



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 586**

51 Int. Cl.:
C07J 53/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07014742 .6**

96 Fecha de presentación : **26.07.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2019114**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.01.2009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de drospirenona.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2011

73 Titular/es: **NEWCHEM S.p.A.**
Via de Amicis, 47
20123 Milano, IT

72 Inventor/es: **Andriolo, Erika;**
Montorsi, Mauro;
Rancan, Stefano y
Mariani, Edoardo

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

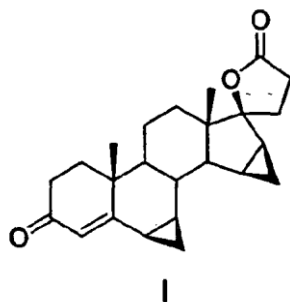
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de drospirenona e intermedios sintéticos de la misma. En comparación con las rutas de síntesis de drospirenona conocidas, el procedimiento de la invención permite rendimientos del producto mayores, alta pureza y puede realizarse a escala industrial.

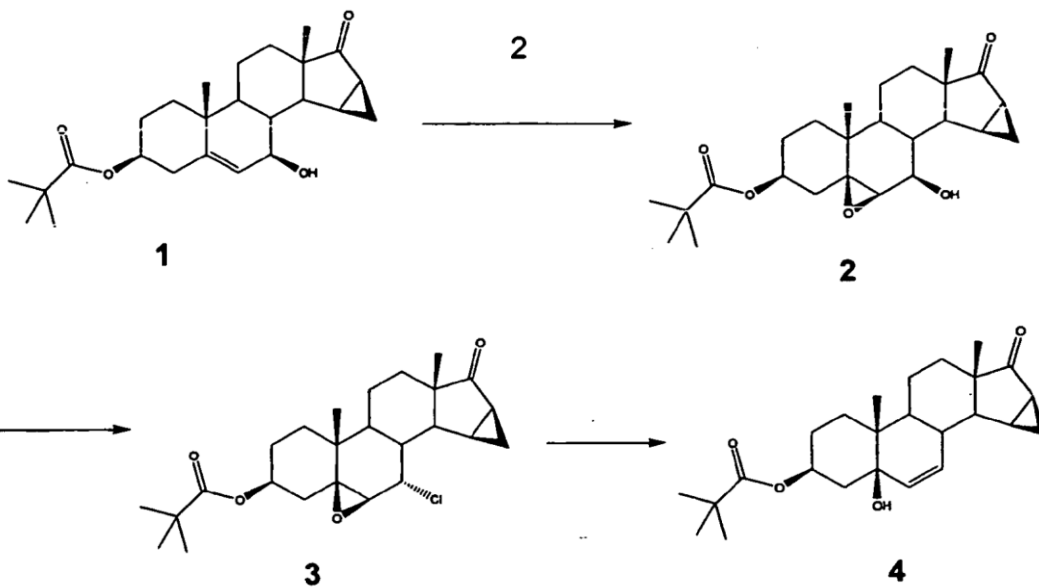
5 ESTADO DE LA TÉCNICA

La drospirenona es una progestina sintética ampliamente utilizada en terapia anticonceptiva. Conocida químicamente como 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona, tiene la siguiente fórmula estructural I.

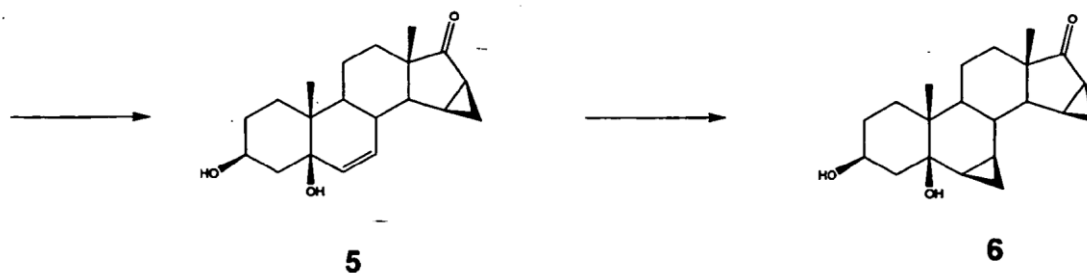


10

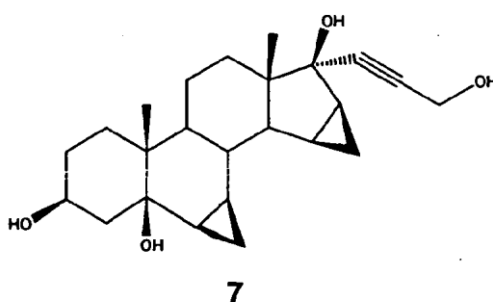
Hasta el momento, se han propuesto varias rutas de síntesis para la producción de drospirenona, por ejemplo, en los documentos US 6121465, WO 2006/059168, WO 2006/061309, US 2005/0192450, WO 2007/009821, US 6933395 y US 4416985. Una ruta de síntesis común a muchos procedimientos parte de 7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5-androsten-17-ona 1, que se transforma en 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona 6 a través de las siguientes etapas:



15



Después, el intermedio **6** se convierte en el derivado de propinol **7** mediante la reacción con alcohol propargílico.

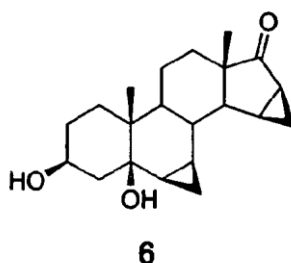


El triple enlace en la cadena de carbono 17α se hidrogena y el (3-hidroxipropilo) obtenido de este modo se oxida adecuadamente con lactonización oxidativa simultánea en la posición 17, deshidratación en las posiciones 4-5 y formación de carbonilo en el carbono 3, para dar drospirenona (I). Pueden usarse agentes de oxidación diferentes en la etapa final, tal como óxido de cromo (VI) en agua/piridina a 50°C (documento US 4416985), dióxido de manganeso en tolueno a una temperatura entre 40°C y 110°C (documento US 2005/0192450), sales de rutenio con NaBrO_3 en mezcla de acetonitrilo-agua (documento US 6121465) o hipoclorito alcalino (documento WO 2007/009821). En todos los casos, la reducción del grupo propinol en la posición 17 y la lactonización oxidativa posterior pueden afectar al rendimiento del procedimiento y provocar epimerizaciones indeseadas.

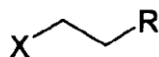
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona un procedimiento para la producción de drospirenona que mejora el rendimiento y la pureza del producto, reduciendo la formación de subproductos indeseados, tales como epímeros, y que es particularmente conveniente para la fabricación a escala industrial, de acuerdo con las siguientes etapas:

- 1) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **6**



con un compuesto de fórmula II:



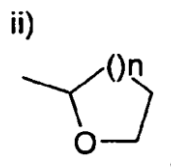
II

en la que X es halógeno y R- es

$-\text{CH}_2-\text{OR}^I$, en el que R^I es un grupo protector hidroxilo que es:

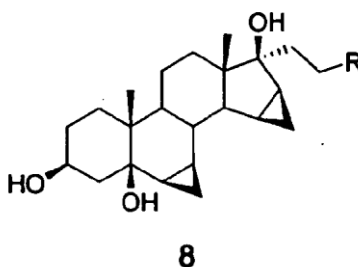
i) un derivado de sililo $\text{Q}_3\text{Si}-$, en el que Q, independientemente el uno del otro, representa alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), alquilarilo (C_1-C_4) o alcoxiarilo (C_1-C_4), o

ii)

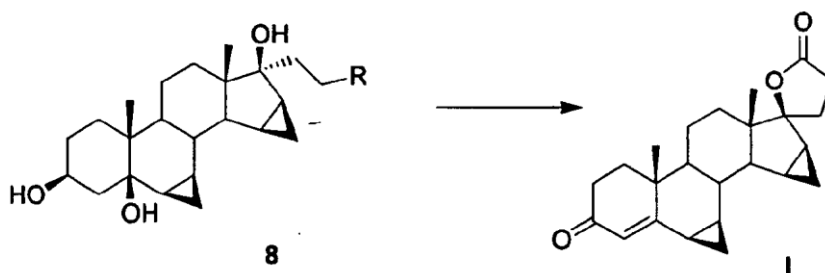


en el que n es 1 ó 2;

por lo que se obtiene un compuesto de fórmula 8:



2) oxidación de un compuesto de fórmula 8 con retirada de los grupos protectores R^I , R^{II} o R^{III} para dar drospirenona I:

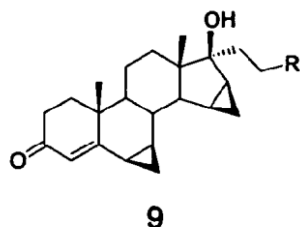


En una realización preferida de la invención, en el compuesto II R es $-\text{CH}_2-\text{OR}^I$, en el que R^I se selecciona entre el grupo que consiste en trimetilsilil-, *tert*-butildimetilsilil-, trietilsilil-, triisopropilsilil-, dimetilisopropilsilil-, dietilisopropilsilil-, dimetil(2,3-dimetilbutil)silil-, *tert*-butildifenilsilil-, tribencilsilil-, tri-*p*-xililsilil-, difenilmetilsilil-, di-*tert*-butilmetilsilil-, dimetilfenilsilil-, 3,5-bis(trifluorometil)fenildimetilsilil-, *tert*-butilmetoxifenilsilil-, *tert*-butoxidifenilsilil-, (clorometil)dimetilsilil-, alildimetilsilil-, trifenilsilil-.

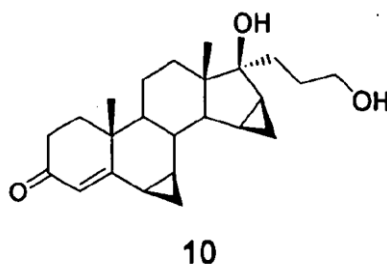
En una realización preferida más, la etapa de reacción 1 se realiza en un disolvente aprótico en presencia de litio. Como alternativa, el compuesto II se transforma en el derivado de alquil-magnesio correspondiente antes de su reacción con el compuesto 6.

La oxidación de acuerdo con la etapa 2 se realiza usando un oxidante basado en $Mn^{IV/VII}$, en una sola etapa o en dos o tres etapas, con o sin aislamiento del intermedio o intermedios, dependiendo del agente de oxidación específico empleado y de las condiciones de reacción adoptadas. Preferentemente, el oxidante basado en $Mn^{IV/VII}$ se selecciona entre:

- i) MnO_2 ;
- ii) $KMnO_4$;

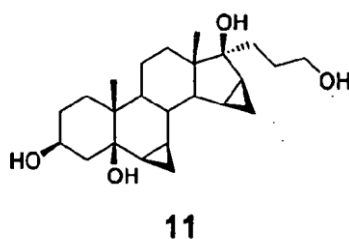


En una realización, el compuesto **8** con $R = -CH_2-OR^I$ en el que R^I es alquil(aril)sililo, se oxida en primer lugar en el anillo "A" con dióxido de manganeso para producir el intermedio **9**, que después se hidroliza para retirar el grupo R^I , produciendo de esta manera el intermedio **10**:



que puede aislarse y después oxidarse en lactona con dióxido de manganeso, para producir drospirenona.

En una realización adicional más, el compuesto **8** con $R = -CH_2-OR^I$ en el que R^I es alquil(aril)sililo se hidroliza para dar el intermedio **11**:



que puede purificarse por cristalización y después oxidarse con dióxido de manganeso para producir drospirenona. Este procedimiento de oxidación alternativo permite evitar por completo el uso de cromo.

Son particularmente preferidas las siguientes condiciones que pueden aplicarse a la etapa de oxidación:

- i) MnO_2 en tolueno o en uno o más de los siguientes disolventes: tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, *N,N*-dimetilformamida, acetona, a una temperatura que varía de 40°C a 110°C;
- ii) $KMnO_4$ en agua/acetona en presencia de un ácido aprótico a una temperatura que varía de -10°C a 40°C.

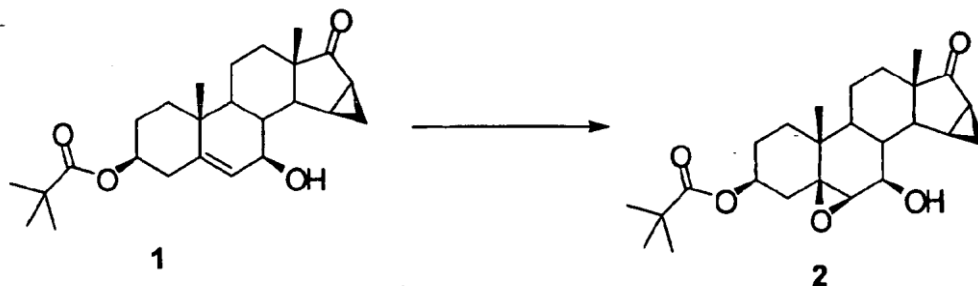
Al final del procedimiento, puede purificarse directamente la drospirenona por cristalización.

El compuesto de partida **6** (3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-17-ona) puede prepararse por

métodos conocidos - se hace específicamente referencia al documento US4416985, Ejemplo 1 etapas (a) a (f) y al documento US2005/0192450, página 6, Ejemplo 4. En una realización preferida de la invención, el compuesto **6** se prepara de acuerdo con las siguientes etapas:

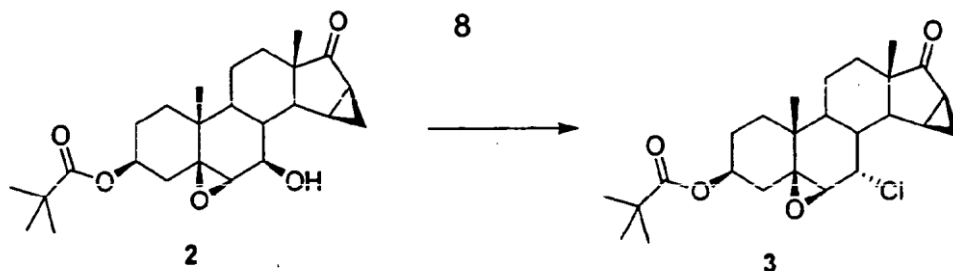
5

a) epoxidación de 7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5-androsten-17-ona (**1**) con hidroperóxido de *tert*-butilo en presencia de acetilacetato de vanadilo en tolueno a 70-75°C, para dar 5,6 β -epoxi-7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona **2**:

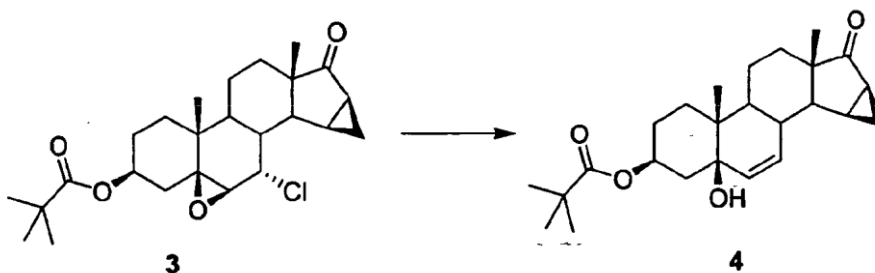


10

b) hacer reaccionar el compuesto **2** con hexacloroacetona en diclorometano añadido junto con trifenilfosfina a una temperatura de 0-5°C seguido de calentamiento a 10-15°C, para producir 7 α -cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona **3**:

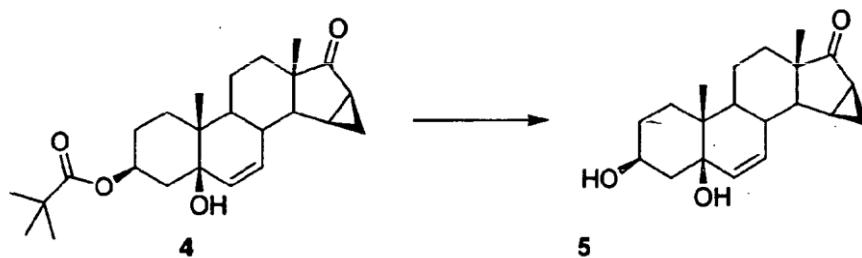


c) apertura del anillo epoxi del compuesto **3** con retirada simultánea del átomo de cloro, por reacción con ácido acético, cinc y bromuro de cobre con 1,2-dimetoxietano con calentamiento hasta 70°C, para obtener 5-hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -andro-6-en-17-ona **4**:

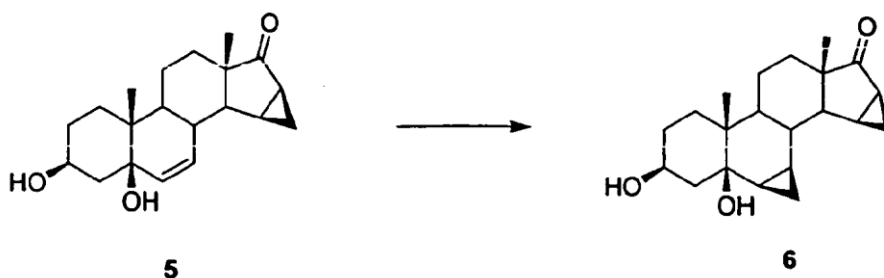


15

d) retirada del grupo pivaloilo en el carbono 3 del compuesto **4** con hidróxido potásico en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol en presencia de perclorato sódico a temperatura ambiente, seguido de la adición de ácido sulfúrico hasta pH 7, por lo que se obtiene 3 β ,5-dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -andro-6-en-17-ona **5**:

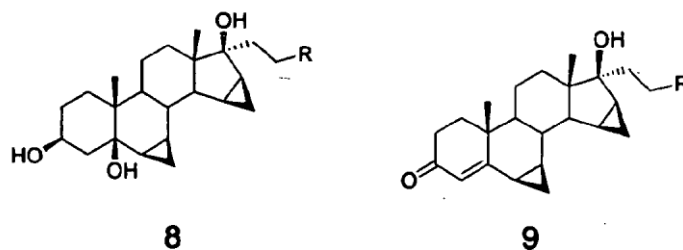


e) conversión del compuesto **5** en 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona **6** por reacción con dibromometano en 1,2-dimetoxietano en presencia de bromuro de cobre y cinc por calentamiento hasta 75°C, seguido de la adición de ácido acético e isopropanol:



El compuesto de partida 7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5-androsten-17-ona **1** está disponible en el mercado o puede prepararse como se describe en el documento US4416985 (Ejemplo 4).

Un aspecto más de la invención se refiere a los siguientes compuestos:



en los que R es como se ha definido anteriormente, como intermedios para la síntesis de drospirenona.

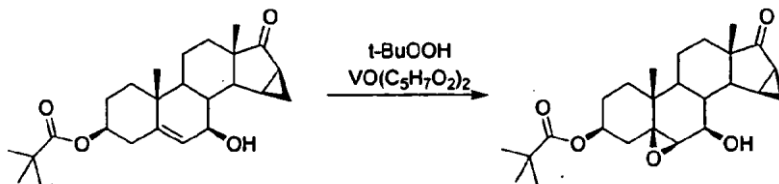
A diferencia de los procedimientos conocidos para preparar drospirenona, el procedimiento de la invención presenta la ventaja de evitar cualquier etapa de hidrogenación, que produce habitualmente no sólo 17 α -[3-hidroxipropil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -triol, sino también 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -trihidroxi-21,17-carbolactol, junto con subproductos parcialmente hidrogenados. Por consiguiente, el aislamiento de estos productos deseados - el triol y el carbolactol - resulta muy problemático y provoca la pérdida de productos.

Además, la preparación del compuesto **8** de acuerdo con la invención puede realizarse sin ningún equipo específico, que en cambio se requiere cuando se necesita hidrogenación. Prescindir de la etapa de hidrogenación hace a todo el procedimiento más atractivo a escala industrial.

Una ventaja importante adicional asociada con la invención es el hecho de que no se necesita purificación por cromatografía en columna para aislar los intermedios, especialmente en el caso de derivados de sililo que pueden oxidarse directamente para dar drospirenona sin aislarse. En este caso la drospirenona en bruto presenta un nivel de pureza por HPLC del 95-96% y por lo tanto puede necesitar únicamente cristalización (por ejemplo, en acetona) para satisfacer los requisitos de la farmacopea.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en mayor detalle.

EJEMPLO 1

5,6 β -Epoxi-7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona

Se disolvió 7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androsten-17-ona (200,00 g, 0,500 mol) en tolueno (1610 ml) a 70-75°C en una atmósfera de nitrógeno en presencia de acetilacetato de vanadilo (1,02 g, 0,004 mol).

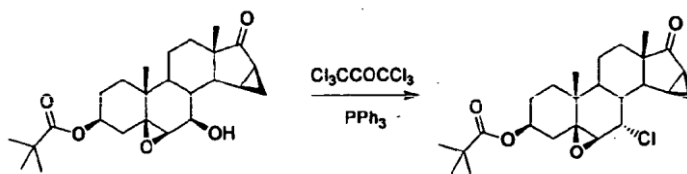
Se añadió gota a gota una solución de hidroperóxido de *terc*-butilo (5,5 M en decano, 135 ml, 0,742 mol) en tolueno (231 ml). Después de dos horas, el análisis por TLC reveló que la reacción se había completado y se añadió cloruro sódico en agua (6%, 700 ml). El sistema se agitó durante cinco minutos y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con una solución de cloruro sódico en agua (6%, 2 x 600 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (250 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con cloruro sódico en agua (6%, 2 x 50 ml) y se concentraron a 50°C a presión reducida, dando un volumen final de aproximadamente 300 ml. Después, se añadió *n*-hexano (760 ml), el producto se filtró y se lavó con *n*-hexano. Después de secar a 45°C en una estufa de vacío, se obtuvo el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (187,7 g, 0,451 mol, al 90%).

RMN ^1H {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,93 (s, 3H, CH_3 -18); 2,14-0,91 (17H); 1,05 (s, 3H, CH_3 -19); 1,17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,32 (m, 1H, H-17); 3,25 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz, H-6); 3,75 (dd, 1H, $J = 8,7, 0,9$ Hz, H-7); 4,74 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 16,6 (CH_3); 17,3 (CH_3); 19,6 (CH_3); 20,6 (CH_2); 25,2 (CH); 26,5 (CH); 26,9 (CH_2); 27,0 (3 x CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 34,7 (C); 34,9 (CH_2); 36,3 (CH); 36,5 (CH_2); 37,4 (CH_2); 38,5 (C); 42,1 (C); 49,9 (CH); 50,7 (CH); 66,7 (C); 67,2 (CH); 70,2 (CH); 73,3 (CH); 177,9 (C); 216,1 (C)

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417$; $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 439$; $[\text{M}+\text{K}]^+ = 455$; $[2\text{M}+\text{Na}]^+ = 855$

EJEMPLO 2

7 α -Cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona

Se trató una solución de 5,6 β -epoxi-7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona (1,66 g, 0,004 mol) en diclorometano (8 ml) con hexacloroacetona (2 ml, 0,013 mol) y se enfrió a 0-2°C. Se añadió gota a gota trifetilfosfina (1,53 g, 0,0044 mol) en diclorometano (4 ml) y la mezcla se agitó durante una hora a 3-4°C y después durante una hora más a 10-15°C.

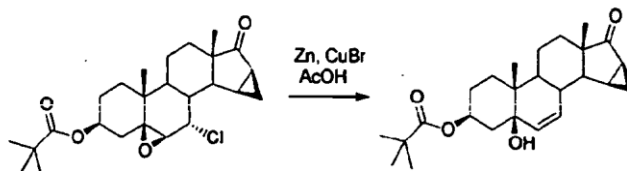
La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó tres veces con agua. Las fases acuosas combinadas se extrajeron con diclorometano y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a 45°C a presión reducida. El residuo se suspendió en etanol (5 ml), se agitó durante 15 minutos y se filtró. Después de secar a 40°C al vacío, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,40 g, 0,003 mol, al 80%).

RMN ^1H {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,94 (s, 3H, CH_3 -18); 2,17-1,12 (17H); 1,05 (s, 3H, CH_3 -19); 1,17 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3,36 (d, $J = 3$ Hz, 1H, H-6); 4,68 (m, 1H, H-7); 4,79 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 16,9 (CH_2); 17,4 (CH_3); 19,9 (CH); 20,5 (CH_2); 20,8 (CH_3); 25,6 (CH_2); 26,7 (CH); 27,0 (3 x CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 31,9 (CH); 35,0 (C); 35,3 (C); 35,9 (CH_2); 37,3 (CH_2); 38,5 (CH_2); 42,0 (CH); 43,5 (C); 48,5 (CH); 55,0 (CH); 64,1 (C); 65,1 (CH); 70,5 (CH); 177,8 (C); 215,1 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435$ y 437; $[2\text{M}+\text{Na}]^+ = 891$ y 893

EJEMPLO 3

5-Hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androst-6-en-17-ona

Se trató una suspensión de polvo de cinc (2,95 g, 0,045 mol) en 1,2-dimetoxietano (37 ml) con bromuro de cobre (I) (0,07 g, 0,0005 mol) y se calentó hasta 70°C. Después de agitar durante 15 minutos se añadió ácido acético (1,11 ml, 0,019 mol) seguido de 7 α -cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androst-17-ona (1,30 g, 0,003 mol). La mezcla se agitó a 70°C durante 6 horas y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se comprobó mediante análisis por TLC; la mezcla se filtró sobre un lecho de celite, lavando con tetrahidrofurano (37 ml). El filtrado se trató con trietilamina (1,66 ml) y se filtró de nuevo. El sólido se suspendió en una solución de ácido acético al 5% (37 ml) y después se filtró (1,11 g).

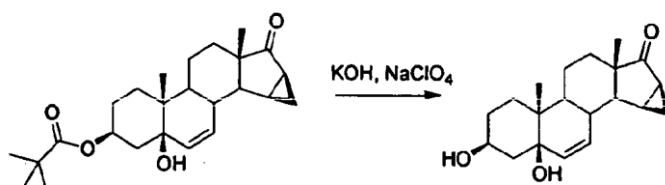
El producto se cristalizó en acetato de etilo/diclorometano (0,92 g, 0,002 mol, 77%)

RMN ^1H {200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,99 (s, 3H, CH_3 -18); 1,01 (s, 3H, CH_3 -19); 1,1-2,4 (17H) 1,24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,84 (s, 1H, OH-5); 5,16 (s a, 1H, H-3); 5,58 (dd, $J = 2,6, 10,2$ Hz, 1H, H-7); 5,75 (dd, $J = 1,2, 10,2$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 17,6 (CH_2); 18,3 (CH_3); 20,4 (CH_3); 20,5 (CH_2); 22,1 (CH); 24,7 (CH_2); 25,5 (CH_2); 26,0 (CH); 27,3 (3 x CH_3); 35,3 (CH_2); 35,7 (CH); 39,4 (C); 39,5 (CH_2); 43,0 (C); 44,8 (CH); 50,8 (CH); 70,3 (CH); 74,3 (C); 126,6 (CH); 135,4 (CH); 177,0 (C); 198,1 (C); 215,9 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 423$; $[\text{M}+\text{K}]^+ = 439$

EJEMPLO 4

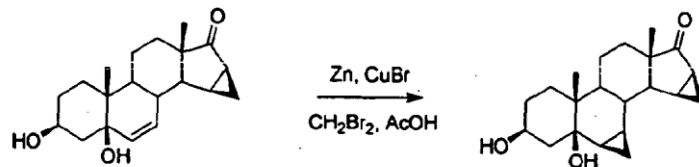
3 β ,5-Dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -androst-6-en-17-ona

Se suspendió 5-hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androst-6-en-17-ona (80,00 g, 0,200 mol) en una atmósfera de nitrógeno en tetrahidrofurano (800 ml), se agitó mecánicamente y se enfrió a 0-2°C. Se añadió gota a gota una solución de hidróxido potásico (al 85%, 27,69 g, 0,419 mol) en metanol (410 ml) por debajo de 5°C seguido de perclorato sódico monohidrato (7,85 g, 0,056 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3-4 horas. Después de enfriar a 4-5°C, se añadió agua (400 ml) seguido de ácido sulfúrico al 20% en agua (90 ml) ajustando el pH a 7 y la mezcla se agitó durante 10-15 minutos. Después, se retiraron el tetrahidrofurano y el metanol a 40°C a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (300 ml). La suspensión se agitó a 5°C durante 30 minutos y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a 45°C en una estufa de vacío durante 16 horas. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (61,00 g, 0,192 mol, al 97%) y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,995 (s, 3H, CH_3 -18); 1,02 (s, 3H, CH_3 -19); 1,1-2,3 (17H); 2,85 (m, 1H, OH); 3,04 (m, 1H, OH); 4,13 (m, 1H, H-3); 5,58 (dd, $J = 2,8, 10$ Hz, 1H, H-7); 5,73 (dd, $J = 1,6, 10$ Hz, 1H, H-6).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 17,5 (CH_2); 18,0 (CH_3); 20,2 (CH_3); 20,3 (CH_2); 22,0 (CH); 24,5 (CH_2); 25,7 (CH); 27,7 (CH_2); 35,1 (CH_2); 35,5 (CH); 39,1 (C); 40,6 (CH_2); 42,8 (C); 44,6 (CH); 50,5 (CH); 66,9 (CH); 75,5 (C); 126,0 (CH); 135,4 (CH); 216,2 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317$; $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 439$; $[\text{M}+\text{K}]^+ = 355$ [2 $\text{M}+\text{Na}]^+ = 655$

EJEMPLO 5**3 β ,5-Dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona**

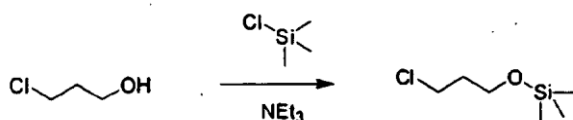
Se suspendieron cinc (en polvo, 135,00 g, 2,065 mol) y bromuro de cobre (I) (5,00 g, 0,035 mol) en 1,2-dimetoxietano (1820 ml) en una atmósfera de nitrógeno; la mezcla se calentó hasta 75°C y se agitó durante 20 minutos. Se añadió 3 β ,5-dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -androst-6-en-17-ona (100,00 g, 0,316 mol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después, el sistema se trató con ácido acético (4,5 ml, 0,078 mol) e isopropanol (9,5 ml, 0,124 mol) y se agitó a 72°C. Se añadió gota a gota una solución de dibromometano (334 g, 1,921 mol) en 1,2-dimetoxietano (114 ml) a tal velocidad que la temperatura se mantuvo aproximadamente a 75°C. La mezcla se agitó durante una hora hasta que el análisis por TLC reveló que se había completado la conversión del material de partida.

Se añadió acetato de etilo (2500 ml) y se enfrió el sistema a 0-5°C. Después de añadir lentamente ácido acético al 5% en agua (2500 l), se mantuvo la agitación durante 30 minutos. Se filtró el sólido y se separaron las fases líquidas. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (1250 ml, 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (2 x 2500 ml) y se separaron. Después de eliminar el disolvente orgánico a 45°C a presión reducida, el residuo se recogió en éter diisopropílico (560 ml), se agitó, se filtró y se lavó dos veces con éter diisopropílico. El compuesto del título se secó a 45°C al vacío (74,50 g, 0,225 mol, 71 %).

RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,86 (s, 3H, CH_3 -18); 0,6-2,3 (21 H); 0,95 (s, 3H, CH_3 -19); 3,00 (s a, 2H, 2(OH)); 4,06 (m, 1H, H-3).

RMN ^{13}C {200MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 11,7 (CH_2); 13,9 (CH); 17,6 (CH_2); 19,0 (CH_3); 20,1 (CH_3); 21,1 (CH_2); 22,3 (CH); 25,0 (CH); 25,9 (CH); 26,7 (CH_2); 27,6 (CH_2); 33,3 (CH); 34,9 (CH_2); 40,5 (C); 43,0 (C); 42,9 (CH_2); 45,4 (CH); 51,9 (CH); 66,9 (CH); 74,5 (C); 216,3 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 353$; $[2 \text{ M}+\text{Na}]^+ = 683$

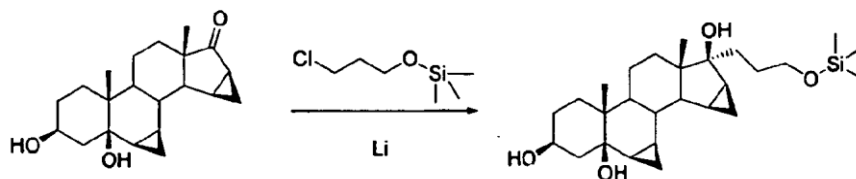
EJEMPLO 6**(3-Cloropropoxi)trimetilsilano**

Se agitó mecánicamente 3-cloropropanol (100,00 g, 1,056 mol) en diclorometano (1200 ml) en una atmósfera de nitrógeno; después de enfriar la solución a 0°C, se añadió trietilamina (176 ml, 1,263 mol).

Después, se añadió gota a gota una solución de clorotrimetilsilano (126,40 g, 1,164 mol) en diclorometano (300 l) manteniendo la temperatura entre 0°C y 5°C. Cuando se completó la conversión, se añadió éter diisopropílico (600 ml) y se filtró clorhidrato de trietilamina lavando el lecho con éter diisopropílico. El filtrado se concentró a 38°C a presión reducida y el producto se purificó por destilación (0-5 mmHg, 70°C). Se obtuvo (3-cloropropoxi)trimetilsilano en forma de un líquido incoloro (144,57 g, 0,867 mol, al 82%).

RMN ^1H {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,13 (s, 9H, CH_3); 1,96 (m, 2H, CH_2); 3,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, Cl-CH_2); 3,72 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, O-CH_2).

EJEMPLO 7**17 α -[3-(Trimetilsilanilo)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -triol**



Se disolvió 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona (65,00 g, 0,197 mol) en tetrahidrofurano (975 ml) y se enfrió a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió litio (granular, 13,5 g, 1,67 mol) y se agitó de 20 a 30 minutos. Se añadió gota a gota (3-cloropropoxi)trimetilsilano (131,17 g, 0,787 mol) manteniendo la temperatura por debajo de -15°C y la agitación continuó a una temperatura entre -20 y -15°C. La reacción se controló mediante análisis por TLC y cuando no quedó más material de partida (2,5 horas), la mezcla se vertió en agua/hielo/bicarbonato sódico (910 ml/1170 g/150 g) y se agitó vigorosamente hasta que el litio restante se disolvió por completo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (1300 ml, 650 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (325 ml, 160 ml). La retirada del acetato de etilo a presión reducida proporcionó el producto en bruto (127,1 g, rendimiento cuantitativo) que se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Se purificó adicionalmente una muestra del producto en bruto, primero por decantación, y después por trituración y filtrado de diclorometano/*n*-hexano.

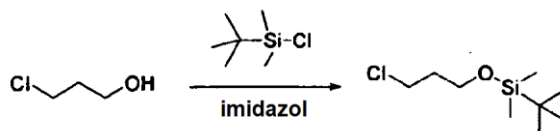
RMN ^1H {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,21-2,80 (25H); 0,84 (s, 3H, CH_3 -18); 0,88 (s, 3H, CH_3 -19); 3,57-3,75 (m, 6H, 3xOH, CH_2 -OSi).

RMN ^{13}C {300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ (ppm)}: -0,65 (3 x CH_3); 7,7 (CH_2); 14,9 (CH); 15,9 (CH); 19,0 (CH_3); 19,1 (CH_3); 21,7 (CH_2); 22,7 (CH); 25,4 (CH_2); 27,0 (CH_2); 27,5 (CH_2); 33,5 (CH_2); 34,1 (CH); 36,5 (CH_2); 40,3 (C); 42,6 (CH_2); 43,0 (C); 44,9 (CH); 52,8 (CH); 63,3 (CH_2); 66,8 (CH); 67,7 (CH_2); 74,5 (C); 81,7 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 485$; $[2 \text{ M}+\text{Na}]^+ = 947$

EJEMPLO 8

20 *tert*-Butil-(3-cloropropoxi)dimetilsilano



Se trató una solución de 3-cloropropanol (84,6 g, 0,895 mol) en diclorometano (1600 ml) con imidazol (121,9 g, 1,791 mol) en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0-5°C.

Se añadió gota a gota *tert*-butilclorodimetilsilano (100,00 g, 0,663 mol) diluido con diclorometano (160 ml) a 0-5°C.

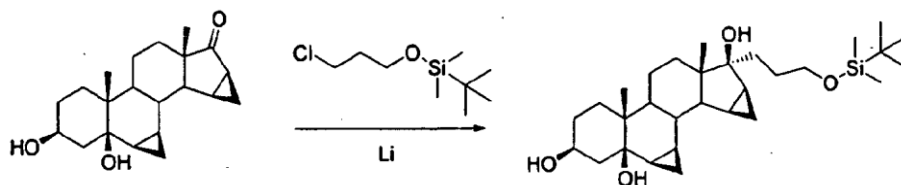
Después de 2,5 horas, la reacción se interrumpió vertiendo la mezcla en hielo/agua (423 g/1270 ml) y agitando durante cinco minutos. Después se dejó que la mezcla alcanzara los 20°C y se separaron las dos fases.

La fase acuosa se extrajo con diclorometano (850 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (600 ml). La fase orgánica se concentró a 40°C a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un aceite de color amarillo pálido (159,33 g, 0,763 mol, al 85%) que se usó posteriormente sin purificación adicional.

RMN ^1H {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,05 (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$); 0,87 (s, 9H, $\text{Si}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,01 (m, 2H, CH_2); 3,75 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, $\text{Cl}-\text{CH}_2$); 3,82 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H, $\text{O}-\text{CH}_2$).

EJEMPLO 9

17 α -[3-[*tert*-Butildimetilsilanilo]propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ol



Se preparó el compuesto como se ha descrito en el EJEMPLO 7 partiendo de 25,00 g (0,075 mol) de 3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona que se trató con litio (6,03 g, 0,865 mol) y *terc*-butil-(3-cloropropoxi)dimetilsilano (90,74 g, 0,434 mol).

5 Se obtuvo un producto oleoso (60,10 g, rendimiento cuantitativo) y se usó en la etapa posterior sin purificación adicional.

Se purificó una muestra del compuesto por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo y se aisló para la caracterización analítica.

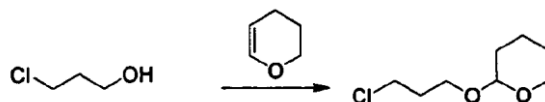
10 RMN ¹H {300 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 0,1-2,1 (25H); 0,03 (s, 6H, Si-(CH₃)₂); 0,76 (s, 6H, CH₃-18 y CH₃-19); 0,87 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,6 (m, 3H, OH y CH₂-22); 3,84 (m, 1H, H-3); 4,35 (s a, 1H, OH); 4,84 (d, J = 4,2 Hz, 1 H, OH-3).

RMN ¹³C {200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: -5,2 (CH₃); -5,3 (CH₃); 7,9 (CH₂); 11,3 (CH); 14,5 (CH); 15,7 (CH); 18,0 (C); 18,9 (CH₃); 19,3 (CH); 19,4 (CH₃); 22,0 (CH₂); 22,6 (CH); 25,2 (CH₂); 25,8 (3 x CH₃); 27,3 (CH₂); 27,8 (CH₂); 33,2 (CH₂); 34,2 (CH); 36,6 (CH₂); 40,0 (C); 42,4 (C); 43,6 (CH₂); 52,9 (CH); 63,7 (CH₂); 65,9 (CH); 67,0 (CH₂); 72,7 (C); 80,6 (C).

15 HPLC-EM (IEN): [M+Na]⁺ = 527; [2 M+Na]⁺ = 1031

EJEMPLO 10

2-(3-Cloropropoxi)tetrahidropirano



20 A una solución de 3-cloropropanol (20,00 g, 0,212 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió gota a gota 3,4-dihidro-2H-pirano (16,02 g, 0,190 mol) diluido en diclorometano (17 ml) a 0-5°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y la reacción se interrumpió (comprobado mediante análisis por TLC) lavando con bicarbonato sódico saturado (100 ml). Después de la separación, la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida a 30°C (34,32 g).

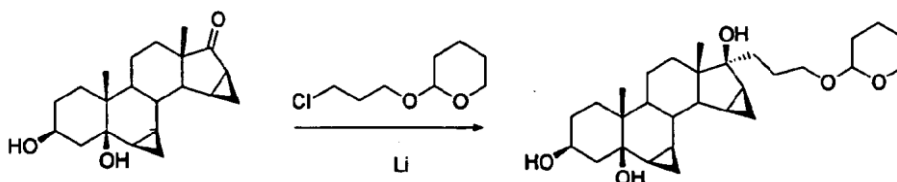
25 Se aisló el compuesto del título por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con *n*-hexano:acetato de etilo (31,28 g, 0,175 mol, al 91%).

RMN ¹H {300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 1,2-2,0 (6H); 2,09 (m, 2H, CH₂); 3,56 (m, 2H, Cl-CH₂); 3,70 (m, 2H, O-CH₂); 3,92 (m, 2H, O-CH₂); 4,65 (m, 1 H, O-CH-O).

CG-EM (EI): [M-H]⁺ = 177; [M-ClCH₂CH₂CH₂O]⁺ = 85

EJEMPLO 11

30 17α-[3-(Tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol



Se disolvió 3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona (8,00 g, 0,024 mol) en tetrahidrofurano

(117 ml) y se enfrió a -20°C en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió litio (granular, 1,68 g, 0,242 mol) y se agitó durante 20 minutos. Se añadió gota a gota 2-(3-cloropropoxi)tetrahidropirano (21,62 g, 0,121 mol), manteniendo la temperatura por debajo de -15°C y se continuó agitando a una temperatura entre -20 y -15°C . Se controló la reacción mediante análisis por TLC y cuando no quedó más material de partida (2,5 horas), se vertió la mezcla en agua/hielo/bicarbonato sódico (112 ml/16 g/144 g) y se agitó vigorosamente hasta que el litio restante se disolvió por completo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (160 ml, 80 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (2 x 40 ml). Después de la separación, la retirada del acetato de etilo a 50°C a presión reducida, proporcionó 22,50 g del producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo y se obtuvo en forma de un polvo incoloro (11,41 g, al 99%).

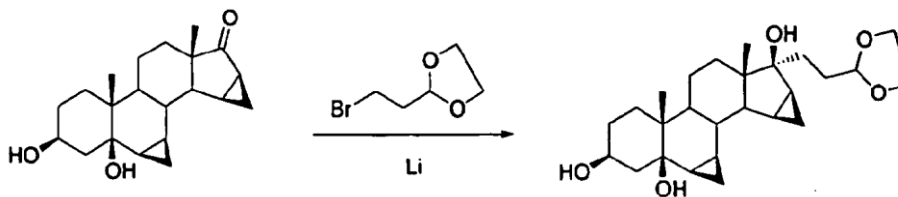
RMN ^1H {300 MHz, DMSO- d_6 , δ (ppm)}: 0,17 (m, 1H, ciclopropilo); 0,47 (m, 1H, ciclopropilo); 0,64-2,11 (29 H); 0,78 (s, 6H, CH_3 -18 y CH_3 -19); 3,26-3,85 (m, 5H); 4,16 (s, 1H, OH); 4,35 (s a, 1H, OH); 4,55 (m, 1H, O-CH-O); 4,84 (d, 1H, OH-3).

RMN ^{13}C {300 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 7,7 (CH_2); 11,6 (CH_2); 15,0 (CH); 16,0 (CH); 19,0 (CH_3); 19,1 (CH_3); 19,5 (CH_2); 21,7 (CH_2); 22,7 (CH); 24,1 (CH_2); 25,0 (CH); 25,3 (CH_2); 26,7 (CH_2); 27,5 (CH_2); 30,5 (CH_2); 33,7 (CH_2); 34,2 (CH); 36,5 (CH_2); 40,3 (C); 42,6 (C); 43,0 (CH_2); 44,9 (CH); 52,9 (CH); 62,3 (CH_2); 66,9 (CH); 68,2 (CH_2); 74,6 (C); 81,9(C); 98,7 (CH).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 497$.

EJEMPLO 12 (comparativo)

17 α -(2-[1,3] Dioxolan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -triol



Se disolvió 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-17-ona (60,00 g, 0,182 mol) en tetrahidrofurano (900 ml) y se enfrió a -20°C . Después, se añadió litio (granular, 13,86 g, 2,003 mol) y se agitó de 20 a 30 minutos. Se añadió gota a gota 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (180,81 g, 0,999 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C y se continuó agitando entre -20 y -15°C . La reacción se controló mediante análisis por TLC y cuando no quedó más material de partida (2 horas), la mezcla se vertió en agua/hielo/bicarbonato sódico (830 ml/1070 g/120 g) y se agitó vigorosamente hasta que el litio restante se disolvió por completo. Se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo (1100 ml, 850 ml) y las fases orgánicas se lavaron con agua (800 ml, 700 ml). Después de la separación de las fases, la retirada del acetato de etilo a 50°C a presión reducida proporcionó el producto en bruto en forma de una mezcla oleosa (110,44 g).

La purificación realizada por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (64,25 g, 0,149 mol, al 82%).

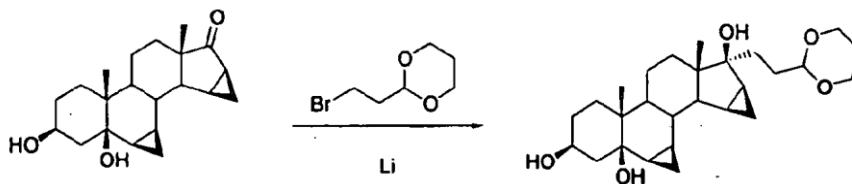
RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,34-2,28 (26H); 0,86 (s, 3H, CH_3 -18); 0,90 (s, 3H, CH_3 -19); 2,54 (s, 1H, OH-17); 3,34 (d, J = 6Hz, 1H, OH-3); 4,05-3,85 (m, 5 H, H-3, 2 x CH_2 -O); 4,95 (t, J = 4,6 HZ, 1H, O-CH-O).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 7,8 (CH_2); 11,6 (CH_2); 15,0 (CH); 16,0 (CH); 19,0 (CH_3); 19,2 (CH_3); 21,7 (CH_2); 22,5 (CH); 25,0 (CH); 26,7 (CH_2); 27,6 (CH_2); 28,2 (CH_2); 30,8 (CH_2); 34,2 (CH); 36,5 (CH_2); 40,3 (C); 42,7 (C); 43,0 (CH_2); 44,8 (CH); 52,7 (CH); 64,8 (2 x CH_2); 67,0 (CH); 74,7 (C); 81,8 (C); 105,0 (CH).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 455$; $[\text{M}+\text{K}]^+ = 471$; $[2 \text{ M}+\text{Na}]^+ = 887$

EJEMPLO 13 (comparativo)

17 α -(2-[1,3]Dioxan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -triol



Se preparó el compuesto del título como se ha descrito en el EJEMPLO 12 por reacción de 3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona (30,00 g, 0,091 mol) con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano (97,20 g, 0,498 mol) en presencia de litio (granular, 7,11 g, 1,024 mol).

5 El producto en bruto (66,25 g) se purificó por cristalización en diclorometano (29,5 g, 0,067 mol, al 74%).

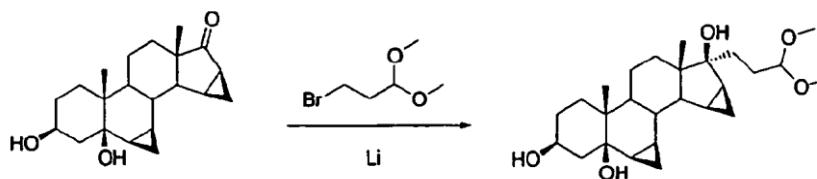
RMN ¹H {300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0,24-2,32 (27 H); 0,85 (s, 3H, CH₃-18); 0,89 (s, 3H, CH₃-19); 2,56 (s, 1H, OH-17); 3,38 (d, J = 6,6 Hz, 1H, OH-3); 3,72-4,15 (m, 6H, H-3, OH, 2 x CH₂-O); 4,61 (t, J = 4,9 Hz, 1H, O-CH-O).

10 RMN ¹³C {300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 7,8 (CH₂); 11,7(CH₂); 15,3 (CH); 16,1 (CH); 19,1 (CH₃); 19,3 (CH₃); 21,8 (CH); 22,7 (CH₂); 25,3 (CH); 25,7 (CH₂); 27,7 (CH₂); 29,7 (CH₂); 31,0 (CH₂); 34,2 (CH); 36,6 (CH₂); 40,4 (CH₂); 42,7 (C); 43,1 (CH₂); 44,9 (C); 52,8 (CH); 53,2 (CH); 66,9 (CH₂); 67,0 (CH₂); 67,1 (CH); 74,9 (C); 81,9 (C); 102,8 (CH).

HPLC-EM (IEN): [M+Na]⁺ = 469; [2 M+Na]⁺ = 915

EJEMPLO 14 (comparativo)

17α-(3,3-Dimetoxipropil)-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el EJEMPLO 12 por reacción de 3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona (8,21 g, 0,025 mol) con 3-bromo-1,1-dimetoxipropano (31,25 g, 0,171 mol) en presencia de litio (granular, 2,42 g, 0,348 mol).

El producto en bruto (13,80 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título (9,17 g, 0,021 mol, al 84%).

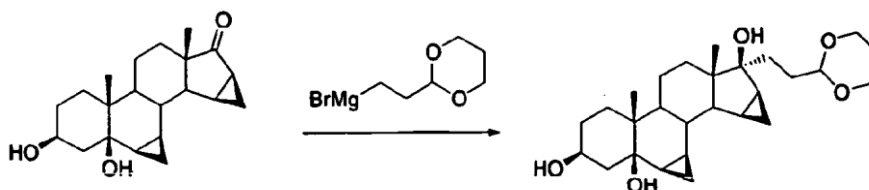
20 RMN ¹H {300 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 0,13-2,15 (25H); 0,75 (s, 6 H, CH₃-18 y CH₃-19); 3,21 (s, 6H, 2 x OCH₃); 3,83 (m, 1H, CH-3); 4,17 (s, 1H, OH); 4,31 (m, 2H, OH y CH-(OMe)₂); 4,82 (m, 1H, OH-3).

RMN ¹³C {300 MHz, DMSO, δ (ppm)}: 7,9 (CH₂); 11,5 (CH₂); 14,5 (CH); 15,8 (CH); 18,9 (CH₃); 19,3 (CH₃); 21,9 (CH₂); 22,1 (CH); 26,5 (CH₂); 26,9 (CH₂); 28,1 (CH₂); 31,6 (CH₂); 34,1 (CH); 38,7 (CH₂); 40,0 (C); 42,3 (C); 44,0 (CH₂); 45,1 (CH); 51,0 (CH₃); 52,2 (CH₃); 52,7 (CH); 66,0 (CH); 72,9 (C); 80,5 (C); 105,0 (2 x CH).

25 HPLC-EM (IEN): [M+Na]⁺ = 457; [2 M+Na]⁺ = 891

EJEMPLO 15 (comparativo)

17α-(2-[1,3] dioxan-2-iletil)-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol



Se suspendieron limaduras de magnesio (2,35 g, 0,097 mol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) en una atmósfera de

nitrógeno en presencia de una pequeña cantidad de yodo. Se añadió gota a gota 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxano (18,88 g, 0,097 mol) diluido en tetrahidrofurano (8,0 ml) a una velocidad tal que la temperatura se mantuvo entre 55°C y 60°C. Después de una hora, la mezcla se diluyó con tetrahidrofurano (18,0 ml) debido al aumento de la densidad. La agitación se continuó durante una hora más.

Se añadió gota a gota una porción (39,39 g) de la solución preparada que contenía 2-(2-bromomagnesioetil)-[1,3]dioxano (16,80 g, 0,077 mol) a 3β,5-dihidroxi-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androst-17-ona (3,00 g, 0,009 mol) disuelto previamente en tetrahidrofurano (39,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 3,5 horas controlando la reacción mediante análisis por TLC. Después, se añadió hielo (77,0 g) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Se retiró el tetrahidrofurano a 50°C a presión reducida y se añadió acetato de etilo (60,0 ml) seguido de celite (15,0 g). La suspensión se agitó durante 15 minutos a 25°C. Después de filtrar el celite y de lavar vigorosamente con acetato de etilo (50 ml), se separaron las dos fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y se concentraron a 50°C a presión reducida.

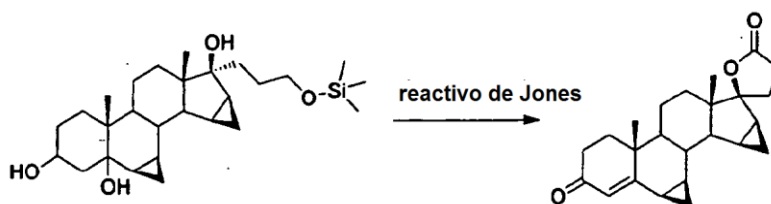
El residuo se recogió con tetrahidrofurano y se concentró a sequedad, proporcionando el producto en bruto en forma de aceite de color ligeramente amarillo (5,35 g).

El compuesto del título se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol y se obtuvo en forma de un sólido incoloro (3,86 g, 0,0086 mol, al 95%).

Los resultados analíticos corresponden con los indicados en el EJEMPLO 13.

EJEMPLO 16 (comparativo)

6β,7β,15β,16β-Dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



Se enfrió una solución de 17α-[3-(trimetilsilaniloxy)-propil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol en bruto (0,139 mol) en acetona (1990 ml) y agua (81 ml) a -5-0°C. Se añadió gota a gota reactivo de Jones (431 g que contienen: 81 g de óxido de cromo (VI), 221 g de agua, 127 g de ácido sulfúrico) a -5/0°C y la mezcla se agitó hasta que el análisis por TLC reveló que se había completado la formación del producto.

La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo (933 g), piro-sulfito sódico (503 g) y acetato de etilo (933 ml) y se agitó durante 30 minutos dejando que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de la adición de cloruro sólido (477 g), las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (834 ml, 417 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico al 10% en agua (747 ml, 373 ml), bicarbonato sódico saturado (815 ml, 460 ml), hidróxido sódico 1 M (255 ml), bicarbonato sódico saturado (255 ml) y agua (255 ml). El disolvente orgánico se retiró a 50°C a presión reducida, proporcionando una espuma de color blanquecino (40,70 g).

El producto en bruto se purificó por cristalización en acetona (20,31 g, 0,055 mol, al 41%).

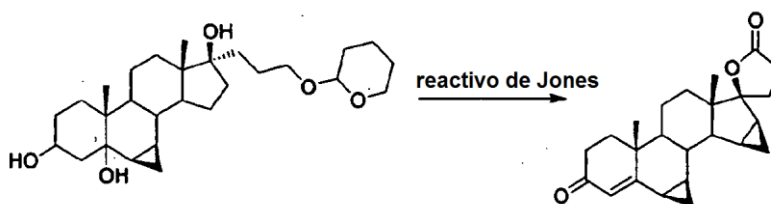
Pf: 200°C

$[\alpha]^{25}_D$ (c = 0,5%, CHCl₃) = -183°

RMN ¹H {200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0,8-2,19 (18H); 0,4-0,6 (m, 1H, ciclopropilo); 1,00 (s, 3H, CH₃-18); 1,09 (s, 3H, CH₃-19); 2,39-2,61 (m, 4H, 2 x CH₂-C=O); 6,05 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C {200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 9,7 (CH₂); 16,5 (CH); 17,4 (CH₂); 18,7 (CH₃); 18,8 (CH); 19,5 (CH); 19,6 (CH₂); 20,7 (CH₃); 24,2 (CH); 29,1 (CH₂); 30,5 (CH₂); 33,8 (CH₂); 34,0 (CH); 36,9 (CH₂); 37,2 (CH₂); 41,5 (C); 51,5 (CH); 51,6 (CH); 95,9(C); 103,8(C); 125,6 (CH); 171,1 (C); 176,4 (C); 197,6 (C).

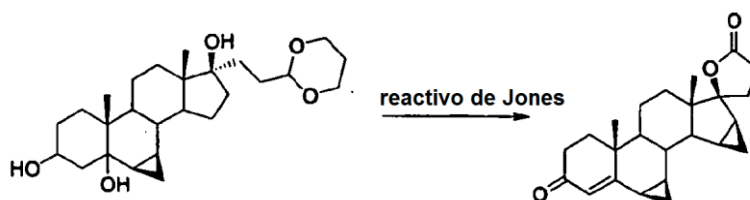
HPLC-EM (IEN): [M+H]⁺ = 367; [2 M+Na]⁺ = 755

EJEMPLO 17 (comparativo)**6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)**

La preparación del compuesto del título es análoga a la indicada en el EJEMPLO 16, partiendo de 17 α -[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (5,01 g, 0,011 mol).

5 El producto en bruto (3,10 g) se cristalizó en acetona (2,01 g, 0,005 mol, 51%).

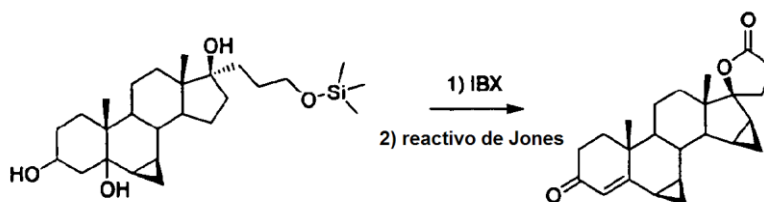
Los datos analíticos corresponden a los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 18 (comparativo)**6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)**

10 La preparación es análoga a la indicada en el EJEMPLO 16 partiendo de 17 α -(2-[1,3]dioxan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (58,11 g, 0,130 mol).

El producto en bruto (42,79 g) se filtró a través de gel de sílice lavando con diclorometano/metanol. Después de retirar los disolventes, la cristalización del sólido a partir de acetona proporcionó drospirenona pura (15,03 g, 0,041 mol, al 32%).

15 Los datos analíticos corresponden a los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 19 (comparativo)**6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)**

20 Se disolvió 17 α -[3-(trimetilsilanilo)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol en bruto (0,111 mol) en dimetilsulfóxido (1012 ml) y se añadió en porciones IBX (88,66 g, 0,317 mol; preparado de acuerdo con el procedimiento indicado en J. Org. Chem., 64 (1999), 4537-4538) a 20°C. La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 horas controlando la conversión mediante análisis por TLC. Después de diluir con acetato de etilo (1000 ml), se añadió lentamente agua (1012 ml) y la mezcla espesa se agitó durante 15 minutos. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo. Después de añadir cloruro sódico (100 g) al filtrado, se separaron las fases recogidas. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (900 ml, 600 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (550 ml), hidróxido sódico 0,1 N (800 ml) y agua (700 ml). La solución orgánica se concentró a 50°C a presión reducida, se recogió el residuo en tetrahidrofurano y se concentró de nuevo. El sólido se suspendió en éter diisopropílico (250 ml) y se agitó a 0-5°C durante 1 hora. La filtración proporcionó un sólido que se secó a 45°C en una estufa de vacío hasta un

peso constante (40,00 g).

Se enfrió una solución del sólido en acetona (1200 ml) y agua (48 ml) a 0-5°C. Se añadió gota a gota reactivo de Jones (141,80 g que contienen: 26,8 g de óxido de cromo (VI), 73 g de agua, 42 g de ácido sulfúrico) a 0-5°C y la mezcla se agitó hasta que el análisis por TLC reveló que se había completado la formación del producto.

5 La reacción se interrumpió mediante la adición de hielo (400 g), acetato de etilo (574 ml) y piro sulfito sódico (167g) y la agitación se continuó durante 30 minutos. Después de la adición de cloruro sódico (45 g), las dos fases se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con cloruro sódico al 10% en agua (500 ml), hidróxido sódico 1 N (400 ml), bicarbonato sódico saturado (400 ml) salmuera (500 ml) y agua (300 ml).

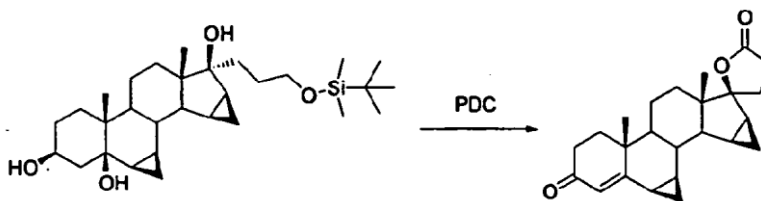
10 El acetato de etilo se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (110 ml) y se lavó con salmuera (300 ml). Después de secar sobre sulfato sódico, el disolvente orgánico se retiró a 50°C a presión reducida, proporcionando una espuma de color blanquecino (33,26 g). La trituración con éter diisopropílico (750 ml) dio 31,00 g del producto.

Después de la cristalización en acetona, se obtuvo drospirenona (20,92 g, 0,057 mol, al 51%).

15 Los datos analíticos corresponden a los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 20 (comparativo)

6β,7β,15β,16β-Dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



20 Se disolvió 17α-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol (0,39 g, 0,001 mol) en *N,N*-dimetilformamida (7 ml) y se trató con dicromato de piridinio (2,30 g, 0,006 mol). La reacción se agitó durante dos horas a 20°C y se calentó posteriormente hasta 50°C durante tres horas.

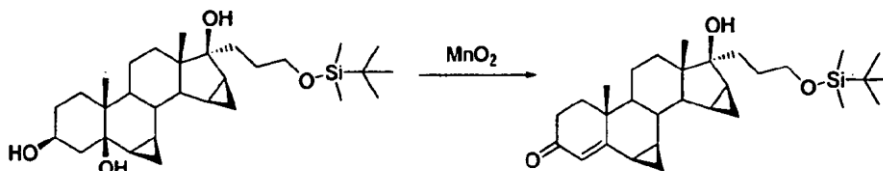
Después, se añadió una solución saturada de sulfito sódico (15 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml). Cuando el color se volvió completamente verde, la fase orgánica se separó, se lavó dos veces con agua (2 x 10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. La retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el producto en bruto (0,30 g) que se purificó sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título (0,24 g, 0,0006 mol, al 65%).

25

Los datos analíticos corresponden a los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 21

17α-[3-(*tert*-Butil-dimetilsilaniloxy)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetilenandrost-4-en-17β-ol-3-ona



30 Se disolvió 17α-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)propil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol (0,058 mol) en tolueno (924 ml) a 80°C y se añadió en porciones dióxido de manganeso (IV) (al 90%, 223,50 g, 2,314 mol). Después de 6 horas, se añadió más cantidad de oxidante (20,30 g, 0,210 mol). Cuando se completó la reacción como indicó el análisis por TLC, se añadieron acetato de etilo (460 ml) y agua (1850 ml). Después, se añadió en porciones ácido oxálico (417,00 g) durante 50 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó vigorosamente y se observó el desarrollo del dióxido de carbono. Después de permitir que el sistema alcanzara los 20°C, las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (460 ml, 230 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (460 ml, 230 ml) y bicarbonato sódico saturado (460 ml, 230 ml).

35

Después de retirar el disolvente de la fase orgánica a 60°C a presión reducida, se obtuvo el producto en bruto. (29,00 g, rendimiento cuantitativo).

Se purificó una muestra por cromatografía en columna, eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo, y se analizó.

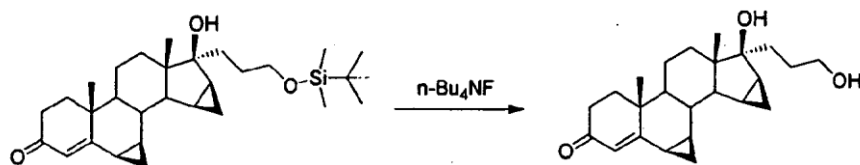
5 RMN ¹H {200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0,84-1,95 (20H); 0,08 (s, 6H, 3 Si(CH₃)₂); 0,31 (m, 1H, ciclopropil(CH₂)); 0,91 (s, 9H, C(CH₃)); 0,93 (s, 3H, CH₃-18); 1,10 (s, 3H, CH₃-19); 2,26-2,68 (m, 3H, CH₂-C=O, OH); 3,70 (m, 2H, -CH₂O); 6,02 (s, 1H, H-4);

10 RMN ¹³C {200 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: -5,4 (2 x CH₃); 1,1 (CH₂); 15,8 (CH); 17,4 (CH₃); 18,2 (C); 18,9 (CH₂); 19,0 (CH); 19,1 (CH₃); 20,1 (CH); 21,1 (CH₂); 23,0 (CH); 25,9 (3 x CH₃); 27,0 (CH₂); 33,7 (CH₂); 33,9 (CH₂); 34,7 (CH); 36,4 (CH₂); 36,9 (CH₂); 37,4 (C); 42,4 (C); 52,0 (CH); 52,5 (CH); 63,8 (CH₂); 81,6 (C); 125,5 (CH); 172,1 (C); 198 (C).

10 HPLC-EM (IEN): [M+H]⁺ = 485; [M+Na]⁺ = 507; [2 M+Na]⁺ = 991

EJEMPLO 22

17α-[3-Hidroxipropil]-6β,7β,15β,16β,-dimetilenandrost-4-en-17β-ol- 3-ona



15 Se trató una solución de 17α-[3-*tert*-butildimetilsilaniloxipropil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-androst-4-en-17β-ol-3-ona (29,00 g, 0,058 mol) en tetrahidrofurano (435 ml) a 20°C con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidrato (9,18 g, 0,029 mol). Se añadieron dos porciones más de fluoruro después de 50 minutos (0,92 g, 0,003 mol) y después de 80 minutos (1,84 g, 0,006 mol), respectivamente.

20 Después de agitar durante tres horas no fue visible más material departida por TLC y se interrumpió la reacción vertiendo la mezcla en una solución acuosa de cloruro sódico al 24% (650 ml). La agitación se continuó durante 15 minutos y posteriormente se separaron las fases.

La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (250 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con salmuera (2 x 250 ml) y se concentraron a presión reducida a 50°C. El aceite de color pardo oscuro obtenido de esta manera se recogió en tetrahidrofurano (100 ml) y se concentró de nuevo.

25 El residuo (24,61 g) se suspendió en éter diisopropílico/*n*-hexano (22 ml/224 ml), la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0°C y se filtró. El sólido se lavó con *n*-hexano (25 ml). La secuencia se repitió dos veces agitando a 20°C.

El sólido se secó a 50°C en una estufa de vacío a un peso constante (15,50 g).

La purificación adicional por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/metanol, proporcionó el compuesto del título (7,94 g, 0,021 mol, 37%).

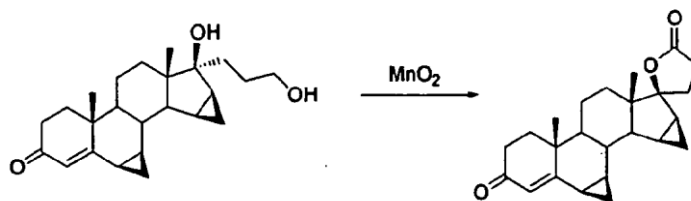
30 RMN ¹H {300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 0,32-2,62 (25H); 0,92 (s, 3H, CH₃-18); 1,09 (s, 3H, CH₃-19); 3,72 (m, 2H, CH₂-O); 6,01 (s, 1H, H-4).

RMN ¹³C {300 MHz, CDCl₃, δ (ppm)}: 7,8 (CH₂); 16,0 (CH); 17,5 (CH₃); 18,9 (CH₂); 19,0 (CH); 19,2 (CH₃); 20,1 (CH); 21,1 (CH₂); 22,7 (CH); 27,0 (CH₂); 33,8 (CH₂); 33,9 (CH₂); 34,7 (C); 36,3 (CH); 37,0 (CH₂); 37,4 (CH₂); 42,5 (C); 52,0 (CH); 52,5 (CH); 63,3 (CH₂); 82,0 (C); 125,5 (CH); 172,2 (C); 198,1 (C).

HPLC-EM (IEN): [M+H]⁺ = 371; [M+K]⁺ = 409; [2 M+Na]⁺ = 763

35 EJEMPLO 23

6β,7β,15β,16β-Dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)

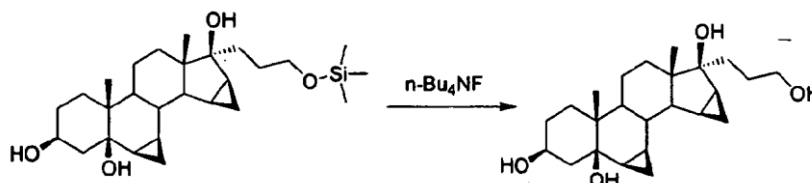


Se disolvió 17α-[3-hidroxiopropil]-6β,7β,15β,16β-dimetilen-androst-4-en-17β-ol-3-ona (0,50 g, 0,001 mol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 55°C y se añadió en porciones dióxido de manganeso (IV) (al 90%, 2,50 g, 0,026 mol). Después de 6 horas, se añadió una cantidad adicional de oxidante (90%, 1,25 g, 0,013 mol). Cuando se completó la reacción como indicó el análisis por TLC, se añadió tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró a 50°C a presión reducida, proporcionando el producto en bruto (0,34 g). El compuesto del título se aisló por cromatografía en columna, eluyendo con *n*-hexano/acetato de etilo. (0,20 g, 0,0005 mol, al 50%).

Los datos analíticos están de acuerdo con los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 24

17α-[3-Hidroxiopropil]-6β,7β,15(3,16β-dimetilenandrostan-3β,5,17β-triol



Se trató 17α-[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6β,7β,15b,16b-dimetilen-5β-androstan-3β,5,17β-triol (0,059 mol) disuelto en tetrahidrofurano (200 ml) a 0-5°C con una solución de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidrato (9,18 g, 0,029 mol) en tetrahidrofurano (100 ml). Después de 20 minutos no fue visible más material de partida mediante análisis por TLC y la reacción se interrumpió vertiendo la mezcla en agua/hielo (200 g/145 g). Se añadió cloruro sódico (20 g) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (190 ml). Posteriormente, se separaron las fases; la fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml, 100 ml) y se concentró a 50°C a presión reducida. El aceite de color pardo oscuro obtenido se recogió en tetrahidrofurano (100 ml) y se concentró de nuevo.

El residuo se cristalizó (29,39 g) en acetona dando el compuesto del título (15,07 g, 0,040 mol, al 67%).

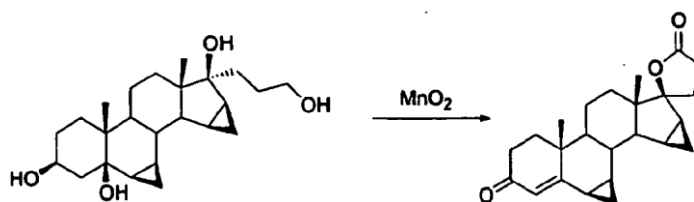
RMN ¹H {200 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 0,17 (m, 1H, ciclopropil(CH₂)); 0,38-2,17 (24H); 0,76 (s, 6H, (CH₃-18 y CH₃-19); 3,48 (m, 2H, CH₂-OH); 3,84 (m, 1H, H-3); 4,13 (s, 1H, OH); 4,39 (m, 2H, 2 x OH); 4,83 (d, J = 3,8 Hz, 1H, OH-3).

RMN ¹³C {200 MHz, DMSO-*d*₆, δ (ppm)}: 7,9 (CH₂); 14,5 (CH); 15,8 (CH); 18,9 (CH₃); 19,4 (CH₃); 22,0 (CH₂); 22,2 (CH); 22,8 (CH); 27,0 (CH₂); 27,3 (CH₂); 27,7 (CH₂); 33,5 (CH₂); 34,2 (CH); 36,5 (CH₂); 40,0 (C); 42,4 (C); 43,9 (CH₂); 52,8 (CH); 62,1 (CH₂); 63,9 (CH₂); 66,8 (CH); 67,9 (CH); 72,9 (C); 80,8 (C).

HPLC-EM (IEN): [(M-H₂O)+H]⁺ = 373

EJEMPLO 25

6β,7β,15β,16β-Dimetilen-3-oxo-17α-pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



Se disolvió 17 α -(3-hidroxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrost-3 β ,5,17 β -triol (3,00 g, 0,008 mol) en tolueno (140 ml) a reflujo y se añadió en porciones dióxido de manganeso (IV) (al 90%, 15,00 g, 0,155 mol). Después de 6 horas a 82-85°C, se añadió más cantidad de oxidante (al 90%, 3,00 g, 0,031 mol). Cuando se completó la reacción, como indicó el análisis por TLC, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron agua (185 ml) y acetato de etilo (120 ml). El dióxido de manganeso se inactivó añadiendo en porciones ácido oxálico (40,00 g) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó vigorosamente y se observó el desarrollo de dióxido de carbono. Después de dejar que el sistema alcanzara los 20°C, la mezcla se filtró lavando con acetato de etilo. Las fases recogidas se separaron, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml), bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera (75 ml, 55 ml).

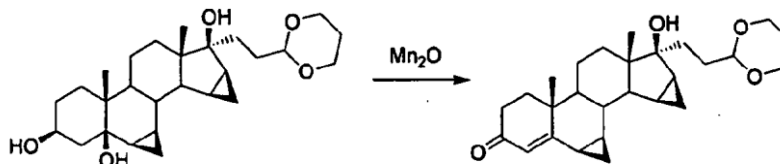
Después de retirar el disolvente orgánico a 50°C a presión reducida, se obtuvo el producto en bruto en forma de un espuma de color amarillo (2,05 g).

La recristalización en acetona proporcionó el compuesto del título (1,14 g, 0,003 mol, al 37%)

Los datos analíticos están de acuerdo con los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 26 (comparativo)

17 α -(2-[1,3]Dioxan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona



Se disolvió 17 α -(2-[1,3]dioxan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androst-3 β ,5,17 β -triol (14,25 g, 0,032 mol) en tolueno (550 ml) a reflujo y se añadió en porciones dióxido de manganeso (IV) (al 90%, 57,00 g, 0,611 mol). Después de agitar durante 5 horas a 82-85°C, se añadió una cantidad adicional de oxidante (al 90%, 5,00 g, 0,052 mol). Cuando se completó la reacción como indicó el análisis por TLC, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se añadieron agua (900 ml) y acetato de etilo (350 ml). El dióxido de manganeso se inactivó añadiendo en porciones ácido oxálico (116,00 g) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla se agitó vigorosamente y se observó el desarrollo de dióxido de carbono. El sólido se filtró lavando vigorosamente con acetato de etilo. Las dos fases recogidas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), bicarbonato sódico saturado (400 ml) y agua (2 x 300 ml).

Después de retirar el disolvente orgánico a 50°C a presión reducida, se obtuvo el producto en forma de un aceite de color naranja (15,73 g).

El compuesto del título se aisló por cromatografía eluyendo con *n*-hexano:acetato de etilo (10,23 g, 0,024 mol, al 75%).

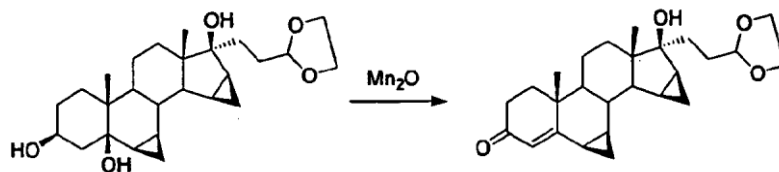
RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,38 (s, 1H, ciclopropil(CH_2)); 0,82-2,68 (25H); 0,93 (s, 3H, CH_3 -18); 1,10 (s, 3H, CH_3 -19); 3,7-3,85 (m, 2H, CH_2 -O); 4,10-4,18 (m, 2H, CH_2 -O); 4,62 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H, O-CH-O); 6,01 (s, 1H, H-4).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 7,8 (CH_2); 15,9 (CH); 17,5 (CH); 18,9 (CH_3); 19,0 (CH_2); 19,1 (CH_3); 20,1 (CH_2); 21,1 (CH_2); 22,9 (CH); 25,7 (CH); 29,7 (CH_2); 31,0 (CH_2); 33,9 (CH_2); 34,7 (CH); 36,4 (CH_2); 37,0 (CH_2); 37,4 (C); 42,5 (C); 51,9 (CH); 52,4 (CH); 66,9 (2x CH_2); 81,7 (C); 102,6 (CH); 125,6 (CH); 172,0 (C); 198,0 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427$; $[2\text{M}+\text{Na}]^+ = 875$

EJEMPLO 27 (comparativo)

17 α -(2-[1,3] Dioxolan-2-iletil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona



La preparación del compuesto del título fue análoga a la del EJEMPLO 26, partiendo de 17 α -(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol (30,00 g, 0,069 mol).

El producto en bruto fue una mezcla de 17 α -(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-androst-4-en-17 β -ol-3 y drospirenona (el análisis HPLC mostró una proporción 65:25 a 266 nm).

La cromatografía en columna sobre gel de sílice realizada en 15,3 g del producto en bruto, proporcionó 0,66 g de drospirenona (0,002 mol), 5,05 g de 17 α -(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona y 6,04 g de la mezcla de los dos productos.

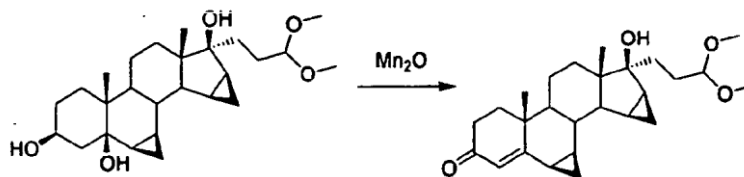
RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,8-2,62 (14H); 0,94 (s, 3H, CH_3 -18); 1,10 (s, 3H, CH_3 -19); 3,90 (m, 2H, O- CH_2); 4,02 (m, 2H, O- CH_2); 4,96 (t, $J = 4,5$ Hz, 1 H, O-CH-O); 6,02 (s, 1H, H-4).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 7,7 (CH_2); 15,0 (CH); 16,0 (CH_3); 17,5 (CH_3); 18,8 (CH); 18,9 (CH_2); 20,1 (CH); 21,1 (CH_2); 22,8 (CH); 28,2 (CH_2); 30,7 (CH_2); 33,9 (CH_2); 34,7 (CH); 36,0 (CH_2); 36,3 (C); 37,4 (CH_2); 42,5 (C); 51,9 (CH); 54,4 (CH); 68,8 ($2\times\text{CH}_2$); 81,7 (C); 104,8 (CH); 125,5 (CH); 172,1 (C); 184,3 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413$; $[2\text{M}+\text{Na}]^+ = 847$

EJEMPLO 28 (comparativo)

17 α -(3,3-Dimetoxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-androst-4-en-17 β -ol-3-ona



La preparación del compuesto del título fue análoga a la indicada en el EJEMPLO 26, partiendo de 17 α -(3,3-dimetoxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol (8,39 g, 0,019 mol). Se obtuvieron 5,50 g del producto en bruto.

Se aisló una muestra del producto por cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano/metanol.

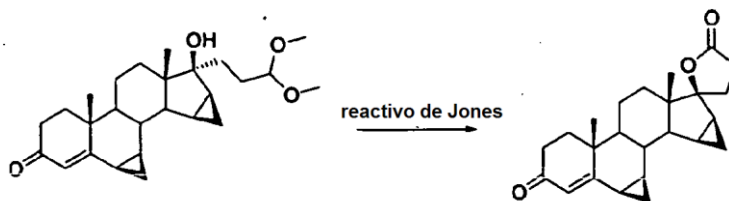
RMN ^1H {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 0,32 (m, 1H, ciclopropil (CH_2)); 0,65 (s, 3H, CH_3 -18); 0,80-2,14 (20H); 0,82 (s, 3H, CH_3 -19); 2,22-2,55 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{-C=O}$, OH); 3,34 (s, 6H, $2\times(\text{OCH}_3)$); 4,40 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H, O-CH-O); 6,00 (s, 1H, H-4).

RMN ^{13}C {200 MHz, CDCl_3 , δ (ppm)}: 7,7 (CH_2); 15,2 (CH); 16,0 (CH_3); 17,5 (CH_3); 18,9 (CH); 19,0 (CH_2); 20,1 (CH); 21,1 (CH_2); 22,9 (CH); 27,1 (CH_2); 31,5 (CH_2); 33,9 (CH_2); 34,7 (CH); 36,3 (C); 37,0 (CH_2); 37,3 (CH_2); 42,4 (C); 51,9 (CH); 52,5 (CH); 53,0 (2CH_3); 81,3 (C); 105,3 (CH); 125,6 (CH); 171,9 (C); 198,0 (C).

HPLC-EM (IEN): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415$; $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 437$ $[2\text{M}+\text{Na}]^+ = 851$

EJEMPLO 29 (comparativo)

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



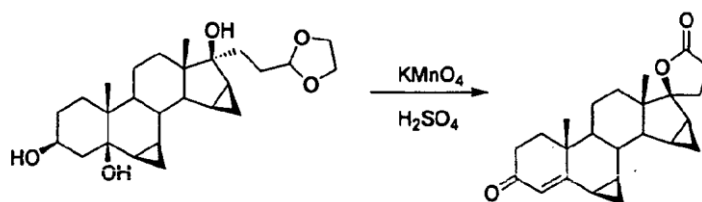
Se disolvió 17 α -(3,3-dimetoxipropil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilenandrost-4-en-17 β -ol-3-ona (0,434 g, 0,001 mol) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota reactivo de Jones (1,27 que contenía: 0,24 g de óxido de cromo (VI), 0,65 g de agua, 0,38 g de ácido sulfúrico) y se controló la reacción por TLC. Después de 4 horas, se añadió acetato de etilo (20 ml) seguido de una solución saturada de piro sulfito sódico (15 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos y las dos fases se separaron; la orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml) y se concentró a 50°C a presión reducida.

El producto deseado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0,28 g, 0,0008 mol, al 76%).

Los datos analíticos corresponden a los indicados en el EJEMPLO 16.

10 EJEMPLO 30 (comparativo)

6 β ,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



Se disolvió 17 α -(2-[1,3]dioxolan-2-il-etil)-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-3 β ,5,17 β -triol (1,50 g, 0,003 mol) en acetona (36 ml) a 25°C. Se añadió gota a gota una solución de permanganato potásico (1,10 g, 0,007 mol) en una mezcla de agua/acetona (6,6 ml/13,8 g) seguido de ácido sulfúrico (al 96%, 0,20 ml, 0,004 mol); la temperatura se elevó a 35°C y la mezcla se mantuvo en un baño de agua.

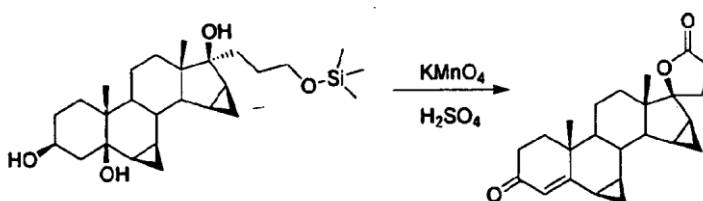
Se añadieron algunas porciones más de permanganato potásico (3,33 g, 0,021 mol) junto con ácido sulfúrico (1,12 ml, 0,021 mol). Al final de la reacción (comprobado mediante análisis por TLC) se añadió acetato de etilo (100 ml) seguido de agua/hielo (70 g/70 g), ácido oxálico (3,12 g, 0,035 mol) y piro sulfito sódico (3,80 g, 0,020 mol); la mezcla resultante se agitó a 0-5°C durante 15 minutos. Después de retirar el sólido incoloro por filtración, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), bicarbonato sódico saturado (70 ml, 50 ml), agua (50 ml) y se concentraron a 45°C a presión reducida dando un semisólido incoloro (0,6 g).

El producto se aisló por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con *n*-hexano:acetato de etilo (0,4 g, 0,001 mol, al 33%).

Los datos analíticos corresponden con los indicados en el EJEMPLO 16.

EJEMPLO 31

6,7 β ,15 β ,16 β -Dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (Drospirenona)



La preparación del compuesto del título fue análoga a la indicada en el EJEMPLO 27 partiendo de 6,30 g (0,009 mol) de 17 α -[3-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstano-3 β ,5,17 β -triol en bruto que se hizo reaccionar con permanganato potásico (7,43 g, 0,047 mol) y ácido sulfúrico 3 M (7,8 ml, 0,023 mol).

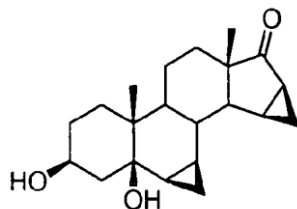
5 Después de la purificación por cromatografía en columna se obtuvo el compuesto del título (0,44 g, 0,0012 mol, al 13%).

Los datos analíticos corresponden a los indicados en EJEMPLO 16.

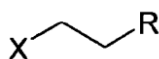
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolactona (**I**) que comprende las siguientes etapas:

1) hacer reaccionar el compuesto **6**

**6**

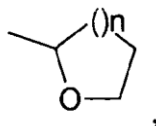
con un compuesto de fórmula II:

**II**

en la que X es halógeno y R- es -CH₂-OR^I, en el que R^I es uno de los siguientes grupos protectores de hidroxilo:

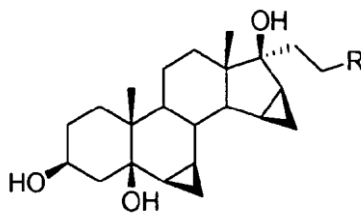
i) un derivado de sililo Q₃Si-, en el que Q, independientemente el uno del otro, representa alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), alquilarilo (C₁-C₄) o alcoxiarilo (C₁-C₄),

ii)

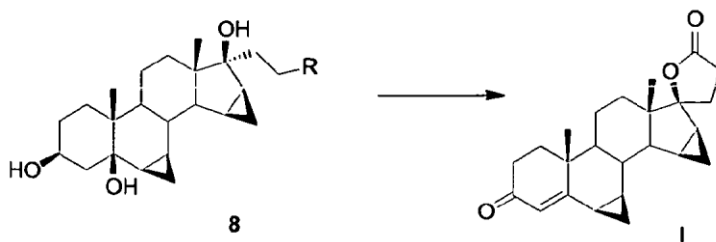


en la que n es 1 ó 2;

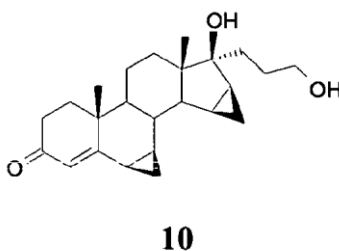
por lo que se obtiene un compuesto **8**:

**8**

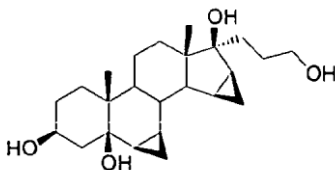
2) oxidación del compuesto **8** con un oxidante basado en Mn^{IV/VII} con retirada del grupo protector R^I, proporcionando de este modo la drospirenona I:



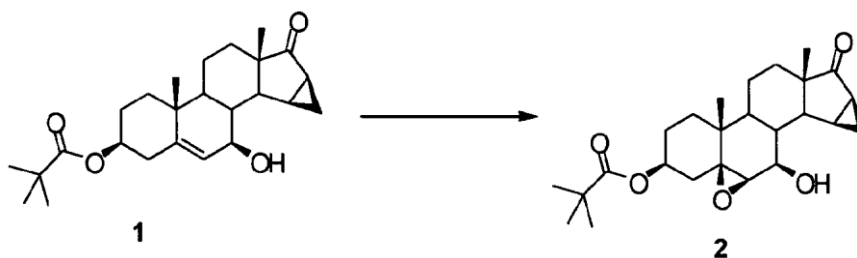
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (1) se realiza en un disolvente aprótico en presencia de litio.
- 5 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente transformar el compuesto II en el derivado de alquil-magnesio correspondiente antes de su reacción con el compuesto 6.
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho oxidante basado en $Mn^{IV/II}$ se selecciona entre MnO_2 y $KMnO_4$.
- 10 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa 2) el compuesto 8, en el que $R = CH_2-OR^I$ en el que R^I es Q_3Si- y Q es como se ha definido en la reivindicación 1, se oxida en primer lugar con dióxido de manganeso, para producir el intermedio 9, que después se hidroliza para retirar el grupo R^I , produciendo de esta manera el intermedio 10:



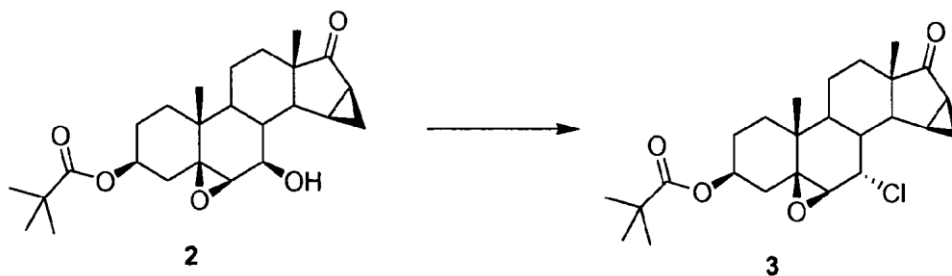
- que finalmente se oxida para dar lactona con dióxido de manganeso, produciendo de esta manera drospirenona.
- 15 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa 2) el compuesto 8, en el que $R = -CH_2-OR^I$ donde R^I es Q_3Si- y Q es como se ha definido en la reivindicación 1, se hidroliza para dar el intermedio 11:



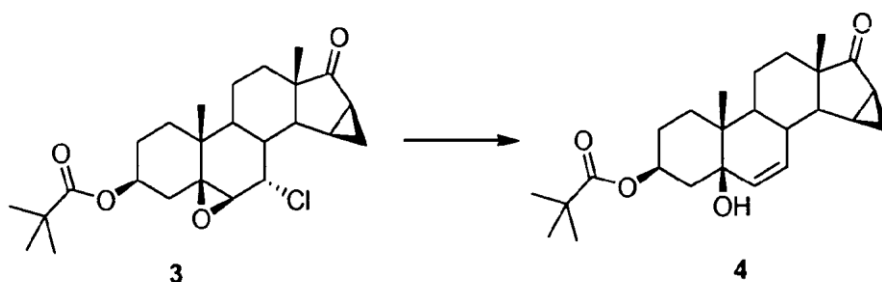
- que después se oxida con dióxido de manganeso para producir drospirenona.
- 20 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente las siguientes etapas para la preparación de 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -androstan-17-ona (compuesto 6):
- a) epoxidación de 7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5-androsten-17-ona (1) con hidroperóxido de *tert*-butilo en presencia de acetilacetato de vanadilo en tolueno a 70-75°C, para dar 5,6 β -epoxi-7 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona 2:



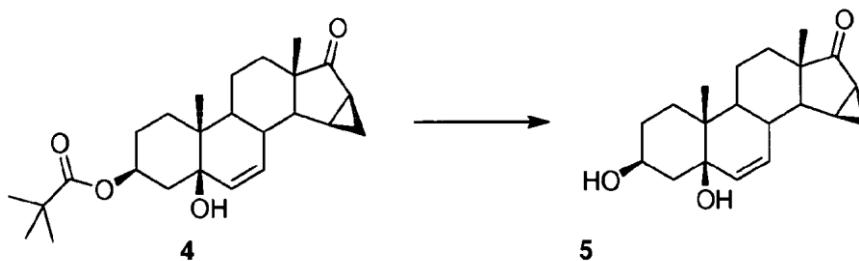
b) hacer reaccionar el compuesto 2 con hexacloroacetona en diclorometano añadida junto con trifenilfosfina a una temperatura de 0-5°C seguido de calentamiento a 10-15°C, para dar 7 α -cloro-5,6 β -epoxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -androstan-17-ona 3:



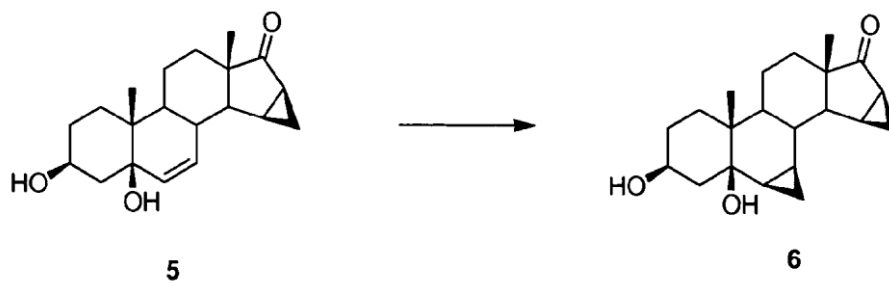
c) apertura del anillo epoxi del compuesto 3, con retirada simultánea del átomo de cloro, por reacción con ácido acético, cinc y bromuro de cobre en 1,2-dimetoxietano calentando hasta 70°C, para obtener 5-hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3 β -pivaloiloxi-5 β -andro-6-en-17-ona 4:



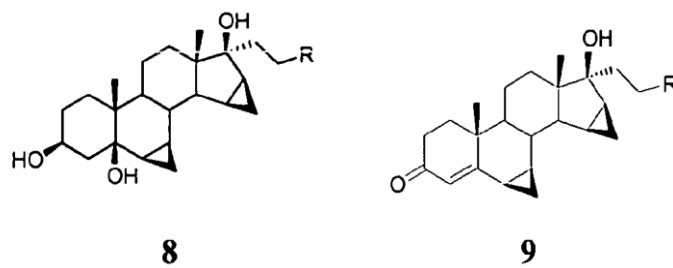
d) retirada del grupo pivaloilo en la posición 3 del compuesto 4 con hidróxido potásico en una mezcla tetrahidrofurano/metanol en presencia de perclorato sódico a temperatura ambiente, seguido de la adición de ácido sulfúrico a pH 7, por lo que se obtiene 3 β ,5-dihidroxi-15 β ,16 β -metilen-5 β -andro-6-en-17-ona 5:



e) conversión del compuesto 5 en 3 β ,5-dihidroxi-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-5 β -andro-17-ona 6 por reacción con dibromometano en 1,2-dimetoxietano en presencia de cinc y bromuro de cobre por calentamiento hasta 75°C, seguido de la adición de ácido acético e isopropanol:



8. Un compuesto que se selecciona entre el grupo que consiste en:



en el que R es como se ha definido en la reivindicación 1.