar son los de disponibilidad comercial común con un diámetro de poro de 3, 4 y 5 Ångstroms, preferiblemente del tipo de 3 Ångstroms (3 A), tanto en forma de polvo fino como en forma de perlas o gránulos.

[0026] Como disolvente para la reacción se puede usar un disolvente orgánico que es necesariamente inerte en condiciones de reacción, con un punto de ebullición de al menos 60 °C. Dicho disolvente se puede seleccionar entre metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, heptano, hexano, ciclohexano, tolueno, xileno, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano, tetracloroetileno, metilacetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos.

[0027] La reacción puede realizarse a una temperatura comprendida entre 60 y 140 °C, preferiblemente entre 80 y 120 °C, durante un período de tiempo comprendido entre 18 y 72 horas, preferiblemente entre 20 y 60 horas.

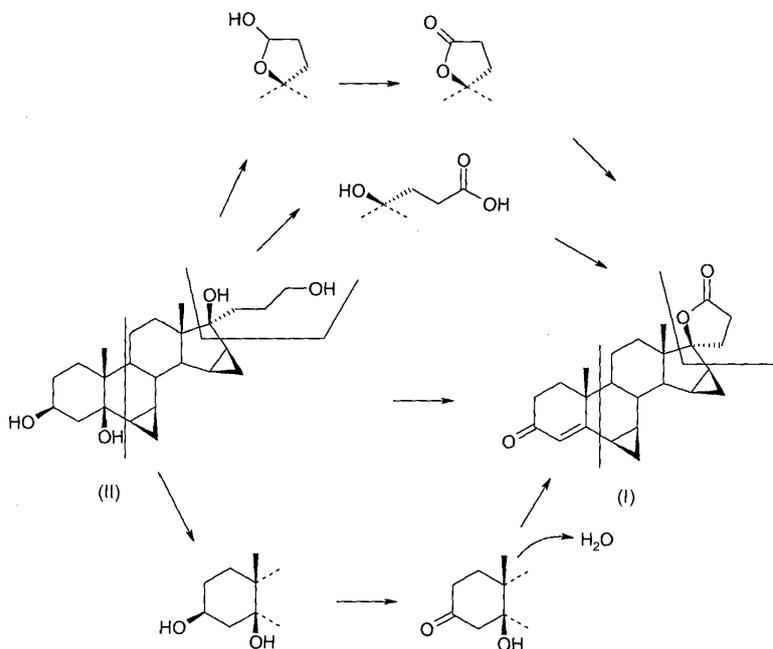
[0028] La drospirenona en bruto obtenida a través del presente procedimiento puede purificarse mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica y divulgadas en publicaciones y patentes; por ejemplo, la purificación puede conseguirse por cristalización a partir de acetato de isopropilo, como se describe en la patente EP 1828222 B1, o por cromatografía como se describe en el documento EP 75189.

[0029] La formación potencial de 1,2-deshidrodrospirenona como impureza resultante de la deshidrogenación de las posiciones 1 y 2 de drospirenona puede superarse fácilmente convirtiendo esta impureza de nuevo en drospirenona mediante hidrogenación con paladio sobre carbono en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano; la hidrogenación puede realizarse sobre la mezcla de reacción como tal después de la eliminación de oxígeno o sobre el producto recuperado.

[0030] La oxidación con alcohol por Pd(OAc)₂ se conoce y se describe en el documento "Palladium(II)-Catalyzed Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones by Molecular Oxygen", T. Nishimura et al., J. Org. Chem. 1999, 64, 6750-6755. Sin embargo, después de leer este documento, un químico con el objetivo de sintetizar drospirenona a partir de uno de los compuestos de partida de fórmula (II) o (III) anteriores, no será dirigido a aplicar el método descrito en dicho documento.

[0031] De hecho, el proceso que conduce a la formación de drospirenona a partir del intermedio (II) implica tres etapas de oxidación, una ciclación y una deshidratación que tienen que producirse en un orden específico para producir el compuesto deseado, como se muestra en el siguiente diagrama:

5



10

[0032] En particular, el grupo OH terciario en la posición 17 no debe someterse a deshidratación para generar el anillo de lactona, mientras que en la posición 5, se debe someter a deshidratación, pero sólo después de la oxidación del grupo OH secundario en la posición 3. La deshidratación "temprana" de OH en la posición 5 conducirá a la formación bien conocida de un dieno, como se describe en el documento "Synthesis of α,β -unsaturated carbonyl compounds by palladium(II)-catalyzed dehydrosilylation of silyl enol ethers", Y. Ito et al., J. Org. Chem. 1978, Vol 43 (5) en la página 1021, entrada 12.

15

20

25

30

35

[0033] El documento mencionado anteriormente por T. Nishimura *et al.* desvela en la Tabla 3 ejemplos de oxidación de alcoholes primarios alifáticos, que conducen exclusivamente a aldehídos. La Tabla 4 en el documento muestra ejemplos de oxidación de dioles en lactonas; en particular dioles simétricos (entrada 1, 2, 3) y un diol asimétrico (entrada 4); no se desvelan ejemplos relevantes para la presente invención, es decir, relacionados con la oxidación de un diol asimétrico en el que uno de los dos grupos OH es terciario y, por lo tanto, sujeto a reacciones de alcoholes terciarios, incluyendo deshidratación. La tabla 5 del documento muestra la oxidación de alcoholes secundarios. El ejemplo 7 se refiere a un esteroide en el que, sin embargo, el único grupo funcional es el grupo OH en la posición 3. Aquí de nuevo, por ejemplo, no hay grupos OH terciarios, que sin embargo se encuentran en el compuesto (II) de la presente invención en las posiciones 5 y 17. En la página 6753 los autores se centran en las limitaciones del sistema de oxidación descrito en el mismo. Curiosamente, una pequeña diferencia estructural implica cambios de reactividad impredecibles que dan como resultado una baja velocidad de reacción y la formación de numerosos subproductos, como puede verse a partir de una comparación analizada por los autores entre el comportamiento observado en los ejemplos 6 y 7 de la tabla 6 y la molécula 5 de la Figura 2, así como de la comparación de la molécula 6 en la Figura 2 con la entrada 10 de la Tabla 2. Además, según los autores, la molécula 2 de la Figura 2 no está sujeta a oxidación: es evidente que en la molécula 2, que no experimenta oxidación bajo las condiciones descritas en el documento, existe un anillo de lactona C₅ que también se puede encontrar en los compuestos según la presente invención. Finalmente, en la página 6751 del documento, se indica que el catalizador se desactiva si la reacción de oxidación se lleva a cabo en el punto de ebullición del tolueno, es decir T = 110-111 °C; por el contrario, los presentes inventores observaron que en el caso de la invención, no sólo este fenómeno no tiene lugar, sino que una reacción de oxidación llevada a cabo en tolueno a una temperatura que varía entre 100 °C y el punto de ebullición del disolvente es más rápida que cuando se lleva a cabo a temperaturas inferiores a 100 °C. Por todas las razones anteriores, el experto no será motivado a aplicar la enseñanza del documento de Nishimura *et al.* para los propósitos de la presente invención.

40

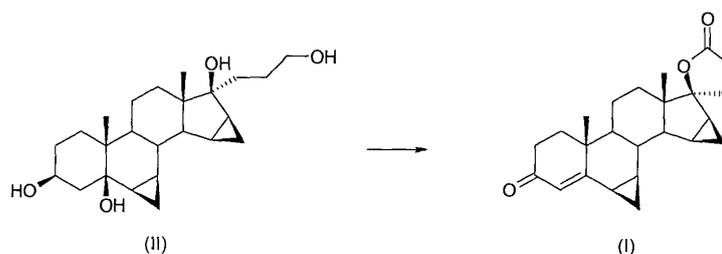
[0034] En contraste con las divulgaciones de la patente europea EP 1828222 B1 y EP 918791 B8, en la presente invención, todos los reactivos se cargan en el recipiente de reacción en una sola etapa, sin necesidad de acción

adicional en el transcurso de la reacción, y todas las reacciones anteriores tienen lugar sobre una única fase de proceso.

5 **[0035]** La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los reactivos usados en los ejemplos son de disponibilidad comercial común y se usan sin purificación previa.

EJEMPLO 1

10 **[0036]**



15 **[0037]** En un matraz de 50 ml a temperatura ambiente se le añaden 224 mg de Pd(OAc)₂ (1 mmol), 10 ml de tolueno, 0,26 ml de piridina (255 mg) y 500 mg de tamices moleculares 3 A. Se calienta a 80 °C en atmósfera de oxígeno durante 10 minutos.

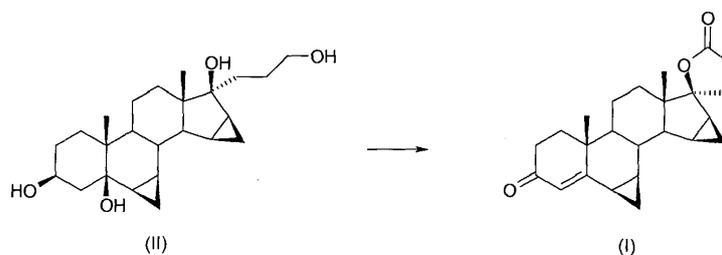
20 **[0038]** A continuación, se añadieron 500 mg de 17α-(3-hidroxiopropil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol (II) al 93 %. La mezcla de reacción se coloca en agitación a 80-85 °C todavía en atmósfera de oxígeno durante 16 h.

25 **[0039]** Después de este tiempo, la fase orgánica se filtra sobre papel lavando el filtro con cloruro de metileno y se concentra en seco por destilación a presión reducida (usando un aparato de evaporador rotatorio).

30 **[0040]** El producto en bruto tras la cromatografía sobre gel de sílice y secado hasta peso constante produce 346 mg de drospirenona (pureza por HPLC, medida a 245 nm, 99,01 %).

EJEMPLO 2

35 **[0041]**



40 **[0042]** En un matraz de 1 litro a temperatura ambiente se añadieron 1,3 g de Pd(OAc)₂, 300 ml de tolueno, 7,8 ml de piridina (7,65 g) y 15 g de tamices moleculares 3 A.

45 **[0043]** Se calienta a 80 °C, la presión interna se ajusta primero a 4 bares con nitrógeno y a continuación a 4,5 bares con oxígeno. La reacción se agita en estas condiciones durante 20 minutos mientras se mantiene la presión global a 4,5 bares usando oxígeno.

[0044] Se añaden a continuación 15 g de 17α-(3-hidroxiopropil)-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol (II) al 93 %. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 80 °C en una atmósfera de oxígeno/nitrógeno a 4,5 bar durante 64 h.

[0045] La fase orgánica se filtra lavando el filtro con cloruro de metileno y se concentra en seco (destilación en un aparato evaporador rotatorio).

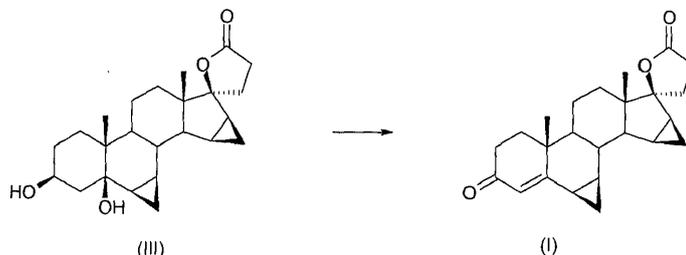
[0046] El producto bruto se cristaliza utilizando acetato de isopropilo produciendo después del secado a un peso

constante de 7,5 g de drospirenona.

[0047] A partir de las aguas madre de cristalización se recuperan 1,5 g más de drospirenona por cromatografía.

5 **EJEMPLO 3**

[0048]



10 **[0049]** En un matraz de 50 ml a temperatura ambiente se añadieron 22 mg de Pd(OAc)₂, 12 ml de tolueno, 0,4 ml (392 mg) de piridina y 1 g de tamices moleculares 3 A.

[0050] Se calienta a 80 °C en atmósfera de oxígeno durante 10 minutos.

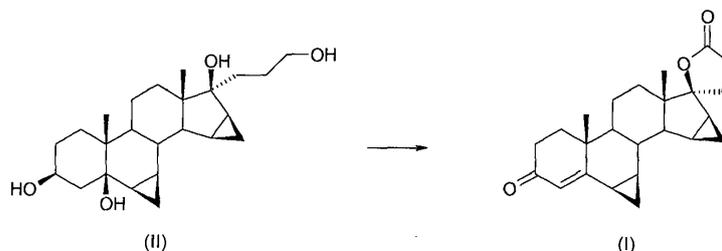
15 **[0051]** A continuación, se añaden 772 mg de 3β,5-dihidroxi-6β,7β;15β,16β-dimetilen-5β,17α-pregna-21,17-carbolactona (III). La mezcla de reacción se pone en agitación a 80 °C aún en una atmósfera de oxígeno durante 36 h.

20 **[0052]** La fase orgánica se filtra en papel lavando el filtro con cloruro de metileno y se concentra en seco (destilación en un aparato de evaporador rotatorio).

[0053] El producto en bruto tras la cromatografía sobre gel de sílice y secado hasta peso constante produce 601 mg de drospirenona (pureza por HPLC, medida a 245 nm, 98,04 %).

25 **EJEMPLO 4**

[0054]



30 **[0055]** En un matraz de 2 litros a temperatura ambiente se añaden 1,4 g de Pd(OAc)₂, 1 litro de tolueno, 26,1 ml de piridina (25,6 g) y 50 g de tamices moleculares 3 A en forma de polvo. Se calienta a 80 °C en atmósfera de oxígeno. La mezcla se agita en estas condiciones durante 10 minutos mientras se mantiene la atmósfera de oxígeno.

35 **[0056]** Se añaden a continuación 50 g de 17α-(3-hidroxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetileno-5β-androstan-3β,5,17β-triol (II) al 93 %.

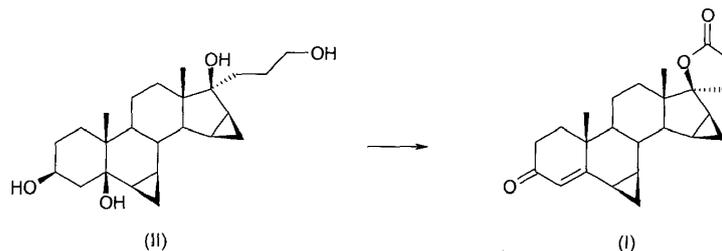
[0057] La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 85 °C aún en una atmósfera de oxígeno durante 64 h.

40 **[0058]** La fase orgánica se filtra lavando el filtro con tolueno y se concentra en seco (destilación en un aparato evaporador rotatorio).

[0059] El residuo se cristaliza utilizando acetato de isopropilo produciendo 32,1 g de drospirenona. A partir de las aguas madre de cristalización se recuperan 4,5 g más de drospirenona por cromatografía.

45 **EJEMPLO 5**

[0060]



5 [0061] En un matraz de 250 ml a temperatura ambiente se añadieron 0,14 g de Pd(OAc)₂, 100 ml de tolueno, 2,6 ml (2,55 g) de piridina y 5 g de tamices moleculares 3 A en forma de polvo. Se calienta a 80 °C en atmósfera de oxígeno. La mezcla se agita en estas condiciones durante 10 minutos mientras se mantiene la atmósfera de oxígeno.

10 [0062] Se añaden a continuación 5 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetileno-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) al 93 %. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 100-110 °C aún en una atmósfera de oxígeno durante 64 h (suspensión de color oscuro).

15 [0063] La fase orgánica se filtra lavando el filtro con tolueno y se concentra en seco (destilación en un aparato evaporador rotatorio).

[0064] El residuo se cristaliza con acetato de isopropilo produciendo 3,1 g de drospirenona, que, en el análisis por HPLC, muestran la presencia de 1,2-deshidrodrospirenona como impureza principal.

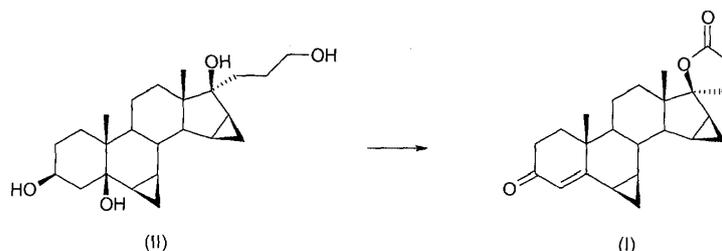
20 [0065] La muestra se hidrogena en 30 ml de tetrahidrofurano en presencia de paladio al 5 % sobre carbono (100 mg) mientras se mantiene una presión de hidrógeno en exceso de 1 a 1,5 bar a T = 5 °C.

[0066] Después de la terminación de la reacción, el catalizador se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida.

25 [0067] La recuperación es de 2,96 g de drospirenona mostrando una cantidad de 1,2-deshidrodrospirenona inferior al 0,10 % en base a un análisis adicional por HPLC.

EJEMPLO 6

30 [0068]



35 [0069] En un matraz de 3 litros a temperatura ambiente se añaden 1,4 g de Pd(OAc)₂, 1 litro de acetato de butilo, 26,1 ml de piridina (25,6 g) y 50 g de tamices moleculares 3 A en gránulos. Se calienta a 80 °C en atmósfera de oxígeno. La mezcla se agita en estas condiciones durante 20 minutos mientras se mantiene la atmósfera de oxígeno.

40 [0070] A continuación, se añaden 50 g de 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) al 93 %. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a 80 °C aún en una atmósfera de oxígeno durante 64 h (suspensión de color amarillo).

[0071] La fase orgánica se filtra lavando el filtro con tolueno y se concentra en seco (destilación en un aparato evaporador rotatorio).

45 [0072] El residuo se cristaliza utilizando acetato de isopropilo produciendo 33,1 g de drospirenona. A partir de las aguas madre de cristalización se recuperan 4,1 g más de drospirenona por cromatografía.

durante un periodo de tiempo entre 18 y 72 horas.

- 5 **11.** Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha etapa se realiza con acetato de paladio, en presencia de piridina como una base orgánica, utilizando tamices moleculares con un diámetro de poro de 3 ángstrom, a una temperatura entre 80 y 120 °C, y durante un periodo de tiempo entre 20 y 60 horas.