

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 399**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2006 E 12165450 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2527356**

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

30 Prioridad:

21.07.2005 EP 05090214
21.07.2005 US 185984

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

12.04.2018

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

SEBA, HARTMUT y
SEILZ, CARSTEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 399 T3

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

DESCRIPCIÓN

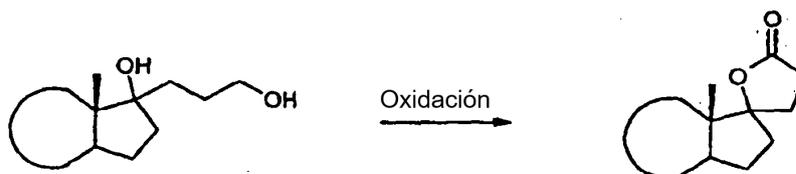
Procedimiento de producción de 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas por la oxidación libre de metal de 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostano

5 La presente descripción describe determinada materia que no está dentro del ámbito de las presentes reivindicaciones. Sin embargo, este tema es relevante en el sentido de que ayuda al experto ilustrando además el tema técnico que puede ayudarlo a ejecutar el procedimiento reivindicado. Por consiguiente, aunque este tema no está abarcado por las reivindicaciones actuales y no forma parte de la invención protegida por las presentes reivindicaciones, se ha dejado, no obstante, Por consiguiente, aunque este tema no está abarcado por las reivindicaciones actuales y no forma parte de la invención protegida por las presentes reivindicaciones, se ha dejado, no obstante, en la presente descripción con el fin de permitir mejor que el experto lleve a cabo esa materia asunto de la presente invención reivindicada.

15 Esta invención se refiere a procedimientos para la producción de 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas, así como 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas, en particular procedimientos para la producción de 3-oxo-17 α -pregnan-21,17-carbolactonas, así como 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactonas. Además, la invención se refiere al hemisolvato de diclorometano de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17 carbolactona.

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

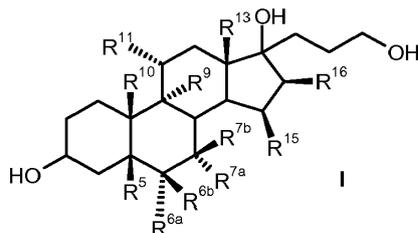
La elaboración de la esteroide-21,17-espirolactona puede llevarse a cabo por oxidación del 17-hidroxi-17-(3-hidroxipropil)esteroide correspondiente



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

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

40 Este objetivo se logró de acuerdo con la invención en la que los 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostano de fórmula general I



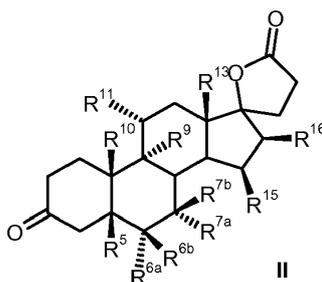
en la cual

R⁵ es hidrógeno, hidroxilo;

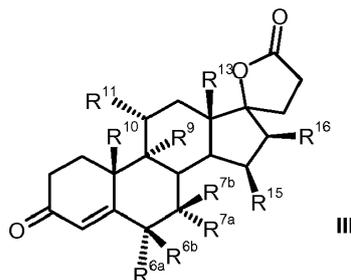
R^{6a} es hidrógeno junto con R⁵ un doble enlace o junto con R^{7a} un grupo -CH₂;

- R^{6b} es hidrógeno, junto con R^{7b} un grupo $-CH_2$ o un doble enlace;
 R^{7a} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxicarbonilo C_1-C_4 , tioacilo C_1-C_4 o junto con R^{6a} un grupo $-CH_2$;
 R^{7b} es hidrógeno o junto con R^{6b} un grupo $-CH_2$;
 R^9 es hidrógeno, junto con R^{11} un doble enlace o junto con R^{11} un grupo epoxi $-O-$;
 R^{10} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{11} es hidrógeno, junto con R^9 un doble enlace o junto con R^9 un grupo epoxi $-O-$;
 R^{13} es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{15} es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , junto con R^{16} un grupo $-CH_2$ o un doble enlace;
 R^{16} es hidrógeno, junto con R^{15} un doble enlace,

- se hacen reaccionar con un hipoclorito orgánico o inorgánico como un agente de oxidación en presencia de cantidades catalíticas de un derivado de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido para formar las 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas de Fórmula II



- Si R^5 es un grupo hidroxilo, los compuestos de fórmula II pueden convertirse en presencia de un ácido a $pH < 5$ con agua que se elimina en compuestos de fórmula III



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

- Los alcoholes primarios pueden oxidarse en aldehídos con bromito de sodio ($NaBrO_2$) o hipoclorito de calcio $[Ca(OCl)_2]$ en presencia de derivados de TEMPO [S. Torii y col. J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466]. También puede usarse hipoclorito de sodio ($NaOCl$) como un agente de oxidación (Org. Synth. 69, 212).

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

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

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

- La lactonización oxidativa de los 1,4-dioles transcurre en muchas etapas a través del aldehído, que forma en primer lugar lactol en una fase intermedia; el grupo hidroxilo casi-secundario de dicho lactol después debe oxidarse adicionalmente. La lactonización oxidativa de los 1,4-dioles requiere condiciones todavía más duras (al menos cantidades equimolares del derivado de TEMPO (J.M. Bobbitt y col. J. Org. Chem. 1991, 56, 6110-6114) u otros agentes oxidantes en asociación con cantidades aumentadas del catalizador TEMPO (J. Einhorn, J. Org. Chem. 1996, 61, 7452-7454; en presencia de una adición de bromuro: S.D. Rychnovsky, J. Org. Chem. 1999, 64, 310-312, en presencia de iones bromuro producidos *in situ* a partir del agente oxidante bromito de sodio: F. Torii, J. Org. Chem. 1990, 55, 462-466). En vista de la técnica anterior, fue por lo tanto sorprendente que la lactonización oxidativa en el anillo D y la oxidación del grupo 3-hidroxilo secundario de los 17-(3-hidroxipropil)-3,17-

dihidroxiandrostano de fórmula general I (en total tres etapas de oxidación) puede realizarse con éxito simultáneamente en condiciones moderadas en presencia de cantidades catalíticas de derivados de TEMPO. Además, fue sorprendente que el procedimiento de acuerdo con la presente invención pueda realizarse con solo 1,0 a 2,0 equivalentes de hipoclorito por etapa de oxidación, por lo tanto en total de 3,0 a 6,0 equivalentes molares de hipoclorito bastan sin las adiciones de bromuro co-catalítico. El documento WO-A-98/06738 divulga la lactonización oxidativa que produce los mismos compuestos que los producidos en la presente invención, usando NaBrO_3 como oxidante y RuCl_3 como catalizador.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza con un total de al menos 3 equivalentes molares de hipoclorito alcalino, hipoclorito orgánico o al menos 1,5 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérreo como agente oxidante; preferentemente con 3-6 equivalentes molares de hipoclorito alcalino o 1,5-3 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérreo, en especial preferentemente 3-4 equivalentes molares de hipoclorito alcalino o 1,5-2 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérreo.

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

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

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

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

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

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

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

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

El pH puede ajustarse convenientemente con un ácido de Brønsted adecuado, tales como ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido acético) o ácidos inorgánicos (HCl , H_2SO_4 , H_3PO_4), o sales ácidas de ácidos multivalentes (bicarbonatos, hidrogenosulfatos, hidrogenofosfatos, etc.). Preferentemente se usan bicarbonatos alcalinos, en especial preferentemente bicarbonato de potasio.

La reacción de oxidación se interrumpe por adición de un agente reductor para inactivar el exceso del reactivo hipoclorito. Para este fin, es adecuado cualquier agente reductor con un potencial redox correspondiente que se conozca por un experto en la materia. Se usa preferentemente una solución acuosa de hidrogenosulfito alcalino de acuerdo con la presente invención. En especial preferentemente se usa hidrogenosulfito de sodio o de potasio (NaHSO_3 o KHSO_3) o la solución acuosa de disulfito de sodio o potasio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o $\text{K}_2\text{SO}_2\text{O}_5$).

Si, en la mezcla de reacción, se inactiva el exceso de reactivo hipoclorito a $\text{pH} < 5$ por lo tanto sin adición de una base o de un tampón básico, o en presencia de una adición ácida adicional, las 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula II (si $\text{R}^5 = \text{OH}$) de esta manera eliminan agua e igualmente se forman en la mezcla de reacción las 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas de fórmula III. La finalización de la reacción de oxidación a un pH de menos de 5 hace posible la producción de los compuestos de fórmula III en un procedimiento de un solo reactor.

Si, en la mezcla de reacción, se inactiva el exceso de reactivo hipoclorito por adición de una base o de un tampón básico a $\text{pH} > 5$, pueden aislarse las 3-oxo-pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula II. La finalización de la reacción de oxidación a un pH de más de 5 hace posible la producción específica de compuestos de fórmula II.

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

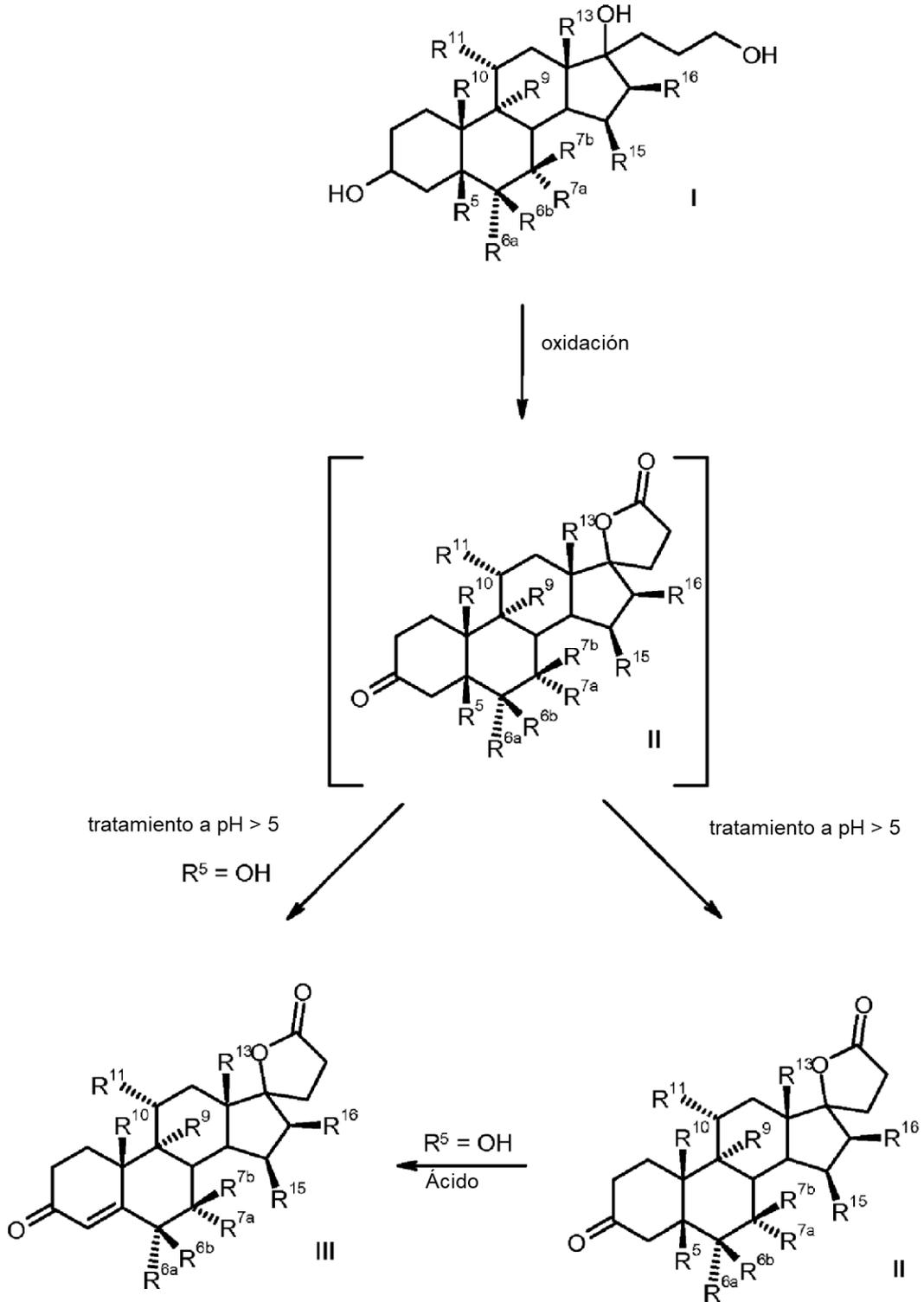
Para ajustar el pH, puede usarse cualquier base inorgánica u orgánica adecuada o cualquier tampón adecuado o cualquier sistema tampón adecuado. La base o el tampón se añaden preferentemente mezclados o paralelamente a la mezcla de reacción con el agente reductor.

De acuerdo con la presente invención, se usa preferentemente fosfato de sodio (Na_3PO_4) como un tampón básico.

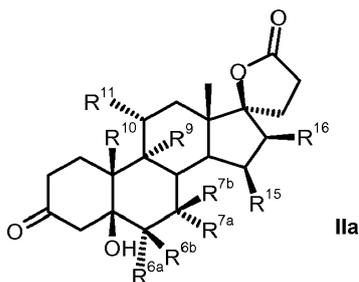
Los 17-(3-hidroxi-propil)-3,17-dihidroxiandrostano de fórmula general I pueden obtenerse, por ejemplo, partiendo de los 3-hidroxi-17-cetoandrostano correspondientemente sustituidos por la adición de alcohol propargílico en C-17 y la posterior hidrogenación del triple enlace (documento EP 918791, documento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

documentos citados en dichos lugares.

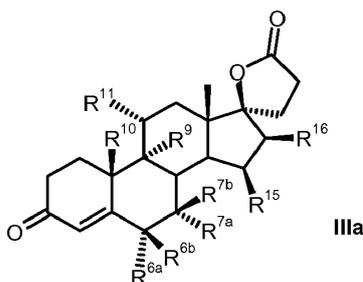
Los 3-hidroxi-17-cetoandrostano correspondientes pueden producirse a su vez a partir de la 3-hidroxiandrost-5-en-17-ona correspondientemente sustituida (documento EP 51143, documento DE 3.026.783).



- 5 El procedimiento de acuerdo con la invención es adecuado especialmente para la producción de 3-oxo-17 α -pregnan-21,17-carbolactonas de fórmula IIa



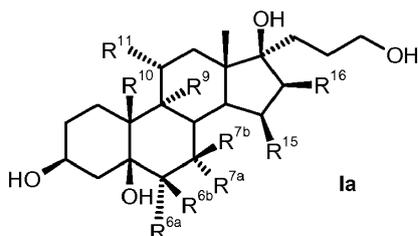
así como de 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactones de fórmula IIIa,



en la que los sustituyentes R tienen los siguientes significados:

- | | | |
|----|-----------------|--|
| 5 | R ^{6a} | es hidrógeno o junto con R ^{7a} un grupo -CH ₂ ; |
| | R ^{6b} | es hidrógeno, junto con R ^{7b} un grupo -CH ₂ o un doble enlace; |
| | R ^{7a} | es hidrógeno, alcoxicarbonilo C ₁ -C ₄ o tioacilo C ₁ -C ₄ ; |
| | R ^{7b} | es hidrógeno, o junto con R ^{6b} un grupo -CH ₂ ; |
| 10 | R ⁹ | es hidrógeno, junto con R ¹¹ un doble enlace o junto con R ¹¹ un grupo epoxi -O-; |
| | R ¹⁰ | es hidrógeno o metilo; |
| | R ¹¹ | es hidrógeno, junto con R ⁹ un doble enlace o junto con R ⁹ un grupo epoxi -O-; |
| | R ¹⁵ | es hidrógeno, junto con R ¹⁶ un grupo -CH ₂ o un doble enlace; |
| | R ¹⁶ | es hidrógeno, junto con R ¹⁵ un grupo -CH ₂ o un doble enlace; |

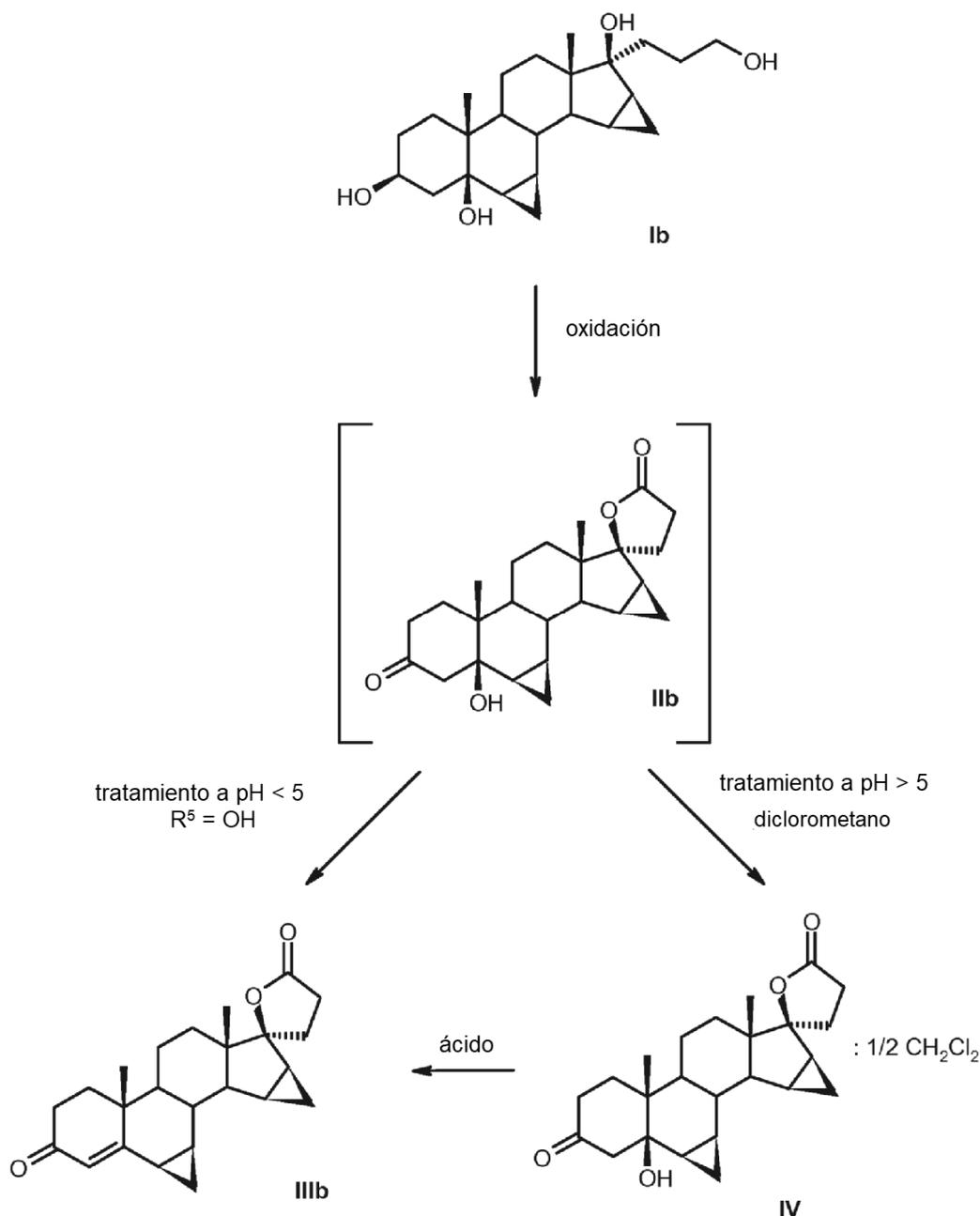
15 por lo que se usan como materiales de partida, los 17-(3-hidroxipropil)-3,17-dihidroxiandrostanos de fórmula general la



El procedimiento de acuerdo con la invención para la producción de compuestos de fórmulas IIa y IIIa, en la que

- | | | |
|----|--|--|
| 20 | R ^{6a} , R ^{7a} , R ⁹ , R ¹¹ | son hidrógeno; |
| | R ^{6b} y R ^{7b} | juntos son un grupo -CH ₂ ; |
| | R ¹⁰ | es metilo; |
| | R ¹⁵ y R ¹⁶ | juntos son un grupo -CH ₂ ; |

por lo tanto los compuestos IIb así como los IIIb, por lo que el compuesto de fórmula Ib se usa como material de partida, son especialmente adecuados.



Otro aspecto adicional de la presente invención es el hemisolvato IV de diclorometano difícilmente soluble que se forma, por sorprendente que parezca, a partir del compuesto IIb cuando el procedimiento de acuerdo con la presente invención se realiza en diclorometano y se elabora, básico, a pH > 5. Durante la oxidación, este producto difícilmente soluble precipita y de esta manera se evaden la influencia del agente oxidante y por lo tanto posibles reacciones adicionales, que pueden dar como resultado la formación de productos secundarios.

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

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

De esta manera, se obtiene el compuesto IV con un rendimiento del 82 %. El producto obtenido de esta manera no contiene más de 6 % en peso de contaminantes esteroideos y puede transformarse fácilmente sin purificación adicional de acuerdo con procedimientos conocidos con un ácido adecuado para formar drospirenona IIIb

(documento EP 918791). La variante de síntesis que atraviesa el compuesto IV aislado ofrece la ventaja adicional de un rendimiento total considerablemente mayor en IIIb por una purificación más sencilla y más eficaz en la fase final. El rendimiento total en IIIb es del 77 %, alrededor de un 7% mayor que de acuerdo con el procedimiento de oxidación catalizado por Ru y la posterior eliminación de agua e incluso alrededor de un 21 % mayor que de acuerdo con el procedimiento de un solo reactor de acuerdo con el documento EP 075189 (Tab. 1).
 Como alternativa, Ib puede oxidarse a IIb y convertirse directamente en IIIb en la misma olla mediante la mezcla de reacción que se elabora en condiciones ácidas a pH <5.

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

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

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

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

Procedimiento de producción

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

76,9 mmol de un compuesto de fórmula I se disuelven o se suspenden en 135 ml de diclorometano. En primer lugar, 0,15 g (1 mmol) de TEMPO se añaden a la mezcla a 15 °C. Se lleva a cabo a adición de una solución que consiste en 134 g de una solución acuosa de hipoclorito de sodio al 15,25 % (230,7 mmol) y 8,20 g (82 mmol) de bicarbonato de potasio en 114 ml de agua, por lo que se ajusta un pH de 9,1. Una vez se completa la reacción, se inactiva el exceso de agente oxidante a 15 °C añadiendo una solución acuosa que consiste en 12,5 g (76,5 mmol) de fosfato de sodio y 10,6 g (55,8 mmol) de disulfito de sodio (Na₂S₂O₅) y 121 ml de agua.

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

Procedimiento operativo general 2 (GOP2): Síntesis de compuestos de Fórmula III en un procedimiento de una sola etapa

Se disuelven 76,9 mmol de un compuesto de fórmula I o se suspenden en 135 ml de diclorometano. Primero, se añaden 0,15 g (1 mmol) de TEMPO a 15 °C a la mezcla. Se lleva a cabo la adición de una solución que consiste en 134 g de una solución acuosa al 15,25 % de hipoclorito sódico (230,7 mmol) y 8,20 g (82 mmol) de bicarbonato potásico en 114 ml de agua, por lo que se establece un valor de pH de 9,1. Después de que se complete la reacción, el agente oxidante en exceso se inactiva a 15 °C añadiendo una solución acuosa de 10,6 g (55,8 mmol) de disulfito sódico (Na₂S₂O₅ en 121 ml de agua.

El pH de la solución de reacción se ajustó a pH <5 mediante la adición de ácido sulfúrico acuoso diluido, y la agitación se continuó a temperatura ambiente hasta que se completa la reacción.

El aislamiento del producto de fórmula III se lleva a cabo análogamente al aislamiento de los compuestos de fórmula II de acuerdo con GOP1, por lo que la fase orgánica lavada neutra se vuelve a destilar en éter de diisopropilo. El producto que se precipita en este caso, se filtra, se lava con 300 ml de agua y se seca.

Procedimiento operativo general 3 (GOP3): Síntesis de compuestos de Fórmula III a partir de compuestos de Fórmula II, en la que R⁵ = OH:

Se suspenden 0,1 mol de un compuesto de fórmula II, en la que R⁵ = OH, obtenido de acuerdo con GOP1, se suspende en 65 ml de tetrahidrofurano o dioxano y se acidifica a un pH de 1 mediante la adición de 5 ml de ácido sulfúrico al 20 %. A temperatura ambiente, se continua la agitación de la mezcla de reacción hasta que se completa la deshidratación.

El aislamiento del producto de fórmula III se lleva a cabo por precipitación por medio de la adición de 90 ml de agua. El producto precipitado se retira por filtración con agua, se lava hasta ser neutro y se seca.

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

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

Durante la reacción, el producto 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-25,17-carbolactona se acumula en forma de su hemisolvato de diclorometano. Después de que el agente oxidante en exceso se destruya y después del tratamiento de acuerdo con el PTG1, se aíslan 27 g de hemisolvato de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregnan-5 β -ol-21,17-carbolactona-diclorometano (0,0630 mol) = 82 % de la teoría.

- 10 $[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$ (c = 1,0; CHCl₃); punto de fusión = 121 °C;
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,52 (q J= 5,5 Hz, 1H, 21 α -H [del puente metileno 15,16]), 0,68-0,78 (m, 2H, 20-H [del puente metileno 6,7]), 0,89-0,97 (m, 1 H, 6-H), 0,93 (s, 3H, 19-H), 0,99 (s, 3H, 18-H), 1,19-1,52 (m, 7H), 1,54-1,85 (m, 6H), 1,92 (dd J= 3,8 y 11,8 Hz, 1H, 14-H), 2,06-2,16 (m, 1H, 22-H), 2,17-2,27 (m, 1H, 2 α -H), 2,32-2,69 (m, 15H), 2,96 (d J= 15,6 Hz, 1H, 4 α -H), 5,30 (s, 1H, CH₂Cl₂).
 15 RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃): δ = 9,97 (CH₂, C-21), 11,63 (CH₂, C-20), 16,74 (CH, C-15), 16,79 (CH, C-7), 17,29 (CH₃, C-19), 19,83 (CH₃, C-18), 21,75 (CH₂, C-11), 24,31 (CH, C-16), 24,76 (CH, C-6), 29,35 (CH₂, C-23), 30,70 (CH₂, C-22), 33,96 (CH, C-8), 34,47 (CH₂, C-1), 36,26 (CH₂, C-2), 37,31 (CH₂, C-12), 40,25 (C, C-10), 41,81 (C, C-13), 47,59 (CH, C-9), 52,18 (CH, C-14), 53,44 (CH₂Cl₂), 53,48 (CH₂, C-4), 75,57 (C, C-5), 96,24 (C, C-17), 176,63 (C, C-24), 210,56 (C, C-3).
 20 EM (EI, 70 eV) m/e = 384 (M⁺); m/e = 366 (M⁺-H₂O); m/e = 314 (M⁺-C₄H₈O); m/e = 111 (C₇C₁₁O⁺); m/e = 91 (C₆H₁₁O⁺); m/e = 55 (C₃H₃O⁺); m/e = 43 (C₂H₃O⁺).
 IR: ν = 3483 cm⁻¹ (OH); ν = 1757 cm⁻¹ (C=O, lactona); ν = 1708 cm⁻¹ (C=O); ν = 1200 cm⁻¹ (O-C=O); ν = 1011 cm⁻¹ (C-O).

25 **Ejemplo 2 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-en-21,17-carbolactona (IIIb):**

De acuerdo con GOP2, se hacen reaccionar 30 g (0,0769 mol) de 17 α -(3-hidroxiopropil)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-androstan-3 β ,5 β ,17 β -triol. Después de que el exceso de agente oxidante se destruyese de acuerdo con GOP2, la mezcla de reacción se acidifica con una solución de ácido sulfúrico al 10 % a un pH de 1 y se agita durante 30 minutos a 25 °C. Después del tratamiento de acuerdo con GOP2, se aíslan 21,5 g de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-en-21,17-carbolactona (0,059 mol) = 76,7 % del teórico.

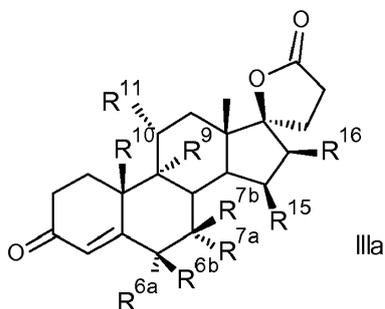
- 30 $[\alpha]_D^{22} \approx -182^\circ$ (c = 0,5 CHCl₃); punto de fusión = 201,3 °C; UV (MeOH): $\epsilon_{265} = 19,000$; lo datos más importantes de RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,40-0,67 (m, 1H, ciclopropilo H), 1,01 (s, 3H, 18-H), 1,11 (s, 3H, 19-H), 6,04 (s, 1H, 4-H) (D. Bittler, H. Hofmeister, H. Laurent, K. Nickisch, R. Nickolson, K. Petzoldt, R. Wiechert; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 696-697);
 35 EM (EI, 70eV) m/e = 366 (M⁺); m/e = 338 (M⁺-CO); m/e = 351 (M⁺-CH₃); fragmentos significativos: m/e = 111; m/e = 136; m/e = 199, m/e = 217; m/e = 242; m/e = 255; m/e = 268; m/e = 293 [Interpretación: Véase W. Krause, G. Kuehne; Steroids 1982, 40, 81-90].

Ejemplo 3 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -preg-4-en-21,17-carbolactona (IIIb):

- 40 De acuerdo con GOP3, se hacen reaccionar 30 g (70,25 mmol) de hemisolvato de diclorometano de 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregnano-5 β -ol-21,17-carbolactona (del Ejemplo 1) para producir 24,30 g de drospironona (rendimiento: 94,5 %).

REIVINDICACIONES

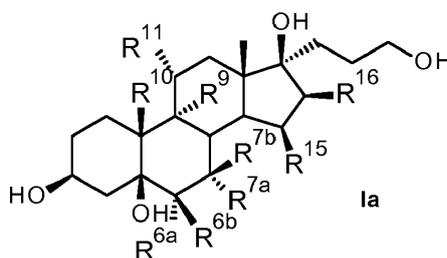
1. Un procedimiento de producción de 3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactonas de fórmula IIIa



en la que

- 5 R^{6a} es hidrógeno o, junto con R^{7a}, un grupo -CH₂;
- R^{6b} es hidrógeno, o junto con R^{7b}, un grupo -CH₂; o un doble enlace;
- R^{7a} es hidrógeno, alcoxicarbonilo C₁-C₄, tioacilo C₁-C₄;
- R^{6b} es hidrógeno o, junto con R^{6b}, un grupo -CH₂,
- 10 R⁹ es hidrógeno, junto con R¹¹ un doble enlace o junto con R¹¹ un grupo epoxi -O-;
- R¹⁰ es hidrógeno o metilo;
- R¹¹ es hidrógeno, junto con R⁹ un doble enlace o junto con R⁹ un grupo epoxi -O-;
- R¹⁵ es hidrógeno, junto con R¹⁶ un grupo -CH₂ o un doble enlace;
- R¹⁶ es hidrógeno, junto con R¹⁵ un grupo -CH₂ o un doble enlace,

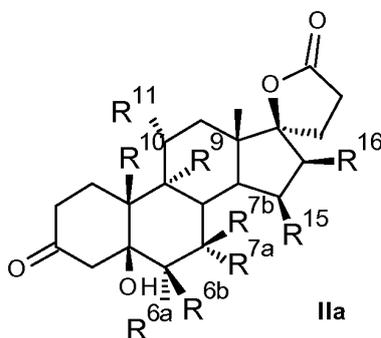
que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula Ia



15

en la que

R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹⁵, R¹⁶ tienen el mismo significado que en la fórmula IIIa, para formar un compuesto de fórmula IIa;



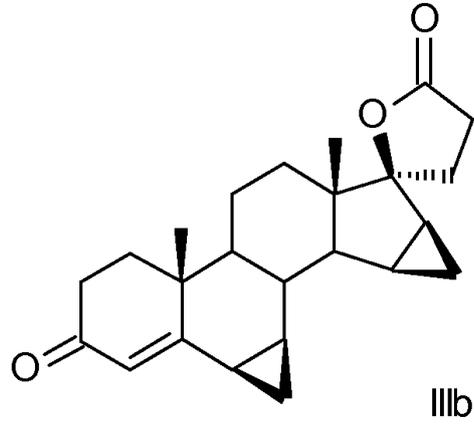
20 y la posterior eliminación de agua con un ácido adecuado para formar el compuesto de fórmula IIa;

caracterizado porque

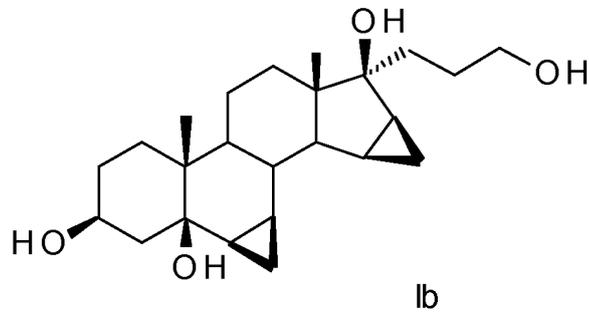
la oxidación se realiza con al menos 3 equivalentes molares de hipoclorito alcalino, de hipoclorito orgánico o 2-3 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérrico como un agente oxidante en presencia de cantidades catalíticas de un derivado de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina a un pH de al menos 8,0, en una mezcla bifásica disolvente-agua, por medio de lo cual el disolvente se selecciona de tal manera que tanto el derivado TEMPO como los compuestos de fórmula Ia puedan disolverse bien en el mismo

25

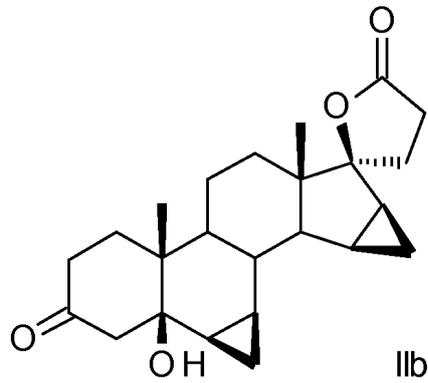
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción del compuesto de fórmula IIIb,



que comprende la oxidación del compuesto de fórmula Ib;

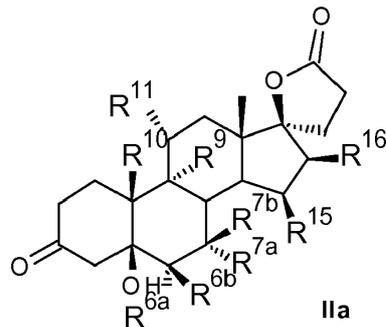


5 para formar el compuesto de fórmula IIb,



y la posterior eliminación de agua para formar el compuesto de fórmula IIIb.

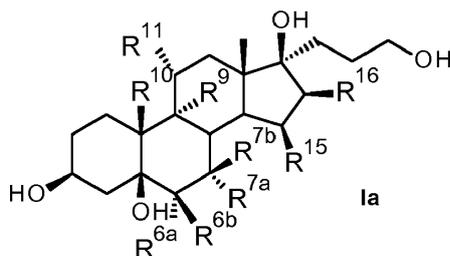
3. Un procedimiento para la preparación de unas 3-oxo-pregn-4-en-21,17-carbolactonas de fórmula IIa



10 en la que

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

10 que comprende la oxidación de un compuesto de fórmula Ia

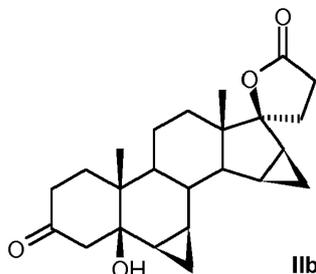


en la que

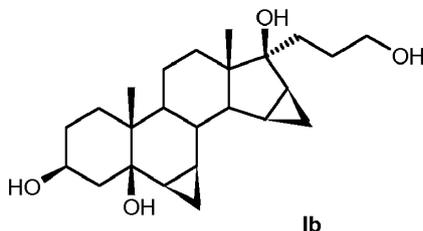
R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{15} , R^{16} tienen el mismo significado como en la fórmula IIa,

caracterizado porque

- 15 la oxidación se realiza con al menos 3 equivalentes molares de hipoclorito alcalino, hipoclorito orgánico o 2-3 equivalentes molares de hipoclorito alcalinotérrico como un agente de oxidación en presencia de cantidades catalíticas de un derivado de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-N-óxido a un pH de al menos 8,0, en una mezcla bifásica de disolvente-agua, por lo que el disolvente se selecciona de manera que tanto el derivado de TEMPO como los compuestos de fórmula Ia puedan disolverse bien en el mismo.
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3 para la producción de un compuesto de fórmula IIb



que comprende la oxidación del compuesto de fórmula Ib;



- 25 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la oxidación se realiza en una mezcla de diclorometano y agua.
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un 1-5 % en moles del derivado de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usa un 1-1,5 % en moles de N-óxido de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina.
- 30 8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usan 3-6 equivalentes molares de hipoclorito alcalino.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se usan 3-4 equivalentes molares de hipoclorito de sodio.
10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH de la solución de reacción está entre 8,5 y 10,0.
- 5 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el pH de la solución de reacción se ajusta con bicarbonato de potasio.
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de reacción es de 0 a 15 °C.
- 10 13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula IIa o IIb se aísla por precipitación por medio de adición de isopropiléter.
14. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que después de que la reacción de oxidación se ha completado, se añade a la mezcla de reacción un agente reductor para inactivar el reactivo hipoclorito en exceso.
- 15 15. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el agente reductor se añade con la adición de una base o de un tampón básico a un pH superior a 5.
16. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en el que se usa una solución acuosa de hidrogenosulfito alcalino como un agente reductor.
17. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que como agente reductor, se usa hidrogenosulfito de sodio o hidrogenosulfito de potasio en forma de la solución acuosa de disulfito de sodio o disulfito de potasio.
- 20 18. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que se usa fosfato de sodio (Na_3PO_4) como una base o un tampón básico.