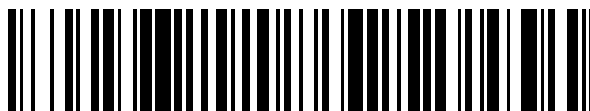


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 344**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011 E 11702245 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 2534165**

54 Título: **Un proceso para introducir un enlace doble en la posición 15,16 de un esteroide**

30 Prioridad:

09.02.2010 EP 10305133

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

14.10.2013

73 Titular/es:

**LABORATOIRE THERAMEX (100.0%)
6 avenue Albert II
98000 Monaco, MC**

72 Inventor/es:

**MOUTOU, JEAN-LUC;
MOUTON, FLORENT;
PELLEGRINO, GILLES;
DILLENSCHNEIDER, JEAN-MARC y
LAFAY, JEAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 425 344 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

Un proceso para introducir un enlace doble en la posición 15,16 de un esteroide

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de los intermedios que son útiles para la síntesis de gestodeno. La invención también se refiere a un proceso para la preparación del gestodeno. La invención además se refiere a un proceso para introducir un enlace doble en la posición 15,16 de un esteroide.

10

Antecedentes de la Invención

Gestodeno (17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona) es una progestina que se usa principalmente como anticonceptivo oral, en combinación con un estrógeno. Esta molécula, que se describió por primera vez en la Solicitud de Patente Alemana DE2546062, es una progestina de tercera generación con baja actividad androgénica.

15

20

25

30

El gestodeno se prepara generalmente a partir de un intermedio hidroxilado (15-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona) que se convierte en el producto deseado por medio de un proceso que comprende la protección de la cetona en la posición 3 como un cetol, la esterificación del hidroxilo en la posición 15 y la etinilación de la cetona en la posición 17 (véase, por ejemplo, los documentos FR-A-2326927 y EP-A-700926). Una ruta alternativa, que se describió por Hofmeister en *Arzneim. Forsch.* 1986, 36 (1), 781-783 o en el documento EP-A-201452, también inicia con 15-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona, pero comprende la protección de la cetona en la posición 3 como un metil-enol-éter, la acilación del hidroxilo en la posición 15, y entonces la introducción del etinilo en la posición 17 (ver la preparación 2 y el ejemplo 1b). El documento EP-A-201452 también describe otra ruta alternativa que comprende la conversión de 15-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona en 18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona, la protección de la cetona en la posición 3 como metil-enol-éter y entonces la introducción del etinilo en la posición 17 (ver la preparación 1 y el ejemplo 1a). Otro proceso, que se describe en el documento EP-A-1586579, comprende la protección de la cetona en la posición 3 como un cetol, y la introducción de un sulfuro de fenilo o un sulfóxido de fenilo en la posición 16, que produce el enlace doble en la posición 15,16 mediante la eliminación.

35

La etapa crucial para la síntesis del gestodeno es exactamente la introducción oportuna del enlace doble en esta posición específica 15,16. La introducción del enlace doble con la etinilación concomitante en la posición 17 (según lo que se describió, por ejemplo, en los ejemplos 1b-d del documento EP-A-201452) está propensa a la competición entre la eliminación del grupo en la posición 15 y la etinilación en la posición 17. La introducción en una etapa temprana de la síntesis (según lo que se describió, por ejemplo, en la preparación 1 del documento EP-A-201452) puede dar lugar a que se obtengan las impurezas. En cada caso, esto puede ser perjudicial a la producción total de la síntesis.

40

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso para la síntesis del gestodeno que está desprovisto de las desventajas de los procesos mencionados anteriormente. Particularmente es un objeto de la presente invención proporcionar un proceso que sea simple de implementar y que permita obtener el gestodeno con una pureza y rendimiento elevados.

45 Breve Descripción de los Dibujos

Las figuras 1a-1d muestran que el perfil de HPLC de 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona preparada usando diversas bases.

50

La figura 2 muestra la estructura de las impurezas A a L que pueden detectarse en el gestodeno de calidad farmacéutica de acuerdo con la Farmacopea Europea.

Las figuras 3a-3c muestran el perfil de HPLC a 205 nm de gestodeno preparado mediante el proceso de la invención y mediante el proceso de Hofmeister.

Las figuras 4a-4c muestran el perfil de HPLC a 254 nm de gestodeno preparado mediante el proceso de la invención y mediante el proceso de Hofmeister.

55

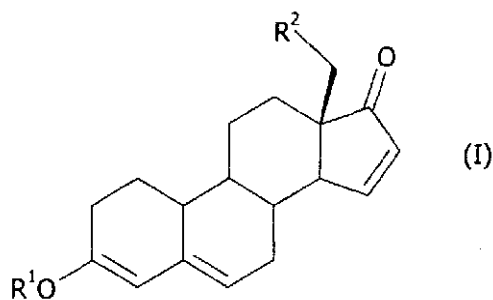
Descripción Detallada de la Invención

Los inventores han encontrado asombrosamente que los esteroides Δ^{15} pueden sintetizarse eficazmente cuando el enlace doble en la posición 15,16 se introduce en condiciones moderadas en una etapa temprana del proceso para sintetizar el esteroide. Esto se consigue mediante la síntesis, en primer lugar, de un intermedio esteroideo clave, partiendo de un precursor que porta un sustituyente específico en la posición 15.

60

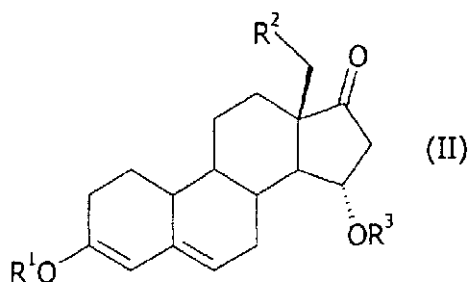
Por consiguiente, un primer aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I):

65



donde R¹ es un alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo o etilo y R² es H o metilo, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una base:

5



donde:

- 10 R¹ y R² son como se han definido anteriormente;
 R³ es -COR⁴; y
 R⁴ es un alquilo (C₁-C₆); un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C₁-C₄); o un bencilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 de alquilo (C₁-C₄).
 15 Una base adecuada para realizar la reacción del compuesto (II) puede seleccionarse entre un carbonato de metal; un bicarbonato de metal; un hidróxido de metal; un hidruro de metal; un acetato de metal; amoniaco; y una amina de fórmula NR⁵R⁶R⁷ donde
 cada uno de R⁵, R⁶ y R⁷ representa independientemente H; un alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con un hidroxilo; o un cicloalquilo (C₃-C₆) (y por lo menos uno de R⁵, R⁶ y R⁷ no es H);
 20 o R⁵ es H y R⁶ y R⁷ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O y N.

En la descripción y reivindicaciones adjuntas, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado de cadena lineal o cadena ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo o hexilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico saturado que contiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de los radicales de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, bromo, flúor o yodo.

Los ejemplos de heterociclos saturados de 5 a 7 miembros incluyen pirrolidina, piperidina, piperazina y morfolina.

35 En una realización, la base es un carbonato de metal. Los metales adecuados incluyen los metales alcalinos (tales como sodio, potasio, litio, cesio), metales alcalinotérreos (tales como magnesio, calcio), cobre, aluminio, zinc y hierro. Se prefieren los carbonatos de metales alcalinos.

40 En otra realización, la base es un bicarbonato de metal. Los metales adecuados incluyen los metales alcalinos (tales como sodio, potasio).

En otra realización, la base es un hidróxido de metal. Los metales adecuados incluyen los metales alcalinos (tales como sodio, potasio, litio, cesio), los metales alcalinotérreos (tales como magnesio, calcio) y aluminio. Se prefieren los hidróxidos de metal alcalino.

45

En otra realización, la base es un hidruro de metal. Los metales adecuados incluyen los metales alcalinos (tales como sodio, potasio, litio), los metales alcalinotérreos (tales como magnesio, calcio), cobre y aluminio. Se prefieren los hidruros de metal alcalino.

5 En otra realización, la base es un acetato de metal. Los metales adecuados incluyen los metales alcalinos (tales como sodio, potasio), los metales alcalinotérreos (tales como magnesio, bario) y aluminio. Se prefieren los acetatos de metal alcalino.

En otra realización, la base es amoníaco (acuoso).

10

En otra realización, la base es una amina de fórmula $NR^5R^6R^7$. Las aminas adecuadas incluyen:

- aminas primarias, es decir, compuestos de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que $R^5 = R^6 = H$ y R^7 son como se han definido anteriormente, tales como etilamina, propilamina, butilamina, isobutilamina, amilamina, etanolamina, ciclohexilamina;
- aminas secundarias, es decir, compuestos de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que $R^5 = H$ y R^6 y R^7 son como se han definido anteriormente (incluyendo los heterociclos NR^6R^7), tales como dietilamina, diisopropilamina, dibutilamina, diisobutilamina, piperidina, piperazina, morfolina; y
- aminas terciarias, tales como trietilamina, tripropilamina, tributilamina, triamylamina.

20

Preferiblemente, la amina es un compuesto de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que cada uno de R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente H o alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un hidroxilo (y por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no es H); o R^5 es H y R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O y N. Más preferiblemente, la amina es un compuesto de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que cada uno de R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente H o alquilo (C_1-C_6) (y por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no es H). Incluso más preferiblemente, la amina es un compuesto de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que R^5 es H o alquilo (C_1-C_4) y cada uno de R^6 y R^7 representa independientemente alquilo (C_1-C_4). Se prefieren especialmente las trialquilaminas (C_1-C_4), tales como trietilamina.

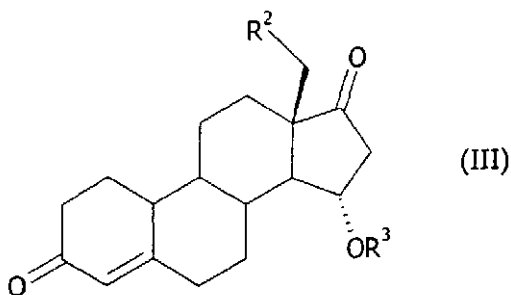
25

30 La base usada para reaccionar con el compuesto de fórmula (II) es preferiblemente un carbonato de metal, amoníaco o una amina $NR^5R^6R^7$.

La reacción puede realizarse en un disolvente, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, 2-propanol, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, xileno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidin-2-ona, piridina y agua, y mezclas de los mismos. Si la base usada también es conocida como disolvente (por ejemplo, diisopropilamina o trietilamina), puede ser posible realizar la reacción sin ningún disolvente adicional.

35

40 El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse mediante la conversión del grupo ceto en la posición 3 de un compuesto de fórmula (III) en un enoléter:



45 donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente. Esto permite que el grupo OR^1 se introduzca en la posición 3.

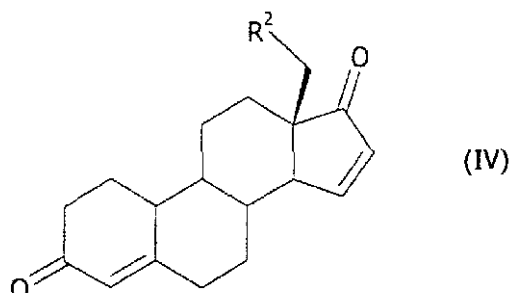
La conversión del compuesto (III) puede realizarse por los métodos conocidos en la técnica, usando, por ejemplo, una mezcla de trialquil (C_1-C_4)ortoformiato/ácido p-toluensulfónico en un disolvente, o una mezcla de dialcoxipropano (C_1-C_4)/p-toluensulfonato de piridinio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o del di-alcoxipropano (C_1-C_4) (véase, por ejemplo, el documento EP-A-201456 y *Arzneim. Forsch.* 1986, 36(1), 781-783). Los disolventes adecuados incluyen los mencionados anteriormente para la reacción del compuesto (II) con una base.

50

55 En una modalidad de la invención, la conversión del compuesto (III) en el compuesto (II) y la reacción de este último con la base, puede realizarse como una "reacción en un solo recipiente", es decir, el compuesto (II) resultante de la

conversión del compuesto (III) no se aísla y la base se añade directamente a la mezcla de reacción. En esta realización, el disolvente usado para la reacción de conversión puede usarse como el disolvente para la reacción posterior con la base.

- 5 El compuesto (III) puede obtenerse por acilación de la 15-hidroxi-18-R²-estr-4-en-3,17-diona correspondiente mediante los métodos convencionales bien conocidos por los expertos en la materia, dicho compuesto de 15-hidroxi-diona a su vez puede obtenerse mediante la hidroxilación microbiológica de la 15-hidroxi-diona correspondiente como se describe, por ejemplo, en el documento US 4.081.537.
- 10 En una alternativa, el compuesto de fórmula (I) puede obtenerse mediante la conversión del grupo ceto en la posición 3 de un compuesto de fórmula (IV) en un enoléter:



- 15 donde R² son como se han definido anteriormente. Esto permite que el grupo OR¹ se introduzca en la posición 3.

La conversión del compuesto (IV) puede realizarse mediante los métodos conocidos en la técnica, usando, por ejemplo, una mezcla de una mezcla de trialquil (C₁-C₄)ortoformiato/ácido p-toluensulfónico en un disolvente, o una mezcla de dialcoxipropano (C₁-C₄)/p-toluensulfonato de piridinio, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente o dialcoxipropano (C₁-C₄) (véase, por ejemplo, los documentos EP-A-201456 y Arzheim. Forsch. 1986, 36(1), 781-783). Los disolventes adecuados incluyen los mencionados anteriormente para la reacción del compuesto (II) con una base.

20 El compuesto (IV) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (III) con una base en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para la reacción del compuesto (II) con una base.

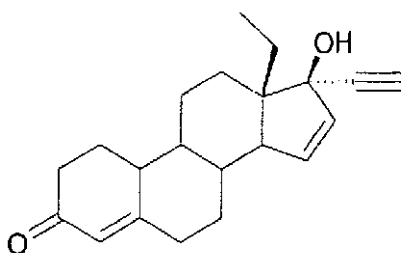
La base usada para la conversión del compuesto (II) o la conversión del compuesto (II) - dependiendo de la ruta elegida - se usa generalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 equivalentes, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes, y muy preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes, del material de partida.

30 Las figuras 1a-1d muestran el perfil de HPLC a 240 nm de 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona, un compuesto obtenido mediante la conversión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona usando la trietilamina (Fig. 1a), carbonato de potasio (Fig. 1b), butilamina (Fig. 1c) o ciclohexilamina (Fig. 1d) como base. Como puede apreciarse a partir de estas figuras, un producto con un perfil de pureza elevada se obtiene con independencia de la base que se use (el pico principal correspondiente a dicho producto corresponde a un tiempo de elución de aproximadamente 15 minutos).

40 El compuesto (I) donde R² es metilo, puede convertirse posteriormente en gestodeno con un rendimiento total excelente (partiendo del compuesto (III)).

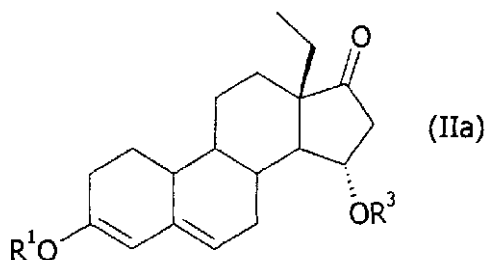
De acuerdo con un segundo aspecto, la invención, por lo tanto, se refiere a un proceso para la preparación de 17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona (gestodeno) de fórmula:

45



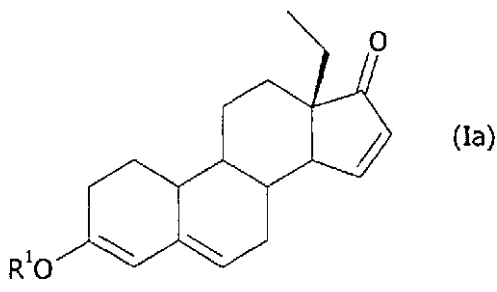
que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) con una base:



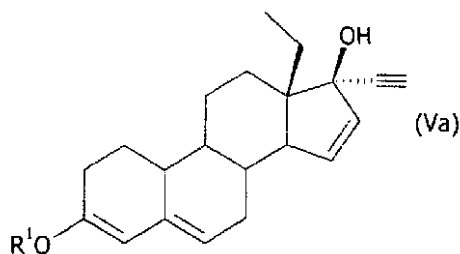
donde R¹ y R³ son como se han definido anteriormente;

b) la etinilación del compuesto resultante de fórmula (Ia):



donde R¹ son como se han definido anteriormente; y

c) la hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (Va):



donde R¹ son como se han definido anteriormente.

20 La etapa a) puede realizarse en las condiciones de reacción descritos anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (I).

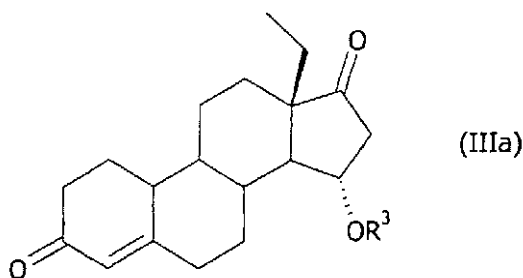
25 En la etapa b), la etinilación del compuesto (Ia) puede realizarse por medio del tratamiento con un agente de etinilación adecuado, tal como bromuro de etinilmagnesio (como se describe, por ejemplo, en el documento DE-A-2546062) o con otros agentes de etinilación, tales como acetileno en acetiluro de butillitio o litio en complejo con etilendiamina en tetrahidrofurano.

30 En la etapa c), la hidrólisis del compuesto (IVa) puede realizarse por los medios convencionales, por ejemplo, tratamiento con una solución ácida, preferiblemente una solución de ácido clorhídrico.

En una realización, las etapas b) y c) pueden realizarse como una "reacción en un solo recipiente".

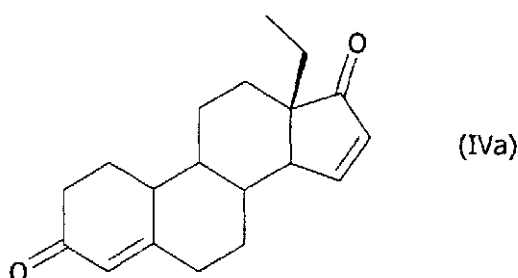
El compuesto (IIa) puede obtenerse a partir del compuesto (IIIa):

35



como se ha descrito anteriormente para la conversión del compuesto (III) al compuesto (II).

- 5 En una alternativa, la etapa a) comprende la conversión del grupo ceto en la posición 3 de un compuesto de fórmula (IVa) en un enoléter, que permite que el grupo OR^1 se introduzca en la posición 3:



- 10 Esta etapa puede realizarse como se ha descrito anteriormente para la conversión del grupo ceto del compuesto (IV). El compuesto (IVa) puede obtenerse mediante la reacción del compuesto (IIIa) con una base como se ha descrito anteriormente para la reacción del compuesto (III) con una base.

- 15 En una realización, el gestodeno según lo obtenido al final de la etapa c) se purifica por medios convencionales, por ejemplo, mediante la recristalización de un disolvente adecuado, tal como una cetona (por ejemplo, acetona), un alcano (por ejemplo, ciclohexano), un éster (por ejemplo, acetato de etilo), un alcohol (por ejemplo, etanol), agua y mezclas de los mismos. Se obtienen excelentes rendimientos de recristalización (de al menos 70%, y comúnmente en el intervalo de 70% a 90%) al usar el etanol o una mezcla de etanol/agua en una relación de volumen de aproximadamente 1/1 a aproximadamente 10/1, preferiblemente de aproximadamente 1/1 a aproximadamente 5/1.

- 20 El proceso de la invención permite obtener el gestodeno, a partir del compuesto (Ia), a los rendimientos que son generalmente de aproximadamente 70%. El rendimiento molecular total, partiendo del compuesto (IIIa), es generalmente de aproximadamente 60%.

- 25 Cabe destacar que los resultados reproducibles en términos de rendimiento y pureza se obtienen si el gestodeno se prepara a la escala de laboratorio (ejemplo 12) o a escala semi-industrial (ejemplo 13).

- 30 De acuerdo con la Farmacopea Europea, el gestodeno de calidad farmacéutica puede contener impurezas, las impurezas denotadas A a L (cuya estructura se muestra en la tabla 2).

- 35 Los lotes de gestodeno en bruto y purificado obtenidos mediante el proceso de la invención, según lo que se detalló en los ejemplos 12 y 13, se probaron para determinar las impurezas. Los resultados mostrados en la tabla 1 representan el contenido de cada impureza conocida (A a L) que se encontró en los lotes de gestodeno en bruto y purificado. Los valores para las "impurezas sin especificar" son aquellos determinados en los lotes de gestodeno purificado. Las impurezas sin especificar incluyen las impurezas no conocidas en la farmacopea y las impurezas conocidas en la farmacopea pero para las que no se indica ningún tiempo de retención relativo.

- 40 El proceso para sintetizar el gestodeno que descrito por Hofmeister (Arzneim. Forsch. 1986, 36(1), 781-783) se repitió (véanse ejemplos comparativos 1 y 2). El gestodeno resultante se ensayó para determinar las impurezas. Los resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 1

Sustancias Relacionadas	Farmacopea Europea Límites en cada λ máximo correspondiente		Lotes de gestodeno					
			Lote 1	Lote 2	Lote 3	Lote 4	Lote 5	Lote 6
Impureza A	$\leq 0,3 \%$	(254 nm)	0,06 %	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza B	$\leq 0,2 \%$	(205 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	0,07 %	$\leq 0,05 \%$	0,06 %	0,06 %
Impureza C	$\leq 0,2 \%$	(254 nm)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza D	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza E	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza F	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza G	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza H	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza I	$\leq 0,15 \%$	(205 nm)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza J	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza K	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza L	$\leq 0,15 \%$	(205 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Cualquier impureza no especificada	$\leq 0,10 \%$	(205 o 254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	0,09 %	0,09 %
Total de impurezas	$\leq 0,5 \%$	(254 nm)	0,06 %	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$

ND = no detectado

Tabla 2

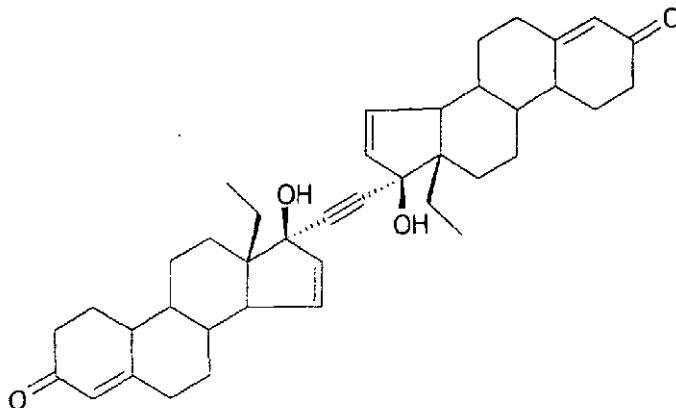
Sustancias Relacionadas	Farmacopea Europea Límites en cada λ máximo correspondiente		Ejemplo comparativo	
			Ejemplo comparativo 1 Etapa c	Ejemplo comparativo 2
Impureza A	$\leq 0,3 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza B	$\leq 0,2 \%$	(205 nm)	0,52 %	0,23 %
Impureza C	$\leq 0,2 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza D	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	0,11 %	$\leq 0,05 \%$
Impureza E	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza F	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	0,17 %	0,08 %
Impureza G*	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	$\leq 0,07 \%^*$	$\leq 0,05 \%$
Impureza H*	$\leq 0,10 \%$	(254 nm)	$\leq 0,11 \%^*$	$\leq 0,05 \%$
Impureza I	$\leq 0,15 \%$	(205 nm)	$\leq 0,05 \%$	$\leq 0,05 \%$
Impureza J*	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	$\leq 0,07 \%^*$	$\leq 0,05 \%$
Impureza K*	$\leq 0,10 \%$	(205 nm)	$\leq 0,07 \%^*$	$\leq 0,05 \%$
Impureza L	$\leq 0,15 \%$	(205 nm)	0,06 %	$\leq 0,05 \%$
Cualquier impureza no especificada	$\leq 0,10 \%$	(205 o 254 nm)	0,11 %	0,08 %
Total de impurezas	$\leq 0,5 \%$	(254 nm)	0,39 %	0,08 %

*: el tiempo de retención relativo no se indica en la Farmacopea Europea; los valores corresponden al nivel más alto de impurezas encontrado a la longitud de onda indicada

5 Como se puede observar a partir de la tabla 1 y figuras 3a y 4a, el proceso de la invención permite obtener el gestodeno en bruto y purificado (lotes 1 a 6) que (i) contiene las impurezas A, B, D, E, F, H, K y L en cantidades muy por debajo de los límites mencionados en la Farmacopea Europea y (ii) está desprovisto de las impurezas C, G, I y

J. El gestodeno en bruto también contiene las "impurezas sin especificar" en las cantidades que pueden ser mayores de 0,10%. Estas impurezas sin especificar se reducen a un nivel estrictamente por debajo del 0,10% después de la purificación, particularmente después de la recristalización de un disolvente adecuado. Tal impureza sin especificar identificada tiene la siguiente estructura:

5



Por lo tanto, el gestodeno de calidad farmacéutica se obtiene ventajosamente por el proceso de la invención.

10

Por otra parte, el proceso que descrito por Hofmeister proporciona el gestodeno en con un rendimiento total comparable (64% frente a 63% para el proceso reivindicado) partiendo del compuesto (III). No obstante la calidad del gestodeno en bruto y purificado obtenido mediante el proceso de Hofmeister, según lo que se determinó por HPLC, fue significativamente más baja, y el gestodeno purificado no fue de calidad farmacéutica (ver la tabla 2, ejemplo comparativo 1, y las figuras 3b y 4b). Una cristalización complementaria fue necesaria para obtener el gestodeno de calidad farmacéutica (ver la tabla 2, ejemplo comparativo 2 y las figuras 3c y 4c). Esta etapa adicional de cristalización, sin embargo, dio lugar a una reducción de la producción total de hasta 46%, que es significativamente más baja que la producción que se obtuvo con el proceso de la invención. Esto también implica que el proceso de la presente invención es más económico que el proceso de Hofmeister (sin una etapa de purificación, por lo tanto, se usan y desechan menos químicos), lo que dará lugar a ahorros sustanciales en la escala industrial de fabricación.

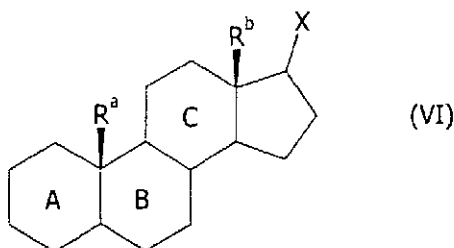
15

20

Las condiciones funcionales usadas en los procesos descritos anteriormente permiten introducir un enlace doble en la posición 15,16 de otros esteroides.

25

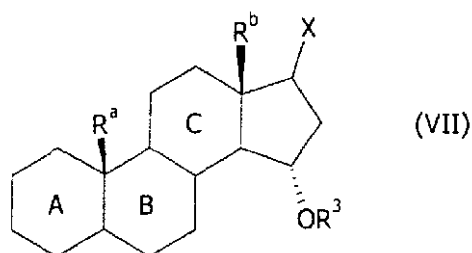
Otro aspecto de la invención, por lo tanto, se refiere a un proceso para introducir un enlace doble en la posición 15,16 de un esteroide de fórmula (VI):



(VI)

30

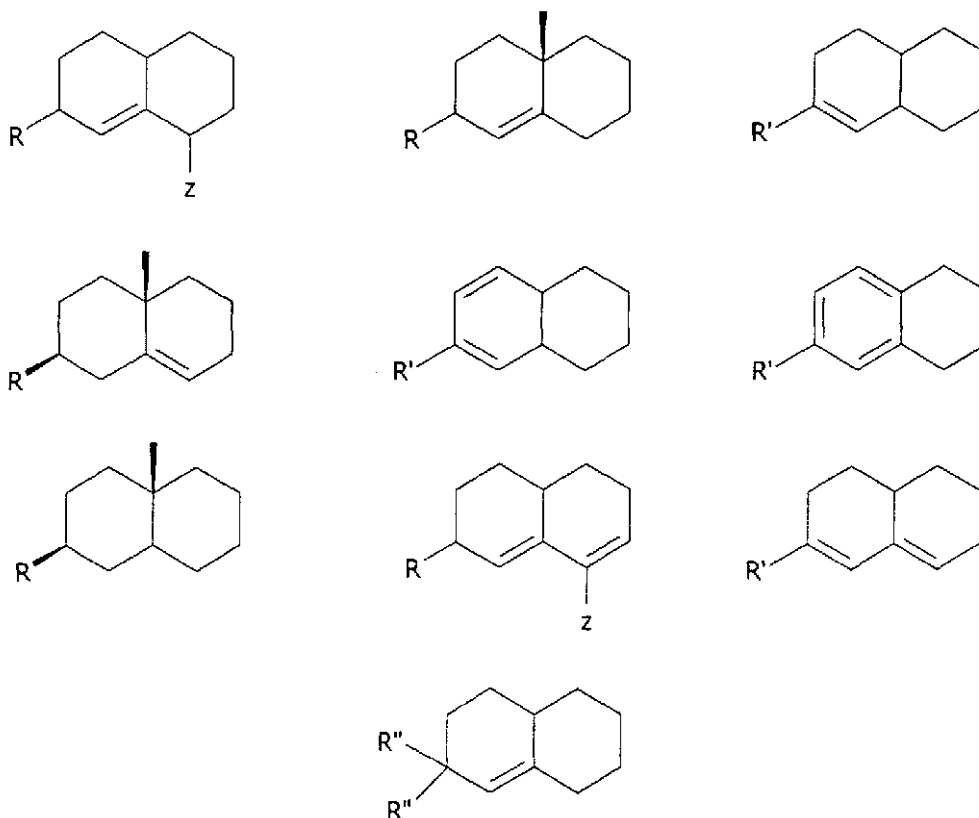
en la que R^a es H o metilo, R^b es H, metilo o etilo, preferiblemente metilo o etilo, y X es =O, =N(OH) o =CR^cR^d donde cada uno de R^c y R^d representa independientemente H o alquilo (C₁-C₄), preferiblemente =O; que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una base:



donde R^a , R^b y X son como se han definido anteriormente y R^3 es como se ha definido anteriormente para el compuesto (II).

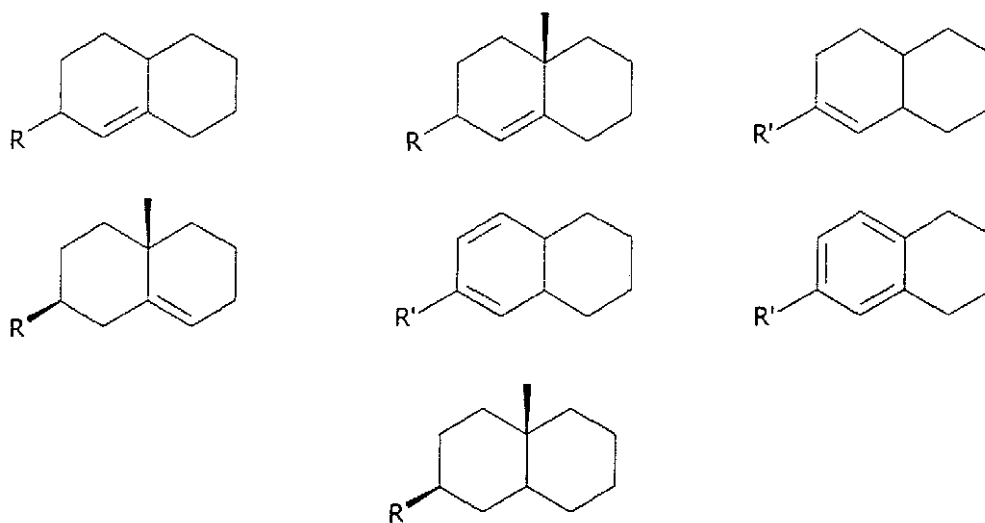
5 Esta reacción puede realizarse en las condiciones descritas anteriormente para la preparación del compuesto de fórmula (I). Los compuestos (VII) se describen en la bibliografía o pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

10 Los anillos A y B del esteroide (que porta el sustituyente R^a) se representan por una de las siguientes fórmulas:



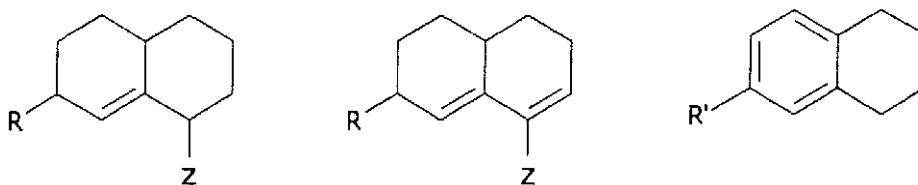
15 donde R es OH, alcoxi (C_1-C_4), =O o =NOH; R' es OH o alcoxi (C_1-C_4); cada R'' es independientemente alcoxi (C_1-C_4) o ambos grupos forma juntos un cetal cíclico (tal como, por ejemplo, un grupo 2',2'-dimetil-1',3'-propilendioxi); y Z es H, OH o halógeno. En las estructuras anteriores, R es preferiblemente alcoxi (C_1-C_4) u =O.

En una realización preferida, los anillos A y B del esteroide pueden representarse por una de las siguientes fórmulas:



donde R es OH, alcoxi (C₁-C₄), =O o =NOH y R' es OH o alcoxi (C₁-C₄).

- 5 En otra realización preferida, los anillos A y B del esteroide pueden representarse por una de las siguientes fórmulas:



- 10 donde R, R' y Z son como se han definido anteriormente.

Los anillos A y B pueden estar opcionalmente sustituidos en las posiciones 1, 2, 4, 6 y/o 7 con un alquilo (C₁-C₄), preferiblemente un metilo. El anillo A puede también portar un sustituyente de 1,2-metileno. El anillo B también puede estar sustituido con un hidroxilo en la posición 6 o 7, o con un átomo de halógeno en la posición 6 o 9.

- 15 El anillo C puede estar opcionalmente sustituido en la posición 11 con un alquilo (C₁-C₄), un grupo fenilo, un hidroxilo o un oxo.

- 20 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los que se usan las siguientes abreviaturas y nombres comerciales:

Celite®	Agente de filtración
EtOH	Etanol
h	Hora
MeOH	Metanol
2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
min	Minuto
pf	Punto de fusión
Norit® SX Ultra	Carbono activado
THF	Tetrahidrofurano

Los puntos de fusión se midieron usando un aparato Büchi B-545.

- 25 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ¹H se midieron usando un espectrómetro Bruker AC 200; los espectros se probaron a 200 MHz en CDCl₃. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón usando las abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: s, singlete; d, doblete; dd, doblete doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; s a, singlete ancho. La rotación óptica específica se determinó en un Perkin Elmer Polarimeter 343.

El análisis HPLC de 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona se realizó en un aparato Agilent 1100 Series en las siguientes condiciones:

Columna: Lichrosfer 100RP 18 ec 4,0 x 250 mm 5 µm

Fase móvil: Acetonitrilo/Agua 80:20 (V/V) con 10 µl de trietilamina para un litro de fase móvil

5

Flujo: 0,8 ml/minuto

Inyección: 10 µl.

10

El análisis de HPLC del gestodeno se realizó en un aparato Agilent 1100 Series. Las condiciones operativas fueron como se describe en la Farmacopea Europea (véase monografía 07/2009:1726).

Ejemplo 1: 15α-acetoxi-3-etoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona

15

Se añadieron ortoformiato de trietilo (30 ml, 180 mmol) y ácido p-toluensulfónico (300 mg, 1,57 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (30 g, 87 mmol) en EtOH (180 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con etanol frío y se secó al vacío para proporcionar 15α-acetoxi-3-etoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (31,5 g, rendimiento: 97%).

pf: 189 °C; RMN ¹H δ = 0,70 (t, 3H), 0,9-2,4 (m, 17H), 1,25 (t, 3H), 2,0 (s, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,70 (q, 2H), 5,10 (s, 1H), 5,20 (m, 2H).

20

Ejemplo 2: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

25

Se añadieron ortoformiato de trietilo (5 ml, 30 mmol) y ácido p-toluensulfónico (25 mg, 0,13 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (5 g, 14,5 mmol) en EtOH (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (5 ml, 35,9 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (30 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (4 g, rendimiento: 88%).

pf: 137 °C; RMN ¹H δ = 0,75 (t, 3H), 0,9-2,6 (m, 16H), 1,25 (t, 3H), 3,70 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H).

30

Ejemplo 3: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

35

Se añadieron ortoformiato de trietilo (5 ml, 30 mmol) y ácido p-toluensulfónico (50 mg, 0,26 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (5 g, 14,5 mmol) en EtOH (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (2 ml, 14,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, elución con heptano y acetato de etilo (7:3), se cristalizó en heptano y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (2,8 g, rendimiento: 62%).

pf: 137 °C; el espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el obtenido para el ejemplo 2.

40

Ejemplo 4: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

45

Se añadieron ortoformiato de trietilo (5 ml, 30 mmol) y ácido p-toluensulfónico (50 mg, 0,26 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (5 g, 14,5 mmol) en EtOH (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió diisopropilamina (6,3 ml, 36 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptano y acetato de etilo (7:3), se cristalizó en heptano y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (3,18 g, rendimiento: 71%).

pf: 136 °C; el espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el obtenido para el ejemplo 2.

50

Ejemplo 5: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

55

Se añadieron ortoformiato de trietilo (3 ml, 18 mmol) y ácido p-toluensulfónico (30 mg, 0,16 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (3 g, 8,8 mmol) en EtOH (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió butilamina (3,6 ml, 35 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió el agua (15 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (2,6 g, rendimiento: 94%).

pf: 132 °C; el espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 2.

60

Ejemplo 6: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

65

Se añadieron ortoformiato de trietilo (0,6 ml, 3,6 mmol) y ácido p-toluensulfónico (6 mg, 0,032 mmol) a una suspensión de 15α-benzoiloxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (0,6 g, 1,5 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (1 ml, 7,2 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptano y acetato de

etilo (7:3), se cristalizó en heptano y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (0,23 g, rendimiento: 50%).

El espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 2.

5 **Ejemplo 7: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona**

Se añadieron ortoformiato de trietilo (3 ml, 18 mmol) y ácido p-toluensulfónico (30 mg, 0,16 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (3 g, 8,8 mmol) en EtOH (18 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió amoníaco al 32% (15,4 ml, 145 mmol) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 48 h, se enfrió a 10 °C y después se añadieron acetato de etilo y agua (15 ml). El extracto se lavó con agua y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptano y acetato de etilo (8:2), se cristalizó en heptano y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (1,54 g, rendimiento: 56%).

El espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 2.

15 **Ejemplo 8: 3-metoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona**

a) 15 α -acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona

20 Se añadió p-toluensulfonato de piridinio (260 mg, 1,03 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (2 g, 5,8 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (20 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 7 h y a temperatura ambiente durante la noche. Después, se enfrió a -10 °C durante 1 h. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH frío y se secó al vacío para proporcionar 15 α -acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (1,84 g, rendimiento: 88%).
RMN ¹H δ = 0,70 (t, 3H), 1,5-2,5 (m, 21H), 3,10 (dd, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,15 (s, 1H), 5,25 (m, 1H).

25 b) 3-metoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

Una mezcla de 15 α -acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (1 g, 2,8 mmol) en suspensión en una solución de 1/1 de MeOH/agua (20 ml) y carbonato de potasio (1 g, 7,23 mmol) se calentó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3-metoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (0,67 g, rendimiento: 80%).
pf: 159-161 °C; RMN ¹H δ = 0,72 (t, 3H), 0,9-2,4 (m, 16H), 3,55 (s, 3H), 5,18 (s, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H).

35 **Ejemplo 9: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona**

Se añadió trietilamina (2 ml, 14,4 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-3-etoxi-18-metil-estr-3,5-dien-17-ona (2 g, 5,4 mmol) en DMF (20 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 3 días, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (15 ml). El precipitado se filtró y lavó con agua. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con heptano y acetato de etilo (7:3), se cristalizó en heptano y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (1,2 g, rendimiento: 66%).
pf: 139 °C; el espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 2.

45 **Ejemplo 10: 18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona**

Se añadió trietilamina (4 ml, 28,7 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (4 g, 11,6 mmol) en EtOH (24 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). El precipitado se filtró, se lavó con una solución 6/4 de EtOH/agua y secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona (2 g, rendimiento: 62%).
pf: 155-157 °C; RMN ¹H δ = 0,6 (t, 3H), 0,7-2,5 (m, 18H), 5,65 (s, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,30 (dd, 1H).

Ejemplo 11: 18-metil-estra-4,15-dien-17-ona

55 Se añadió carbonato de potasio (0,6 g, 4,4 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (3 g, 8,7 mmol) en metanol (27 ml) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió agua (100 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona (1,7 g, rendimiento: 70%).
pf: 155-157 °C; el espectro RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 10.

60 **Ejemplo 12: 17 α -etnil-17 β -hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona**

a) 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

65 Se añadieron ortoformiato de trietilo (15 ml, 90,3 mmol) y ácido p-toluensulfónico (250 mg, 1,31 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (25 g, 72,7 mmol) en EtOH (150 ml). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (25 ml, 179,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 5 °C y después se añadió agua (75 ml). El precipitado se filtró, se lavó con una solución de 1/1 de EtOH/agua y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (20 g, rendimiento: 88%).
 pf: 138-139 °C; RMN ¹H δ = 0,75 (t, 3H), 0,9-2,6 (m, 16H), 1,25 (t, 3H), 3,70 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H).

b) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Una solución 0,5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF (200 ml, 100 mmol) se añadió en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (20 g, 64,1 mmol) en 2-MeTHF (40 ml) sin exceder 25 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió a 7 °C y se añadió EtOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió una solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó a una temperatura por debajo de 10 °C durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron sucesivamente con una solución acuosa al 10% de cloruro sódico, una solución al 10% de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa al 10% de cloruro sódico. Se añadió 1-butanol (40 ml) a la fase orgánica y se evaporaron THF y 2-MeTHF al vacío a una temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla restante en 1-butanol se enfrió a 5 °C. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar la 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (14,9 g, rendimiento: 75%).
 RMN ¹H δ = 0,85 (t, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 2,60 (s, 1H), 2,70 (s a, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,90 (m, 1H).

c) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Se agitaron a reflujo 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (5 g, 16,1 mmol) y Norit® SX ultra (0,5 g) en una suspensión en EtOH (50 ml) hasta que se disolvieron completamente. La mezcla de reacción caliente se filtró sobre Celite®, se enjuagó con EtOH caliente y se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con EtOH y se secó al vacío para proporcionar 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona pura (4 g, rendimiento: 80%).
 pf: 197-199 °C; RMN ¹H δ = 0,85 (t, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 2,60 (s, 1H), 2,70 (s a, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,90 (m, 1H).

Ejemplo 13: 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

a) 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

Se añadieron ortoformiato de trietilo (1,7 l, 10,2 mol) y ácido p-toluensulfónico (16,8 g, 88,3 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (1,7 kg, 4,94 mol) en EtOH (11 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió trietilamina (1,7 l, 12,2 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 5 °C y después se añadió agua (5 l). El precipitado se filtró, se lavó con una solución de 1/1 de EtOH/agua y se secó al vacío para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (1,36 kg, rendimiento: 88%).
 pf: 138-139 °C ; RMN ¹H δ = 0,75 (t, 3H), 0,9-2,6 (m, 16H), 1,25 (t, 3H), 3,70 (m, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 7,45 (d, 1H). El análisis HPLC fue como se muestra en la figura 1a.

b) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Una solución 0,5 M de bromuro de etinilmagnesio en THF (13,6 l, 6,8 mol) se añadió en una atmósfera de nitrógeno a una solución de 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (1,34 kg, 4,29 mol) en 2-MeTHF (2,7 l) sin exceder 25 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se enfrió a 7 °C y se añadió EtOH (0,7 l). La mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió una solución acuosa 2,7 N de ácido clorhídrico y la mezcla se agitó a una temperatura por debajo de 10 °C durante 2 h. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una solución acuosa al 5% de cloruro sódico, una solución acuosa al 5% de acetato potásico y una solución acuosa al 5% de cloruro sódico. Se añadió 1-butanol (1,3 l) a la fase orgánica y se evaporaron THF y 2-MeTHF al vacío a una temperatura por debajo de 50 °C. La mezcla restante en 1-butanol se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar la 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (1,06 kg, rendimiento: 80%).
 Pureza según HPLC: > 98%; RMN ¹H δ = 0,85 (t, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 2,60 (s, 1H), 2,70 (s a, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,90 (m, 1H).

c) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Se agitaron a reflujo 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (1,04 kg, 3,35 mol) y Norit® SX ultra (21 g) en suspensión en una solución 4/1 de EtOH/agua (8,4 l) hasta completar la disolución. La mezcla de reacción caliente se filtró sobre un filtro de cartucho. El filtro de cartucho se enjuagó con EtOH caliente y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró, se lavó con una solución 4/1 de EtOH/agua y se secó al vacío para proporcionar 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona pura (925 g, rendimiento: 89%, rendimiento total: 63%).
 pf: 197-199 °C; [α]_{D20} = -191° (MeOH); RMN ¹H δ = 0,85 (t, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 2,60 (s, 1H), 2,70 (s a, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,90 (m, 1H). El análisis HPLC fue como se muestra en las figuras 3a y 4a.

Ejemplo 14: 6-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3,17-dionaa) 15 α -acetoxi-6-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona

5 Una mezcla de 15 α -acetoxi-3-etoxi-18-metil-estra-3,5-dien,17-ona (3 g, 8,06 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (1,4 g, 8,06 mmol) en EtOH (72 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), la fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10% de bicarbonato de sodio acuoso y una solución acuosa al 10% de cloruro sódico, se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo (5/5) para proporcionar la 15 α -acetoxi-6-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona pura (1,37 g, rendimiento: 47%) en forma de un aceite.

10 RMN ^1H δ = 0,80 (t, 3H), 1,1-2,6 (m, 16H), 2,0 (s, 3H), 2,90 (d, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,40 (s a, 1H), 4,10 (s, 1H), 5,20 (m, 1H), 5,80 (s, 1H).

15 b) 6-hidroxi-18-metil-estr-4,15-dien-3,17-diona

Se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-6-hidroxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (0,5 g, 1,4 mmol) en EtOH (3 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diisopropiléter/acetato de etilo (7/3) para proporcionar la 6-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona pura (0,14 g, rendimiento: 34%) en forma de un aceite.

20 RMN ^1H δ = 0,70 (t, 3H), 0,8-2,4 (m, 17H), 3,90 (s, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,90 (m, 1H), 7,40 (d, 1H).

25 **Ejemplo 15: 3-hidroxi-18-metil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona**a) 15 α -acetoxi-3-hidroxi-18-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

30 Se añadió 15 α -acetoxi-18-metil-estr-4-en-3,17-diona (2,5 g, 7,3 mmol) en acetonitrilo (80 ml) a una suspensión de bromuro de cobre (II) (3,2 g, 14,3 mmol) y bromuro de litio (0,7 g, 8,0 mmol) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se añadieron piridina (2 ml) y agua (300 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diisopropiléter para proporcionar 15 α -acetoxi-18-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona-3-hidroxi puro (0,52 g, rendimiento: 21%).

35 pf: 99 °C; RMN ^1H δ = 0,80 (t, 3H), 1,1-2,5 (m, 13H), 2,10 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 3,15 (dd, 1H), 5,35 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,15 (d, 1H).

b) 3-hidroxi-18-metil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona

40 Se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-3-hidroxi-18-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (0,52 g, 1,5 mmol) en EtOH (7 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml), la fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con diisopropiléter para proporcionar 3-hidroxi-18-metil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona pura (0,27 g, rendimiento: 64%).

45 pf: 230 °C, RMN ^1H δ = 0,80 (t, 3H), 1,1-3,0 (m, 14H), 6,25 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,0 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H).

50 **Ejemplo 16: 6-cloro-18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona**a) 15 α -acetoxi-6-cloro-18-metil-estr-4-en-3,17-diona

55 Se enfrió 15 α -acetoxi-3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (2 g, 5,37 mmol) en acetona (60 ml) a 5 °C, después se añadieron sucesivamente ácido acético glacial (10 ml, 174,6 mmol), solución de acetato potásico (11 ml, 11,2 mmol) y N-clorosuccinimida (1 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 min. Se añadió hielo (50 g). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml), la fase orgánica se lavó sucesivamente con solución de bicarbonato saturado (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml), se secó y el disolvente se eliminó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/heptano (1/1) para proporcionar 15 α -acetoxi-6-cloro-18-metil-estra-4-en-3,17-diona pura (1 g, rendimiento: 49%).

60 pf: 115 °C; RMN ^1H δ = 0,80 (t, 3H), 1,2-2,7 (m, 17H), 2,05 (s, 3H), 3,20 (dd, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,95 (d, 1H).

b) 6-cloro-18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona

65 Se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,6 mmol) a una suspensión de 15 α -acetoxi-6-cloro-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (0,5 g, 1,32 mmol) en etanol (15 ml). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió

agua (4 ml). El precipitado se filtró y se lavó con una mezcla de etanol/agua (1/1). El producto en bruto se cristalizó en etanol y se secó al vacío para proporcionar 6-cloro-18-metil-estra-4,15-dien-3,17-diona (0,26 g, rendimiento: 62%).

pf: 136 °C; RMN ¹H δ = 0,80 (t, 3H), 1,2-2,8 (m, 16H), 5,35 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H).

5

Ejemplo 17: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

Se añadieron ortoformiato de trietilo (2 ml, 12 mmol) y ácido p-toluensulfónico (20 mg, 0,10 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (2 g, 5,81 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió carbonato potásico (1,1 g, 8,06 mmol) en solución en agua (20 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (20 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (1,3 g, rendimiento: 78%).

El pf y la RMN ¹H estuvieron de acuerdo con los obtenidos para el ejemplo 2. El análisis HPLC fue como se muestra en la figura 1b.

15

Ejemplo 18: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

Se añadieron ortoformiato de trietilo (3 ml, 18 mmol) y ácido p-toluensulfónico (30 mg, 0,16 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (3 g, 8,72 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió butilamina (1 ml, 9,72 mmol) y la mezcla se calentó a 30 °C durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (10 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (2,2 g, rendimiento: 88%).

El pf y la RMN ¹H estuvieron de acuerdo con los obtenidos para el ejemplo 2. El análisis HPLC fue como se muestra en la figura 1c.

25

Ejemplo 19: 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona

Se añadieron ortoformiato de trietilo (3 ml, 18 mmol) y ácido p-toluensulfónico (30 mg, 0,16 mmol) a una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (3 g, 8,72 mmol) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ciclohexilamina (1 ml, 8,75 mmol) y la mezcla se calentó a 30 °C durante 2 h, se enfrió a 10 °C y después se añadió agua (20 ml). El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío, para proporcionar 3-etoxi-18-metil-estra-3,5,15-trien-17-ona (2,0 g, rendimiento: 80%).

El pf y la RMN ¹H estuvieron de acuerdo con los obtenidos para el ejemplo 2. El análisis HPLC fue como se muestra en la figura 1d.

35

Ejemplo comparativo 1: 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Este compuesto se preparó siguiendo el método que se describe en *Arzneim. Forsch.* 1986, 36(1), 781-783 (esquema de reacción 2 y etapas 3.9 y 3.10).

40

a) 15α-acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-diona

Una suspensión de 15α-acetoxi-18-metil-estra-4-en-3,17-diona (48 g, 139 mmol) y p-toluensulfonato de piridinio (4,8 g, 19,1 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (400 ml) se sometió a reflujo durante 6 h. La mezcla entonces se enfrió a -10 °C durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con metanol frío y se secó al vacío para proporcionar 15α-acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (42,7 g, rendimiento: 86%).

RMN ¹H estuvo de acuerdo con el que se obtuvo para el ejemplo 8.

45

b) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Una solución de 15α-acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (20 g, 55,8 mmol) en THF (500 ml) se añadió, en una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de complejo de acetiluro de litio (32,8 g, 356 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C. Después, se añadió una solución acuosa 5 N de ácido clorhídrico (180 ml) y la mezcla se agitó hasta que la reacción se completó. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua hasta pH = 7 y se concentraron para proporcionar 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (21 g). Pureza según HPLC: ≈70 %.

50

c) 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

Se disolvió 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona en bruto (21 g) en acetato de etilo (100 ml), se trató con carbón (20 g) a reflujo durante 10 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró. El producto se cristalizó en metanol (50 ml) y se secó al vacío para proporcionar 17α-etinil-17β-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona (13 g, rendimiento: 75%, rendimiento total: 64%).

60

pf: 198 °C, la RMN ¹H estuvo de acuerdo con la obtenida para el ejemplo 13c. El análisis HPLC fue como se muestra en las figuras 3b y 4b.

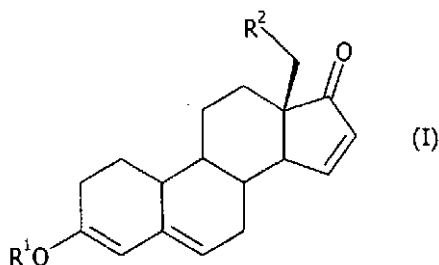
65

Ejemplo comparativo 2: 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona

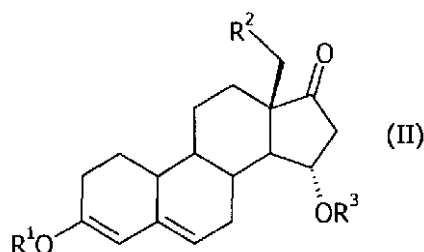
5 El producto del ejemplo comparativo 1 (11,6 g) se cristalizó de nuevo en metanol (59 ml) y se secó al vacío para proporcionar 17 α -etinil-17 β -hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona (8,4 g, rendimiento: 72%, rendimiento total: 46%).
pf: 198 °C, la RMN ¹H estuvo de acuerdo con la obtenida para el ejemplo 13c. El análisis HPLC fue como se muestra en las figuras 3c y 4c.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) :



donde R^1 es un alquilo (C_1-C_4) y R^2 es H o metilo,
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una base:



donde:

15 R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente;

R^3 es -COR₄,

R^4 es un alquilo (C_1-C_6), un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4) o un bencilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

donde la base se selecciona entre un carbonato de metal; un bicarbonato de metal; un hidróxido de metal; un hidruro de metal; un acetato de metal; amoníaco; y una amina de fórmula $NR^5R^6R^7$ donde

20 cada uno de R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente H; un alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un hidroxilo; o un cicloalquilo (C_3-C_6) (y por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no es H);

o R^5 es H y R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente otros heteroátomos seleccionados entre O y N.

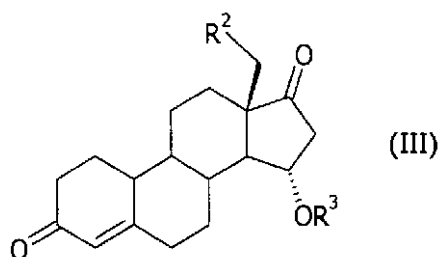
25 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde la base se selecciona entre un carbonato de metal, amoníaco y una amina de la fórmula $NR^5R^6R^7$.

30 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la base es una amina de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que cada uno de R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente H o un alquilo (C_1-C_6) sustituido opcionalmente con un hidroxilo (y por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no es H); o R^5 es H y R^6 y R^7 forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, un heterociclo saturado de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente otros heteroátomos seleccionados entre O y N.

35 4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la base es una amina de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que cada uno de R^5 , R^6 y R^7 representa independientemente H o un alquilo (C_1-C_6) (y por lo menos uno de R^5 , R^6 y R^7 no es H).

40 5. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la base es una amina de fórmula $NR^5R^6R^7$ en la que R^5 es H o un alquilo (C_1-C_4) y cada uno de R^6 y R^7 representa independientemente un alquilo (C_1-C_4).

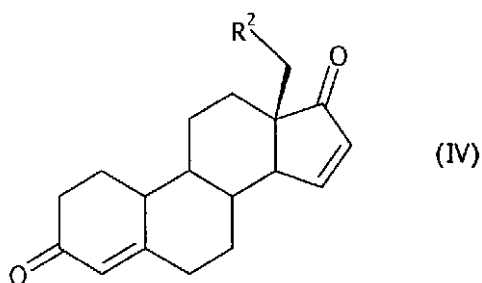
6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante la conversión del grupo ceto en la posición 3 de un compuesto de fórmula (II) en un enoléter:



donde R^2 y R^3 son como se han definido anteriormente en la reivindicación 1.

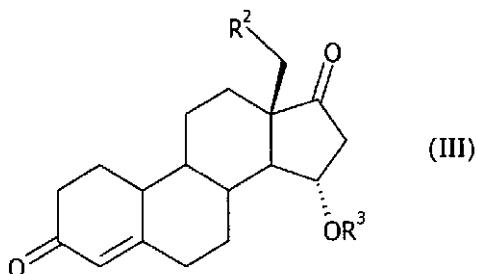
5 7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la conversión del compuesto (III) en el compuesto (II) y la reacción de este último con la base se realiza como una reacción de un solo recipiente.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IV):



10

donde R^2 es H o metilo,
que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (III) con una base:

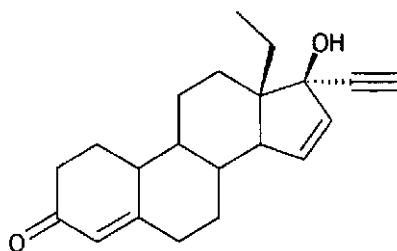


15

donde R^2 es como se ha definido anteriormente y R^3 es $-COR^4$, donde R^4 es un alquilo (C_1-C_6), un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4) o un bencilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C_1-C_4);

20 donde la base es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

9. Un proceso para la preparación de 17-alfa-etinil-17-beta-hidroxi-18-metil-estra-4,15-dien-3-ona (gestodeno) de la fórmula:

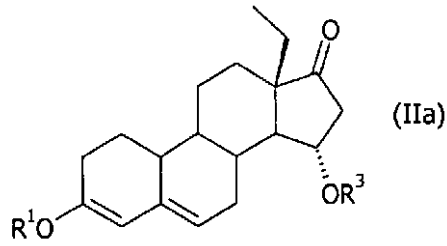


25

que comprende:

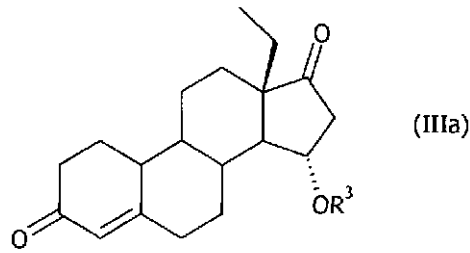
a1) la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) con una base:

30



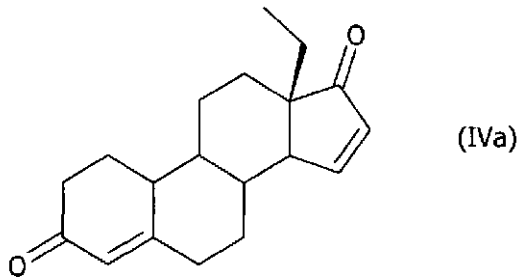
donde R¹ y R³ son como se han definido anteriormente en la reivindicación 1; o a2) la reacción de un compuesto de fórmula (IIIa) con una base

5



donde R³ es como se ha definido en la reivindicación 1, seguido de la conversión del grupo ceto en la posición 3 del compuesto resultante de fórmula (IVa) en un enoléter:

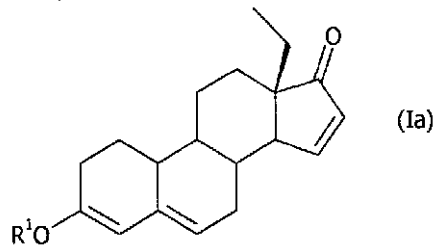
10



;

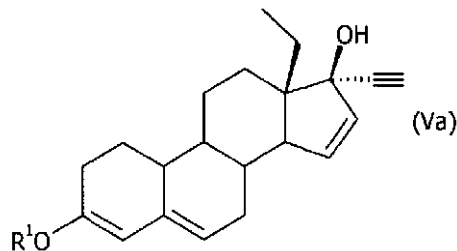
b) la reacción de etinilación del compuesto resultante de fórmula (Ia):

15



donde R¹ son como se han definido anteriormente; y c) la hidrólisis del compuesto resultante de fórmula (Va):

20



donde R^1 son como se han definido anteriormente;

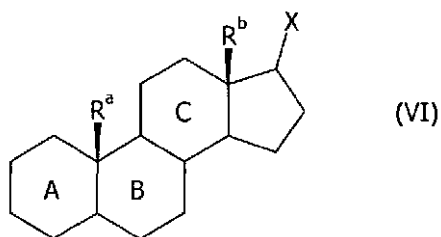
donde la base usada en la etapa a1) o a2) es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

5 10. El proceso de la reivindicación 9, que comprende adicionalmente: d) la purificación del gestodeno como se ha obtenido en la etapa c).

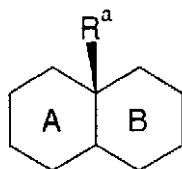
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, donde las etapas b) y c) se realizan como una reacción de un solo recipiente.

10

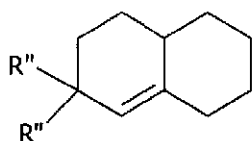
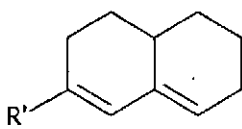
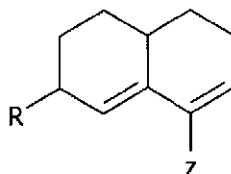
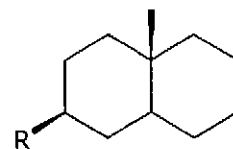
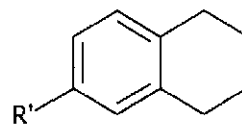
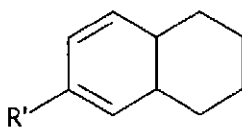
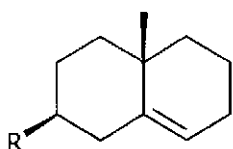
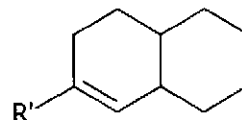
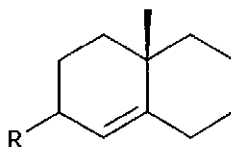
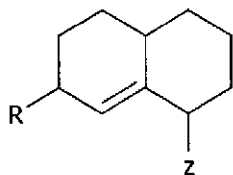
12. Un proceso para introducir un enlace doble en la posición 15,16 de un esteroide de fórmula (VI)



15 donde la estructura



se selecciona entre las siguientes estructuras



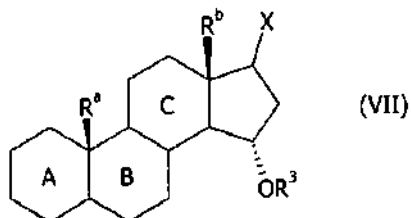
20 donde R es OH, alcoxi (C₁-C₄), =O, o =NOH; R' es OH o alcoxi (C₁-C₄); cada R'' es independientemente alcoxi (C₁-C₄) o ambos grupos forman juntos un cetal cíclico; y Z es H, OH o halógeno, R^b es H, metilo o etilo, y X es =O, =N(OH) o =CR^cR^d donde cada uno de R^c y R^d representa independientemente

H o

alquilo (C₁-C₄); los anillos A y B pueden estar opcionalmente sustituidos en las posiciones 1, 2, 4, 6 y/o 7 con un alquilo (C₁-C₄), preferiblemente un metilo; el anillo A también puede portar un sustituyente 1,2-metileno; el anillo B también puede estar sustituido con un hidroxilo en la posición 6 o 7, o con un átomo de halógeno en posición 6 o 9; el anillo C puede estar opcionalmente sustituido en la posición 11 con un alquilo (C₁-C₄), un fenilo, un hidroxilo o un grupo oxo;

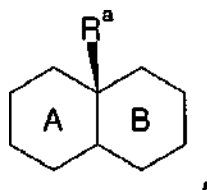
5

dichos procesos comprenden la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con una base:



10

donde en la estructura



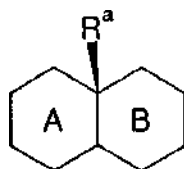
15

R^b y X son como se han definido anteriormente; R³ es -COR⁴; y R⁴ es un alquilo (C₁-C₆), un fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C₁-C₄) o un bencilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 alquilo (C₁-C₄); donde la base es como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde, en el compuesto de fórmula (VI), R^b es metilo o etilo y X es =O.

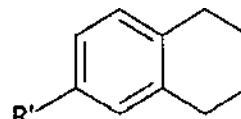
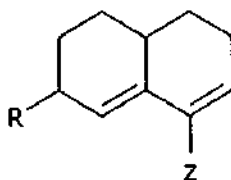
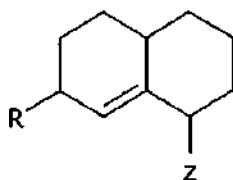
20

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 donde, en el compuesto de fórmula (VI), la estructura



25

se selecciona entre las siguientes estructuras:



30

donde R, R' y Z son como se han definido en la reivindicación 12.

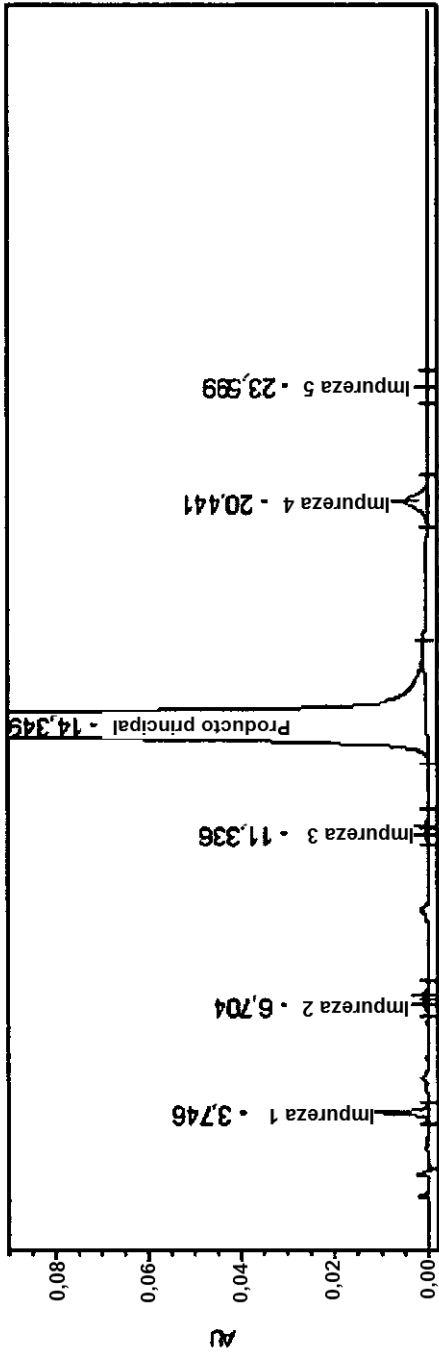


Fig. 1a

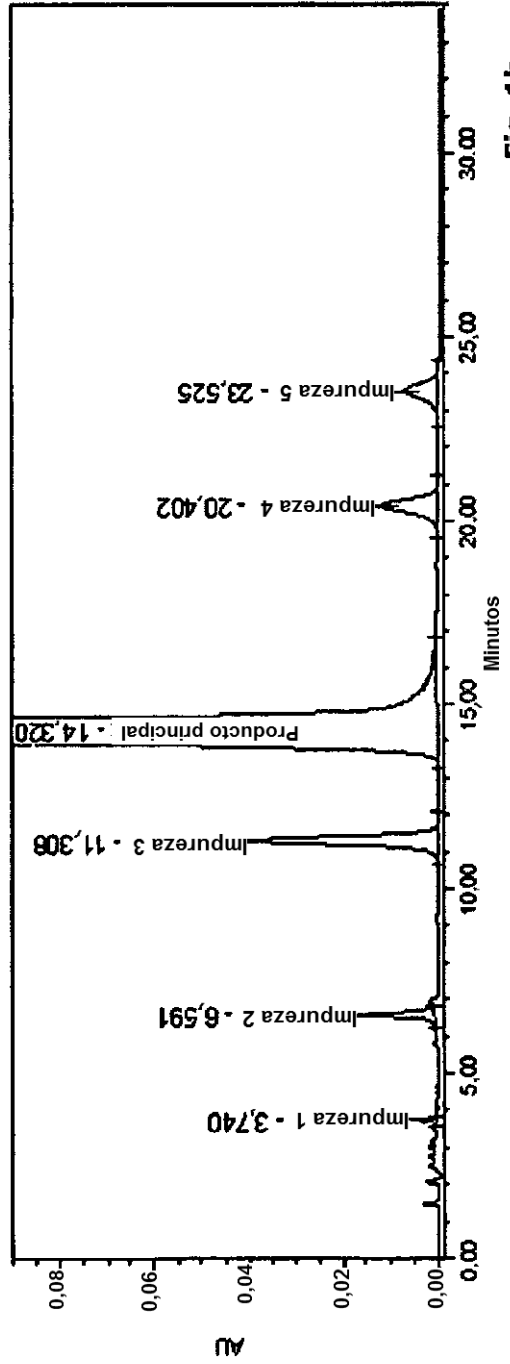


Fig. 1b

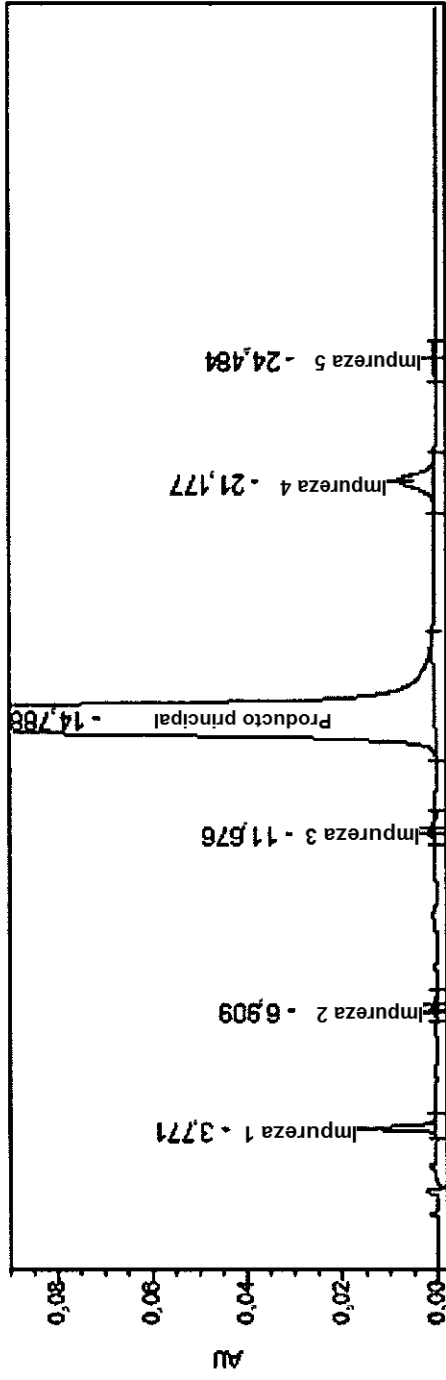


Fig. 1c

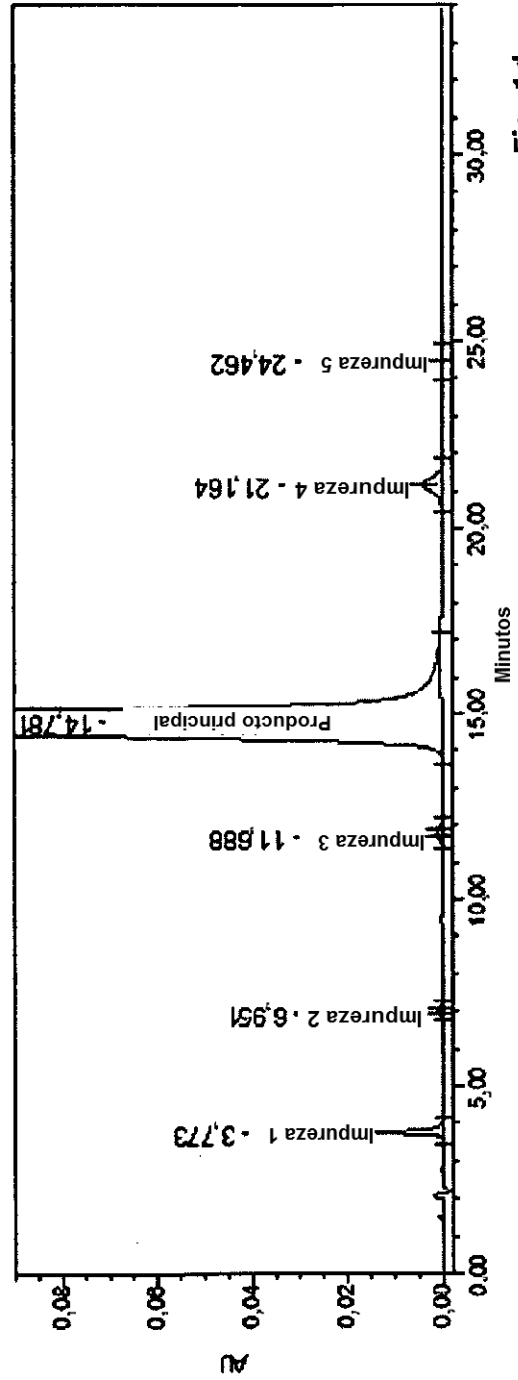


Fig. 1d

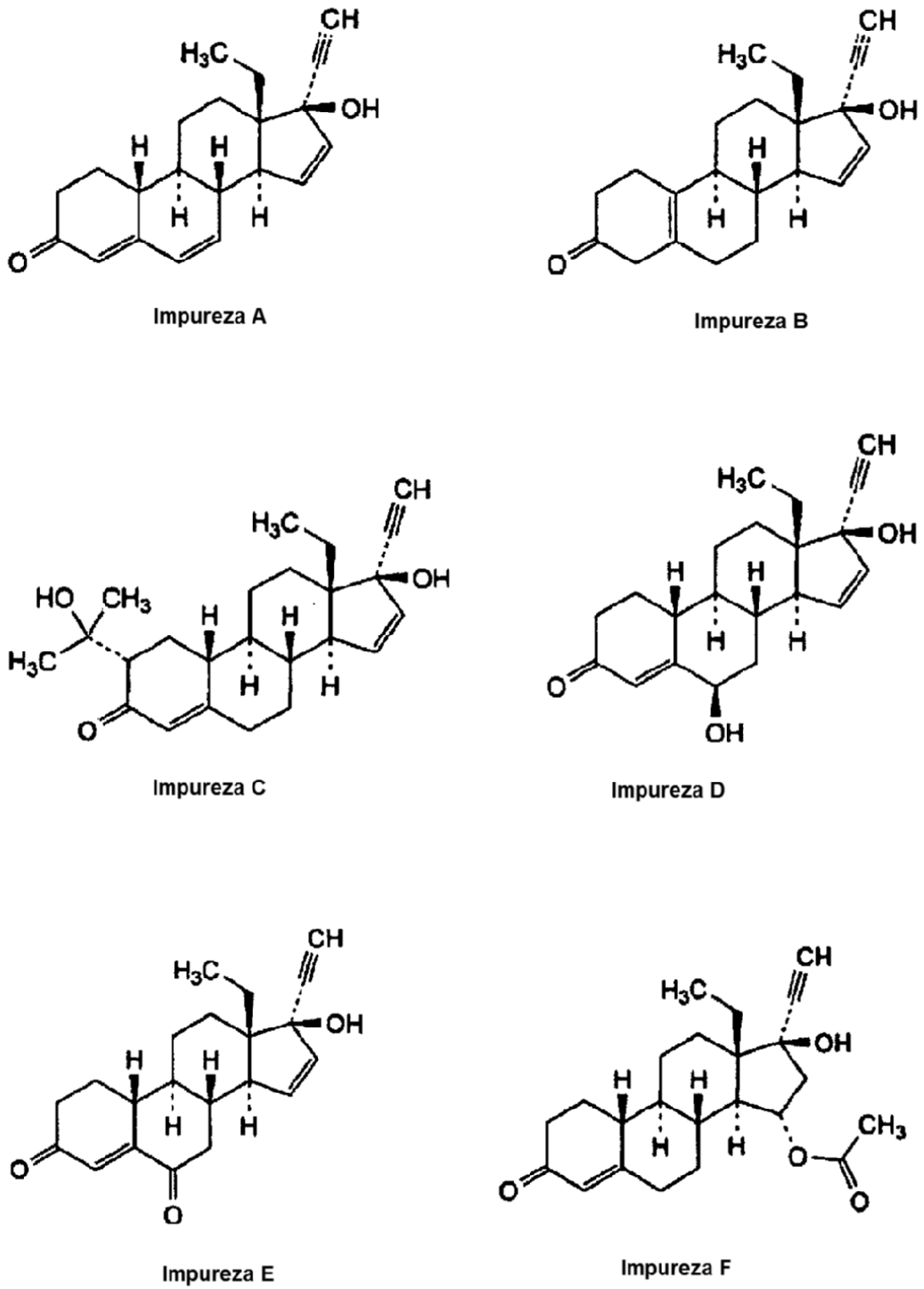


FIG.2

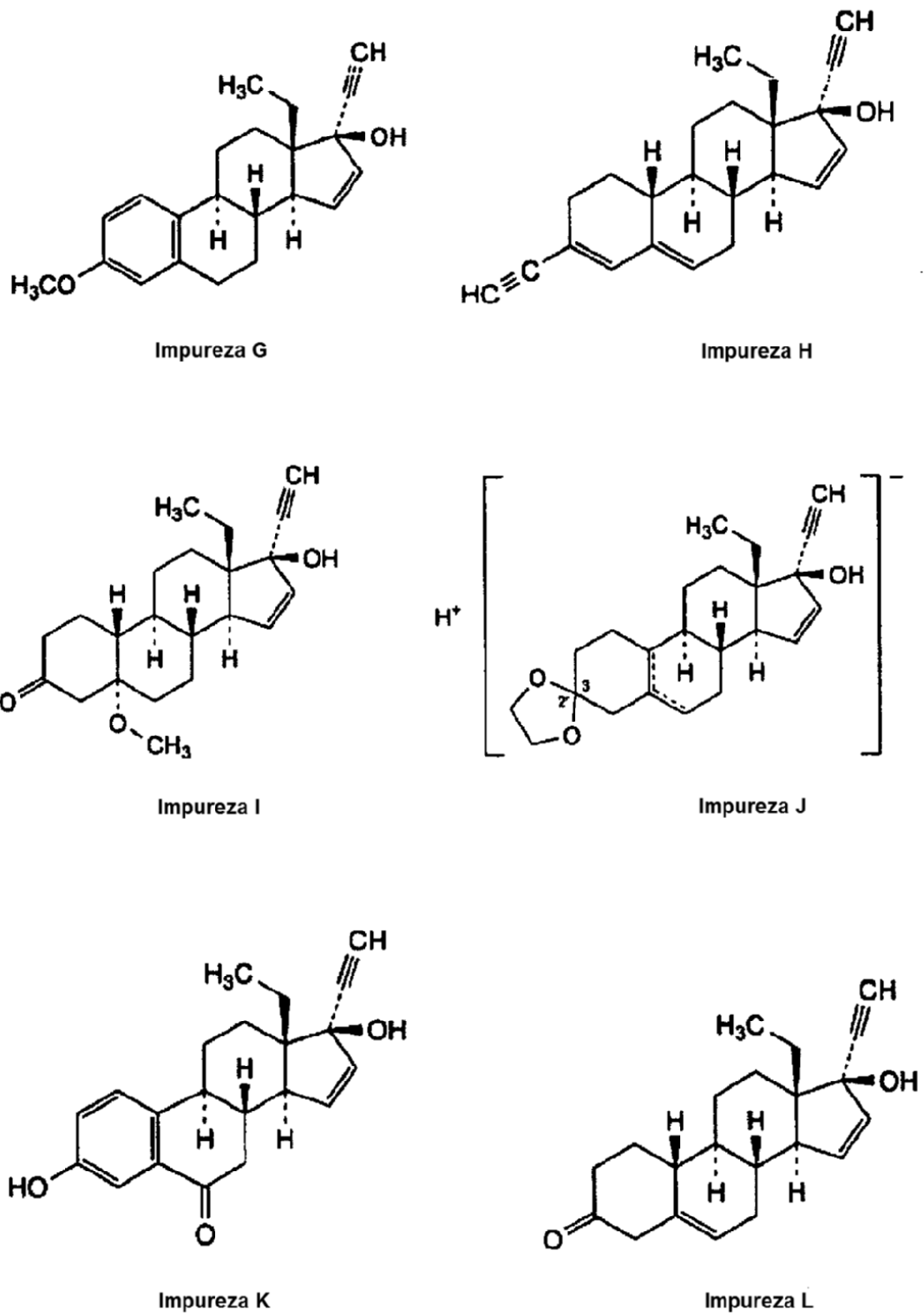


FIG. 2 (Continuación)

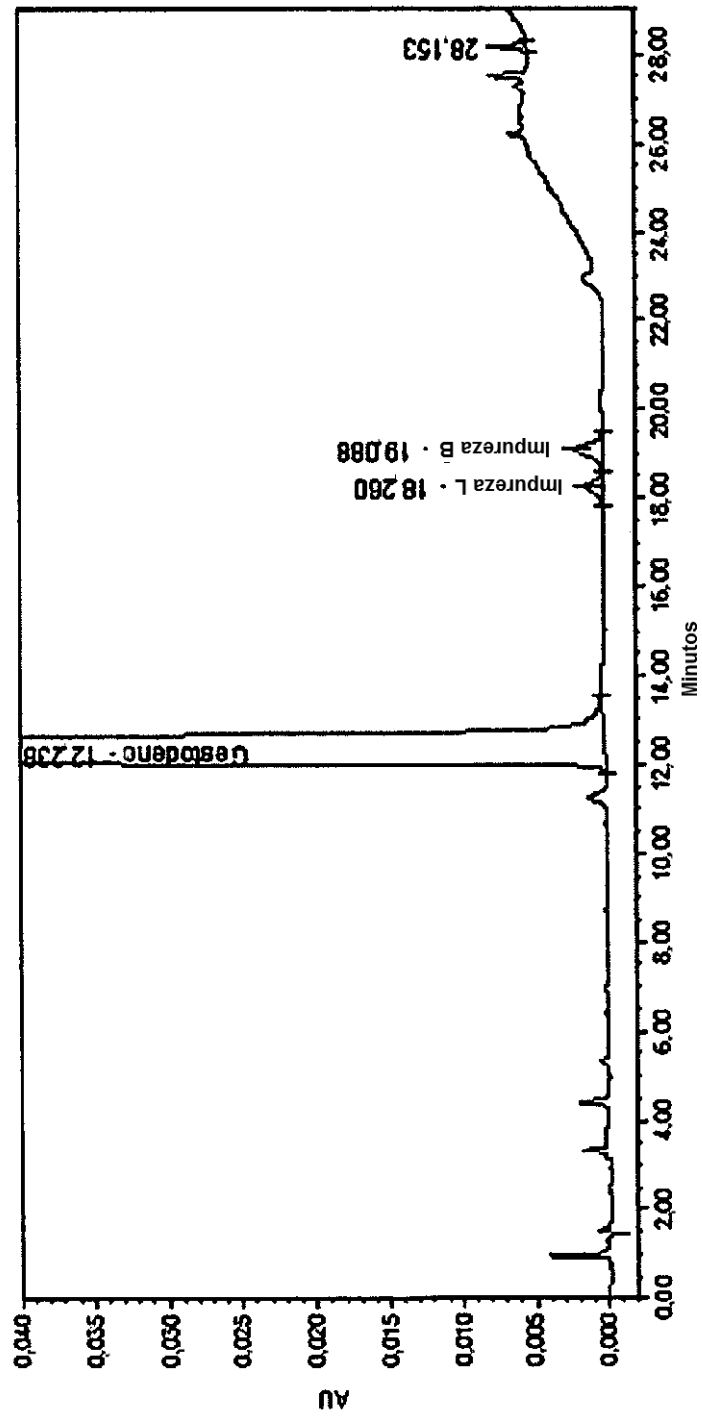


Fig. 3a

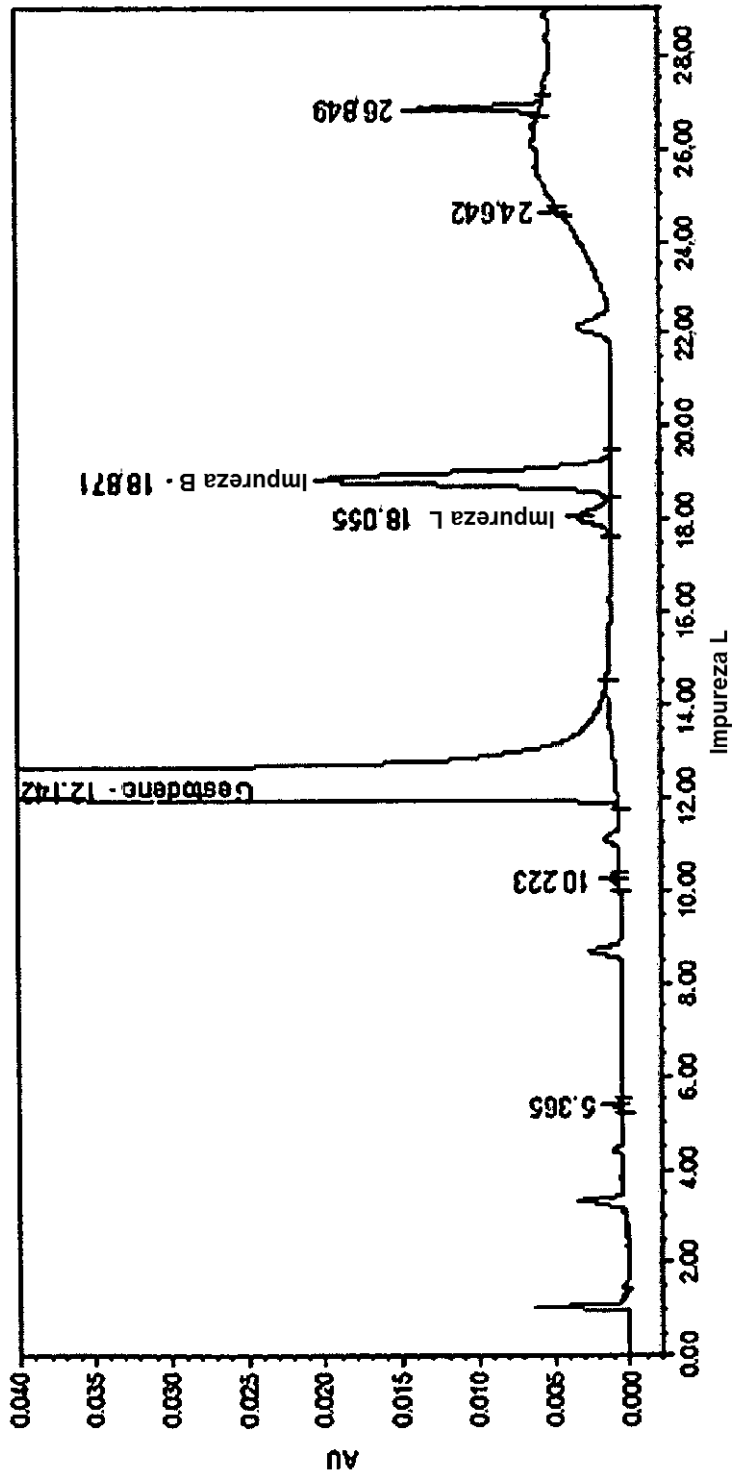


Fig. 3b

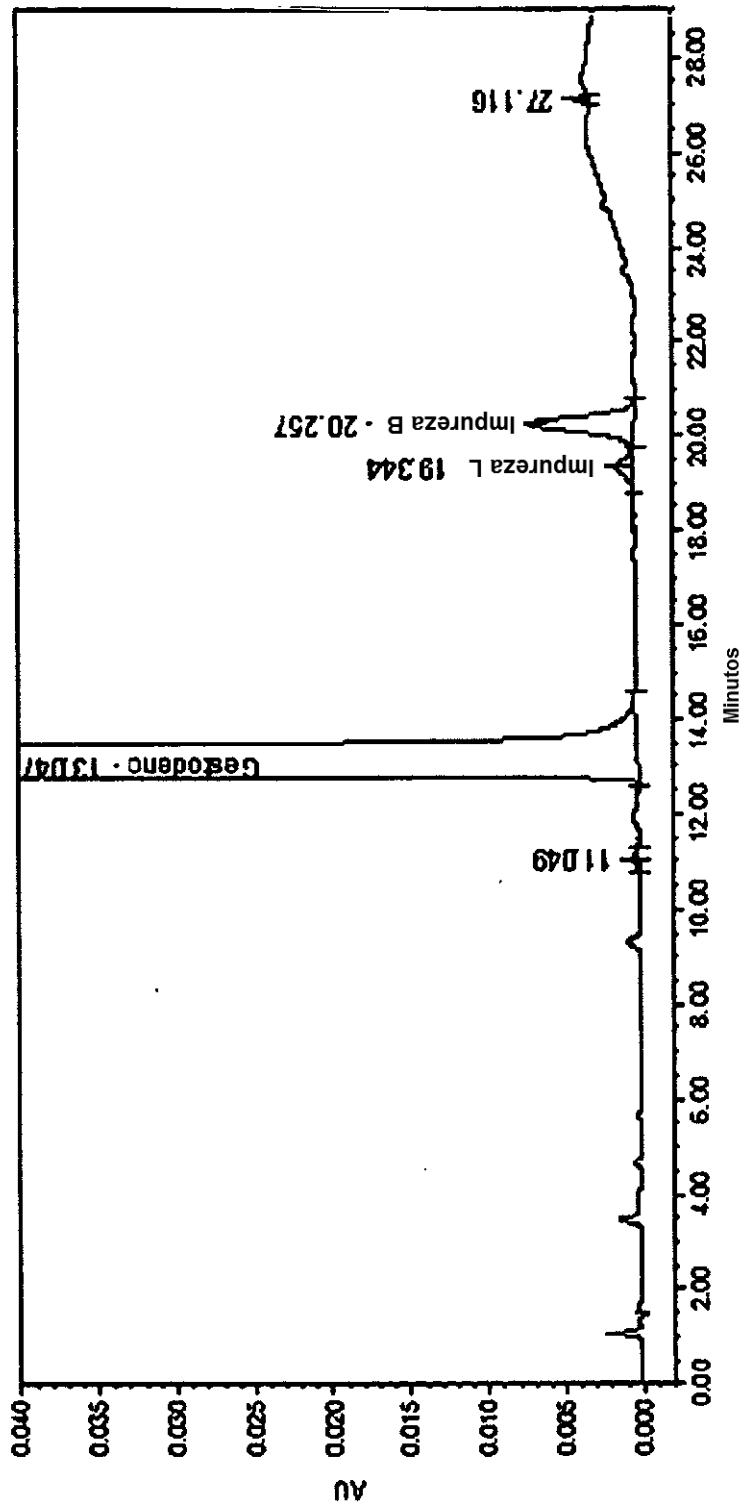


Fig. 3c

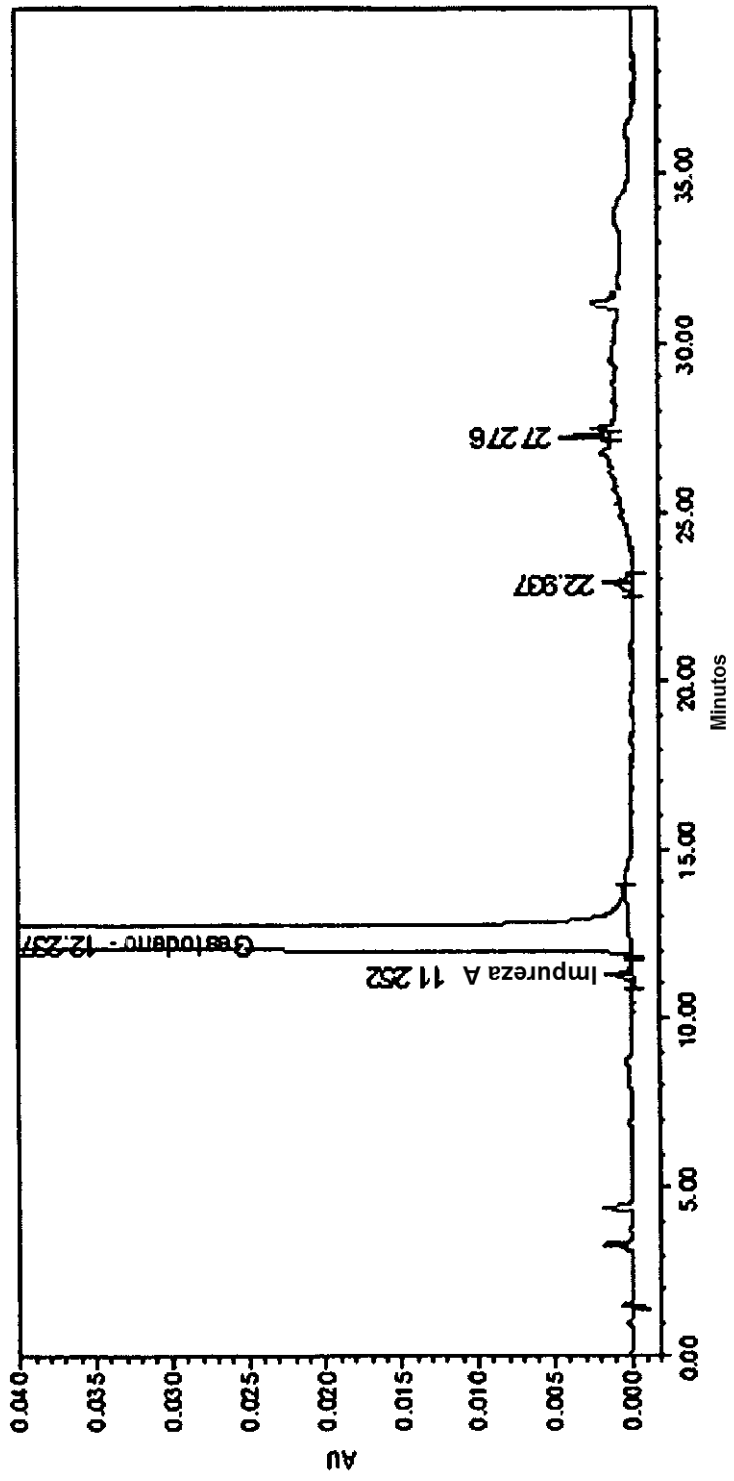


Fig. 4a

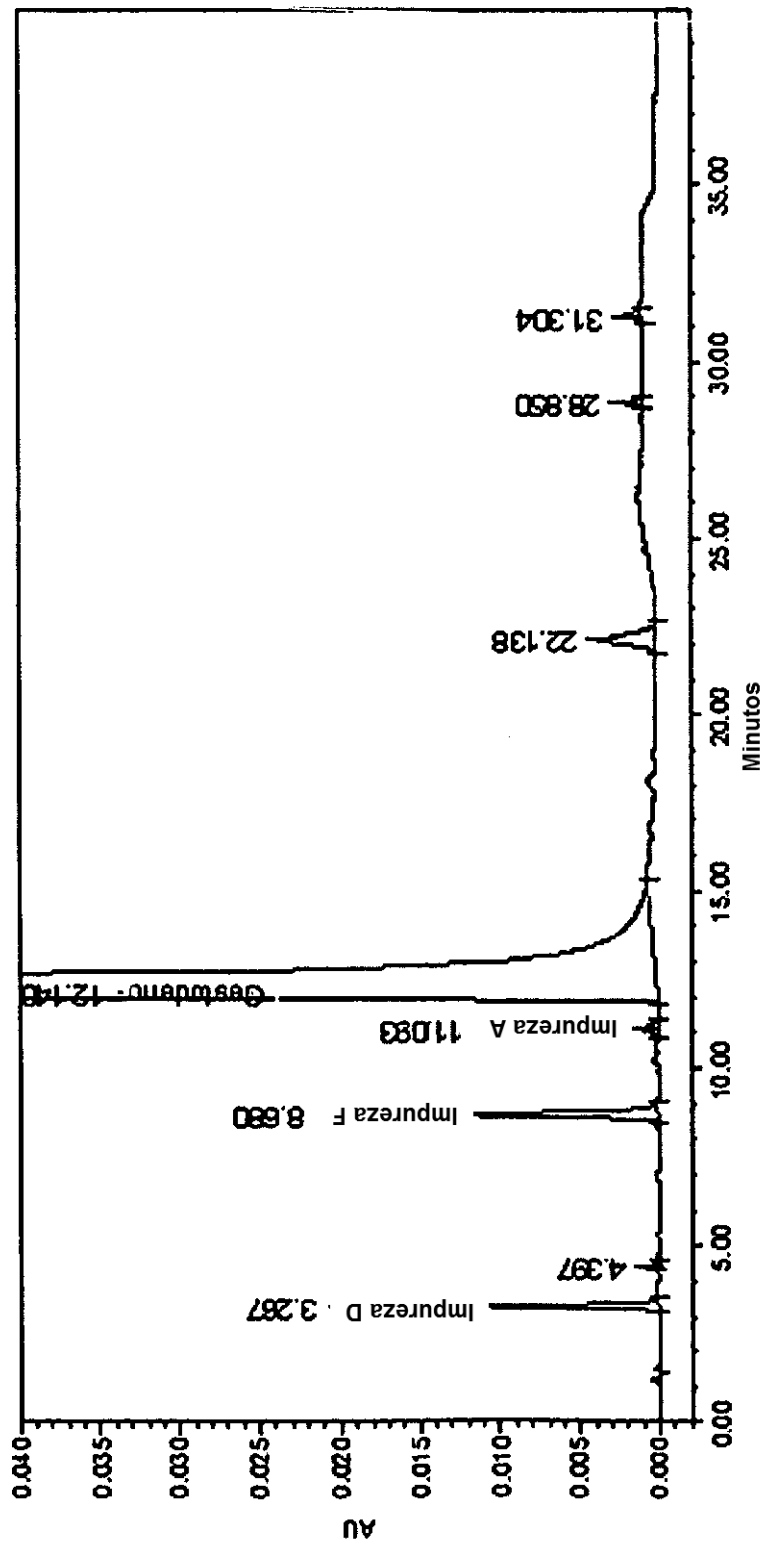


Fig. 4/b

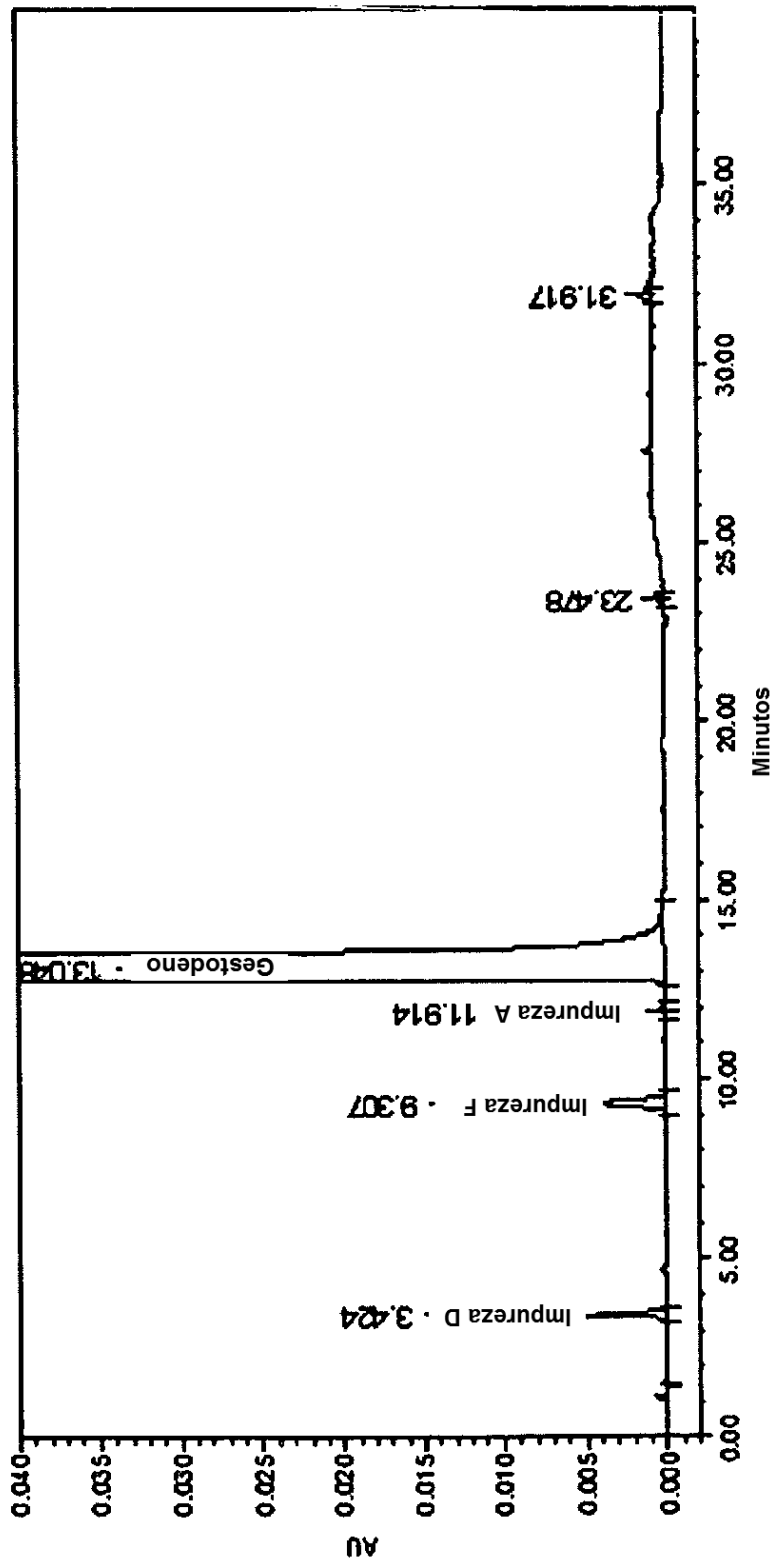


Fig. 4c