

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 145**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.02.2013 PCT/IB2013/051377**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014 WO14128525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2013 E 13716407 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.09.2017 EP 2958929**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2018

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

72 Inventor/es:
**LENNA, ROBERTO;
REWINKEL, JOHANNES BERNARDUS MARIA;
BARBIERI, FRANCESCO y
LUONI, MARIA GIOVANNA**

74 Agente/Representante:
RUO , Alessandro

ES 2 651 145 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

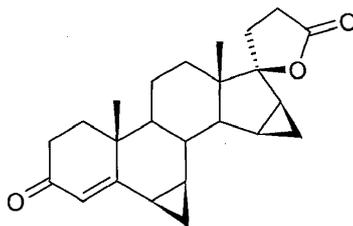
Proceso para la preparación de drospirenona

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 la preparación de drospirenona a escala industrial.

10 **Estado de la técnica**

[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 indica comúnmente por el nombre drospirenona:



15

(I)

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

20

[0004] Se conocen en la bibliografía diversos procedimientos para la preparación de drospirenona.

[0005] El procedimiento descrito en la patente Europea EP 075189 B1 obtiene el producto final drospirenona por oxidación en caliente de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol con la mezcla piridina/agua/anhidrido crómico. Esta etapa constituye un inconveniente sustancial del proceso: de hecho, el anhidrido crómico, como todos los compuestos de Cr (VI), es un carcinógeno comprobado, el uso del cual está sujeto a restricciones legislativas de tal forma que las precauciones requeridas durante su uso y eliminación lo hacen virtualmente inutilizable.

25

[0006] Otro procedimiento para la preparación de drospirenona se describe en la patente europea EP 918791 B8; en el proceso de este documento se obtiene la drospirenona, de nuevo a partir de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol, en dos fases distintas y empleando un oxidante tal como, por ejemplo, bromato de potasio en presencia de sales de rutenio como catalizadores, que necesariamente deben eliminarse por completo del producto. La patente europea EP 1828222 B1 describe un procedimiento adicional, en el que la etapa de oxidación se realiza usando hipoclorito de calcio como oxidante en presencia de un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo como catalizador; en el procedimiento de esta patente, el oxidante se añade en porciones hasta la finalización de la reacción. Este procedimiento supera las desventajas de la técnica anterior ya que el hipoclorito de calcio no es un reactivo carcinogénico, ni el radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo es un catalizador metálico que impone una purificación del producto final; sin embargo, la necesidad de adiciones posteriores de reactivo y los controles analíticos en el transcurso de la reacción, por simples que sean, son un obstáculo para una producción estandarizada que debe proceder de manera continua o casi continua. En consecuencia, el método de esta patente también tiene inconvenientes de proceso desde el punto de vista de una producción industrial.

35

40

[0007] El documento EP 2,551,275 A1 describe un proceso para la preparación de drospirenona, que comprende como una primera etapa la oxidación de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol con un agente oxidante que puede ser oxígeno o mezclas gaseosas que comprenden oxígeno, en presencia de un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (o un derivado del mismo) e hidroxilamina; y una etapa de adición de un ácido prótico directamente en el recipiente donde se produjo la oxidación al final de la primera etapa.

50

[0008] Por lo tanto, todavía existe la necesidad de tener un proceso simple que permita superar los inconvenientes de la técnica anterior.

[0009] El objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un procedimiento industrial que permita la preparación de drospirenona evitando el uso de reactivos que sean peligrosos o cuyo uso este en cualquier caso restringido por las regulaciones de la industria, y minimizando las intervenciones del operador durante el propio procedimiento.

5

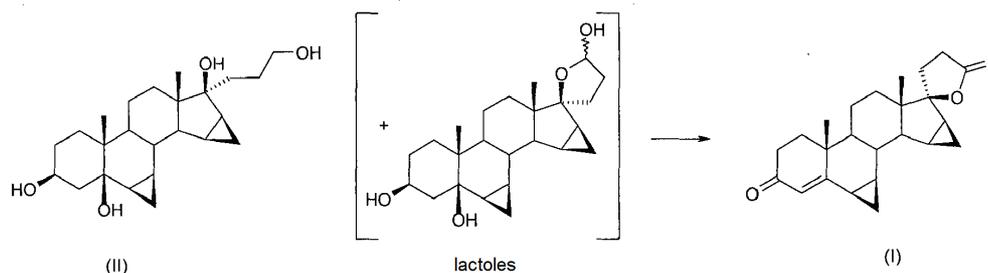
Resumen de la invención

[0010] Este objeto se consigue con la presente invención, que se refiere a un procedimiento para la producción de drospirenona que comprende la reacción del compuesto 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β , 16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol con oxígeno gaseoso en presencia de cantidades catalíticas del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (o un derivado del mismo), una sal férrica y cloruro de sodio, en un disolvente que consiste en ácido acético o una mezcla de un ácido y al menos un disolvente orgánico, a una temperatura de entre 30 y 50 °C.

[0011] La definición "cantidades catalíticas" se refiere a una cantidad molar no estequiométrica de reactivo, es decir, por debajo de la cantidad estequiométrica teórica necesaria si el compuesto fuera el oxidante primario de la reacción.

[0012] En la reacción, el compuesto 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β , 16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol, que tiene la fórmula (II) a continuación, puede estar en una mezcla con uno o ambos lactoles, como se describe en el ejemplo 6 de la patente citada EP 1828222 B1. El esquema de reacción (esquema de reacción 1) es el siguiente, en el que los lactoles se muestran entre paréntesis para indicar que pueden estar presentes o no y el símbolo \sim en la fórmula de los lactoles indica que el grupo -OH se puede ubicar por encima o por debajo del plano de la molécula (por lo tanto, respectivamente, en la configuración β o α):

25



[0013] El disolvente consiste en ácido acético puro, o en ácido acético u otro ácido en una mezcla con uno o más disolventes orgánicos.

30

[0014] Dicha reacción permite que se obtenga drospirenona directamente, en una sola etapa de procedimiento, eliminando así la necesidad de adiciones posteriores de otros reactivos, tales como, por ejemplo, ácido prótico o una base en etapas de reacción intermedias para completar la conversión.

[0015] Las características y ventajas del presente proceso se ilustran en detalle en la siguiente descripción.

35

Descripción detallada de la invención

[0016] El Solicitante ha desarrollado un procedimiento nuevo, extremadamente sencillo, que permite que se obtenga drospirenona usando oxígeno en presencia de un sistema catalítico que consiste en un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo, una sal férrica (es decir, en la que el hierro está en el estado de oxidación (III)) y cloruro de sodio, y en un disolvente que consiste en, o que comprende, un ácido.

40

[0017] El radical del compuesto 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo se conoce en el campo con la abreviatura TEMPO, que se usará en lo sucesivo en el presente documento.

45

[0018] La oxidación de alcoholes con TEMPO, nitrato férrico y cloruro de sodio se describió recientemente en el artículo "Development of a general and practical iron nitrate/TEMPO-catalysed aerobic oxidation of alcohols to aldehydes/ketones: catalysis with table salt" publicado en Adv. Synth. Catal. 2011, 353, 1005-1017.

50

[0019] A partir de la lectura de este artículo, sin embargo, un experto en química de esteroides no se habría dirigido a aplicar lo que se describe en la reacción de la presente invención.

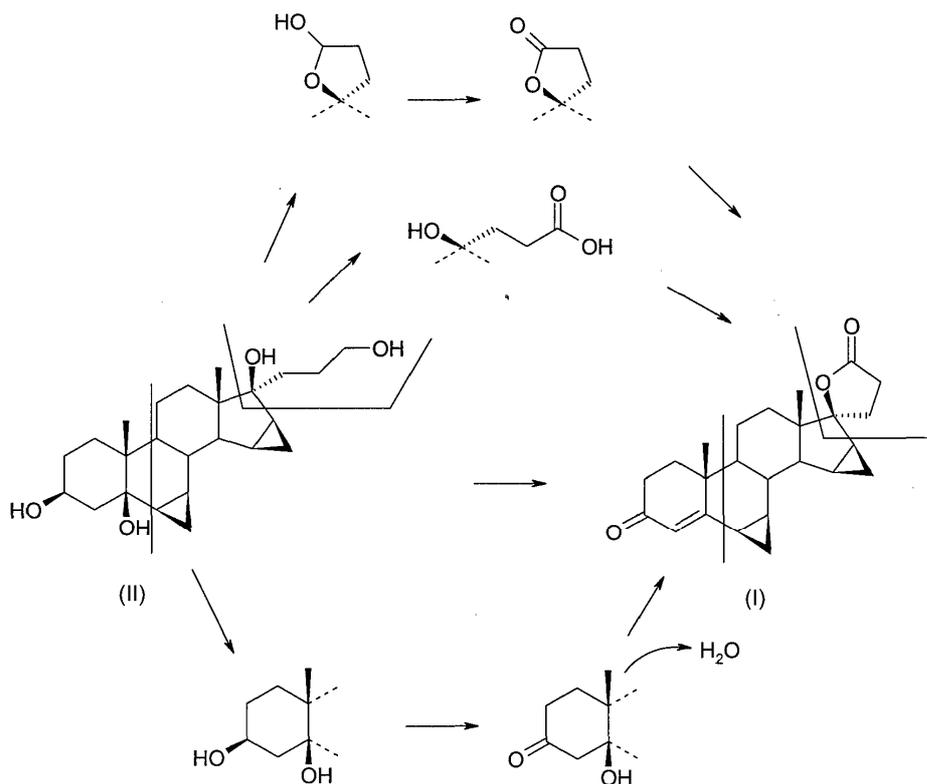
[0020] En el resumen del artículo, los autores declaran claramente que las oxidaciones de alcoholes simples (alquil- y fenil-carbinoles y alcoholes alílicos) con oxígeno son bien conocidas, mientras que el objeto del artículo es proporcionar un método de oxidación para alenoles y alcoholes propargílicos.

5 **[0021]** No se hace referencia a moléculas complejas tales como esteroides o a la posibilidad de obtener transformaciones distintas de una oxidación del alcohol en aldehído o cetona.

10 **[0022]** La oxidación descrita, en 1,2-dicloroetano como disolvente preferido, sirve para la obtención selectiva de cetonas y/o aldehídos a partir de alcoholes. No se describe ningún ejemplo para la obtención de un ácido de un alcohol o de una lactona de un lactol, transformaciones que, por otro lado, son necesarias para obtener drospirenona. El 1,2-dicloroetano, utilizado a temperatura ambiente, es el disolvente preferido indicado en el artículo, como se establece claramente en la página 1011, párrafo "Procedimientos típicos para la síntesis de aldehídos o cetonas" del artículo.

15 **[0023]** A partir de la lectura del artículo, un experto en la técnica no habría aprendido la indicación de usar un ácido como disolvente de reacción, en solitario o en combinación con un disolvente orgánico, a una temperatura de entre 30 y 50 °C.

20 **[0024]** Las reacciones implicadas en la transformación de (II) (y posiblemente lactoles) en (I) del esquema 1 son múltiples y comprenden la formación de un doble enlace por eliminación de agua y la formación ex novo de un anillo de lactona; en particular, las reacciones de oxidación, ciclación y deshidratación son necesarias en dicha transformación; estas reacciones se ilustran en el siguiente diagrama, en las dos líneas superiores de las cuales se indican las transformaciones que tienen lugar en el carbono en la posición 17 del esqueleto de esteroides (en caso de que el reactivo sea un lactol, la transformación consiste únicamente en la última etapa indicada en la línea superior), mientras que en la línea inferior se indican las transformaciones que tienen lugar en el anillo A (según la nomenclatura de la IUPAC) del esqueleto de esteroides:



30 **[0025]** A diferencia de lo que se describe en la patente europea EP 1828222 B1 y en la EP 918791 B8, en la presente invención todos los reactivos se cargan en el recipiente de reacción en una sola adición, sin la necesidad de intervenciones adicionales en el transcurso de la reacción, y todas las reacciones indicadas anteriormente tienen lugar en el transcurso de una única etapa de proceso.

35 **[0026]** El sustrato de oxidación del presente procedimiento, es decir 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-

5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (o una mezcla de los mismos con los lactoles correspondientes) se puede obtener partiendo de productos comerciales por medio de procedimientos conocidos por un experto en la técnica. Preferiblemente, dicho compuesto se obtiene de acuerdo con el procedimiento descrito en las etapas a) a f) de la patente EP 1828222 B1.

5 [0027] El oxígeno gaseoso se puede suministrar al recipiente de reacción como oxígeno puro, aire o una mezcla sintética de oxígeno con un gas inerte (por ejemplo, el denominado aire sintético, ampliamente utilizado en el campo de la medicina); el oxígeno, en cualquiera de estas formas, puede usarse en condiciones estáticas, es decir, en un recipiente cerrado que contiene una atmósfera gaseosa que consiste en o que contiene oxígeno, o en condiciones de flujo ligero de la misma atmósfera gaseosa.

10 [0028] Como se menciona, como primer componente del sistema catalítico, es posible usar el compuesto conocido como TEMPO o derivados del mismo; los derivados de TEMPO de uso posible son el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-(benzoiloxi)-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo, el radical 4-acetamido-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo y el radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo. Este componente se usa en una cantidad de entre 15 y el 25 % en moles, preferiblemente el 20 % en moles, con respecto al sustrato de reacción.

15 [0029] El catalizador de TEMPO o los derivados del mismo se añaden en una sola porción al comienzo de la reacción y no se ven afectados por el entorno ácido de reacción.

20 [0030] El segundo componente del sistema catalítico es una sal férrica tal como, por ejemplo, nitrato férrico nonahidrato $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, que se añade como polvo fino en una cantidad de entre el 15 y el 25 % en moles, preferiblemente el 20 % en moles, con respecto al sustrato de reacción.

25 [0031] El tercer componente del sistema catalítico es cloruro sódico, que se añade como polvo fino en una cantidad de entre el 15 y el 25 % en moles, preferiblemente el 20 % en moles, con respecto al sustrato a oxidar.

30 [0032] Se puede usar ácido acético como disolvente para la reacción, en solitario o en una mezcla con un disolvente orgánico; el disolvente debe ser claramente inerte en las condiciones de reacción, y puede seleccionarse entre éter etílico, éter diisopropílico, metil-t-butil-éter, tetrahydrofurano, metiltetrahydrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, heptano, hexano, ciclohexano, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,1-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o mezclas de los mismos.

35 [0033] Como alternativa, en el caso en el que no se usa ácido acético, el disolvente de reacción consiste en uno de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente, o una mezcla de los mismos, a los que se añade un ácido seleccionado de ácido oxálico, ácido cítrico, ácido para toluenosulfónico, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido xinafónico (ácido 1-hidroxi-2-naftoico), ácido benzoico y derivados de sustitución de los mismos en el anillo aromático, o bisulfitos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Los ácidos próticos mencionados se pueden usar en forma anhidra o en cualquier forma hidratada conocida (por ejemplo, en el caso de ácidos oxálico y para toluenosulfónico, comúnmente disponibles comercialmente en la forma de los monohidratos de los mismos), o en forma de soluciones acuosas (por ejemplo, en el caso del ácido clorhídrico, comúnmente disponible comercialmente como una solución acuosa a la concentración máxima estable, de aproximadamente el 37 % en peso, o a una concentración igual a aproximadamente el 18% en peso, o ácido nítrico).

40 [0034] Los disolventes preferidos para la reacción son ácido acético puro (conocido en química como "glacial") y mezclas de uno o más de los disolventes orgánicos mencionados anteriormente y un ácido seleccionado de ácido acético, ácido cítrico o bisulfito de potasio monohidratado.

45 [0035] La reacción de oxidación se puede realizar a una temperatura de entre 30 y 50 °C, y preferiblemente de entre 30 y 40 °C, durante un tiempo de entre 2 y 24 horas, preferiblemente de entre 6 y 20 horas.

50 [0036] La drospirenona en bruto obtenida con el presente procedimiento puede purificarse con técnicas conocidas por los expertos en la técnica y descritas en las publicaciones y patentes; por ejemplo, la purificación se puede lograr por cristalización en acetato de isopropilo, como se describe en la patente EP 1828222 B1. Los inventores han encontrado que los rendimientos de drospirenona en el procedimiento varían entre aproximadamente el 60 y el 85 %.

55 [0037] La invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ejemplo ilustrativo y no limitativo de la presente invención. Los reactivos usados en los ejemplos están comúnmente disponibles comercialmente y se usan sin la necesidad de purificaciones preventivas. Todas las concentraciones se

expresan en porcentajes en peso a menos que se especifique otra cosa.

EJEMPLO 1

5 **[0038]** En un matraz de 100 ml se carga 1 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) en 3 ml de ácido acético glacial.

[0039] Se añaden 200 mg de nitrato férrico nonahidrato, 78 mg de TEMPO y 29 mg de cloruro sódico.

10 **[0040]** La mezcla de reactivo se agita a 35 °C durante 16 horas en una atmósfera de oxígeno puro. El progreso de la reacción se controla por TLC a partir de la cual se encuentra la desaparición del producto de partida (II) y la formación de drospirenona (I) (en comparación con muestras de los compuestos puros obtenidos por métodos conocidos en el campo).

15 **[0041]** Al final de la reacción, la mezcla de reacción se vierte en 12 ml de agua, se extrae con acetato de etilo, obteniéndose de este modo, después de la evaporación del disolvente, 1,05 g de residuo.

[0042] Mediante análisis de HPLC (método Ph europeo), se confirman los hallazgos de TLC anteriores: intermedio (II) ausente, drospirenona (I) presente. El producto en bruto, cristalizado en acetato de isopropilo según un método conocido en la bibliografía, proporciona un producto de calidad farmacéutica.

EJEMPLO 2

25 **[0043]** En un matraz de 100 ml se cargan 5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) en 30 ml de cloruro de metileno. Se añaden 1 g de nitrato férrico nonahidrato, 400 mg de TEMPO y 150 mg de cloruro sódico y 250 mg de ácido cítrico.

30 **[0044]** La mezcla de reactivo se agita a 35 °C durante 20 horas en una atmósfera de oxígeno puro. El progreso de la reacción se controla por TLC a partir de la cual se encuentra la desaparición del producto de partida (II) y la formación de drospirenona (I) (en comparación con muestras de los compuestos puros obtenidos por métodos conocidos en el campo).

[0045] Al final de la reacción, la mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava con una solución básica (NaHCO₃).

35 **[0046]** Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 5,2 g de producto sin tratar.

[0047] Mediante análisis de HPLC (método Ph europeo), se confirman los hallazgos de TLC anteriores: intermedio (II) ausente, drospirenona (I) presente. El producto en bruto, cristalizado en acetato de isopropilo según un método conocido en la bibliografía, proporciona un producto de calidad farmacéutica.

EJEMPLO 3

45 **[0048]** En un matraz de 2 litros se cargan 23,3 g de nitrato férrico nonahidrato, 12,2 g de TEMPO, 4,5 g de cloruro sódico, 750 ml de acetato de isopropilo, 7,5 g de ácido cítrico y 150 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II).

50 **[0049]** La mezcla se agita a 35 °C en una atmósfera de oxígeno puro. El progreso de la reacción se controla después de 18 horas mediante TLC a partir de la cual se encuentra la desaparición del producto de partida (II) y la formación de drospirenona (I) como tinción principal (comparación frente a una muestra auténtica).

[0050] La mezcla de reacción se lava con 250 ml de una solución acuosa básica (NaHCO₃) y luego con 250 ml de agua.

55 **[0051]** El disolvente se elimina a presión reducida, obteniéndose así 170 g de residuo. Después de la cristalización con acetato de isopropilo y la eliminación del sólido filtrado, se obtienen 104 g de drospirenona (I) de calidad farmacéutica.

EJEMPLO 4

60 **[0052]** En un matraz de 100 ml se cargan 5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) en 25 ml de acetato de butilo.

[0053] Se añaden 775 mg de nitrato férrico nonahidrato, 400 mg de TEMPO, 150 mg de cloruro sódico y 250 mg de ácido cítrico.

5 **[0054]** La mezcla de reactivo se agita a 35 °C durante 20 horas en una atmósfera de oxígeno puro. El progreso de la reacción se controla por TLC a partir de la cual se encuentra la desaparición del producto de partida (II) y la formación de drospirenona (I) (en comparación con muestras de los compuestos puros obtenidos por métodos conocidos en el campo).

10 **[0055]** Al final de la reacción, la mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava con una solución básica (NaHCO₃).

[0056] Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 5,12 g de producto sin tratar.

15 **[0057]** Mediante análisis de HPLC (método Ph europeo), se confirman los hallazgos de TLC anteriores: intermedio (II) ausente, drospirenona (I) presente. El producto en bruto, cristalizado en acetato de isopropilo según un método conocido en la bibliografía, proporciona un producto de calidad farmacéutica.

EJEMPLO 5

20 **[0058]** En un matraz de 100 ml se cargan 5 g de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (II) en 25 ml de 80/20 de clorobenceno-acetato de isopropilo.

25 **[0059]** Se añaden 770 g de nitrato férrico nonahidrato, 400 mg de TEMPO, 150 mg de cloruro sódico y 250 mg de ácido cítrico.

[0060] La mezcla de reactivos se agita mientras se lleva la temperatura desde el valor inicial de 30 °C a 45 °C durante un período de 20 horas en atmósfera de oxígeno puro.

30 **[0061]** El progreso de la reacción se controla por TLC a partir de la cual se encuentra la desaparición del producto de partida (II) y la formación de drospirenona (I) (en comparación con muestras de los compuestos puros obtenidos por métodos conocidos en el campo).

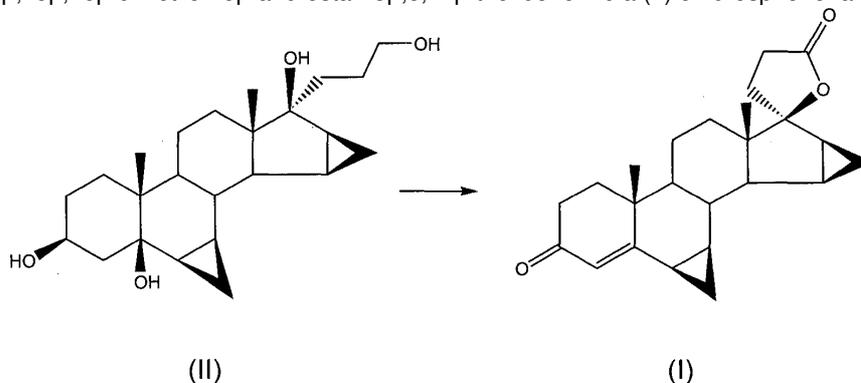
35 **[0062]** Al final de la reacción, la mezcla de reacción se vierte en 30 ml de agua, las fases se separan y la fase orgánica se lava con una solución básica (NaHCO₃) y después con agua.

[0063] Después de la evaporación del disolvente, se obtienen 5,05 g de producto sin tratar.

40 **[0064]** Mediante análisis de HPLC (método Ph europeo), se confirman los hallazgos de TLC anteriores: intermedio (II) ausente, drospirenona (I) presente. El producto en bruto, cristalizado en acetato de isopropilo según un método conocido en la bibliografía, proporciona un producto de calidad farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de drospirenona (I), que comprende la reacción de transformación de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol de fórmula (II) en drospirenona (I):



5 con oxígeno gaseoso a una temperatura de entre 30 y 50 °C, en presencia de un sistema catalítico que consiste en un radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo o un derivado del mismo, una sal férrica y cloruro sódico, en el que cada uno de los componentes del sistema catalítico está presente en una cantidad de entre el 15 y el 25 % en moles con respecto al sustrato a transformar, en un disolvente que consiste en ácido acético o una mezcla de un ácido y al menos un disolvente orgánico.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el oxígeno se emplea en forma de oxígeno puro, aire o mezclas de gas inerte y oxígeno.

15 3. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el derivado del radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo radical se selecciona de entre el radical 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo radical, 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 o el radical 4-amino-2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo.

20 4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho ácido se selecciona de ácido acético, ácido oxálico anhidro o hidratado, ácido cítrico, ácido para-toluenosulfónico anhidro o hidratado, ácido fórmico, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido xinafoico, ácido benzoico y derivados de sustitución de los mismos, en el anillo aromático, o bisulfitos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos.

25 5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho disolvente es un disolvente orgánico seleccionado entre éter etílico, éter diisopropílico, metil t-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, heptano, hexano, ciclohexano, tolueno, xileno, cloruro de metileno, 1,1-dicloroetano, 1,1,2-tricloroetano, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, clorobenceno o mezclas de los mismos.

30 6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho ácido se emplea en la reacción como una solución acuosa.