

26 EN



373842

SECCION	CLASIFICACION
A G	K

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6248/I

3700/KU/LK.

# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 17  $\alpha$  -(ALQUILO INFERIOR)

ALENIL-CARBINOLES.-

*Solicitante:* SANDOZ AG., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

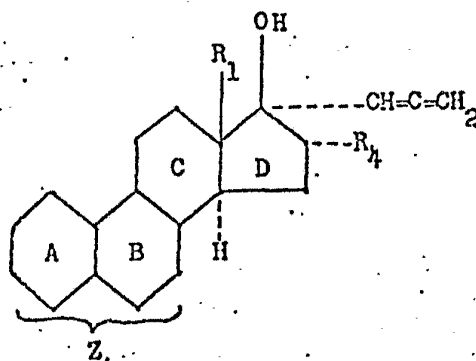
Esta invención se relaciona con esteroides sustituidos y particularmente con la preparación de 17  $\alpha$ -(alquilo inferior)-alenil-carbinoles.

De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un procedimiento para la producción de un compuesto

**POOR  
QUALITY**

373842

de fórmula Ip:



26



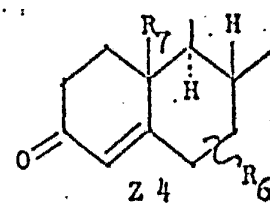
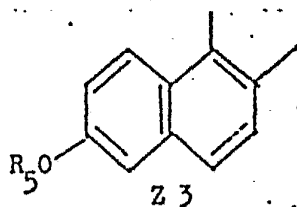
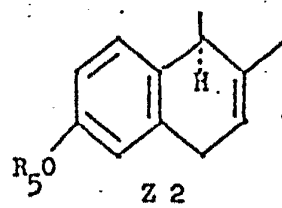
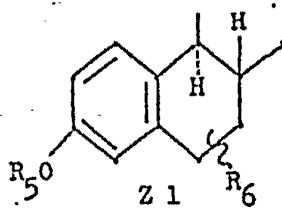
Ip

en donde R<sub>1</sub> representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,

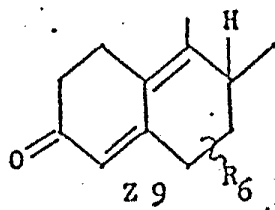
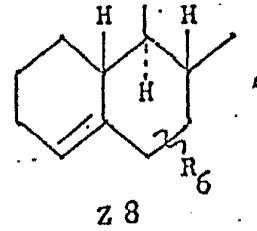
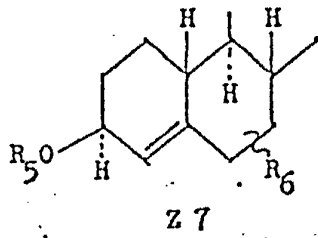
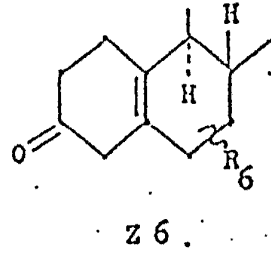
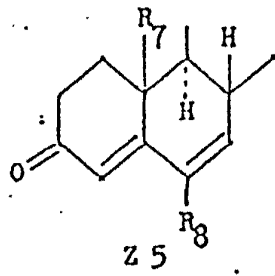
R<sub>4</sub> representa hidrógeno, un grupo hidroxí o un grupo alcanóiloxi que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

Z, que abarca los anillos A y B y los substituyentes en los mismos, representa

5



373842



373842



en donde  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono, o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

$R_6$  representa hidrógeno, un grupo  $6\alpha$ -metilo o un grupo  $7\alpha$ -metilo,

$R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y

$R_8$  representa hidrógeno, halógeno con un peso atómico de 19 a 36, o un grupo metilo,

e

i) cuando los anillos A y B están representados por Z 4, Z 6, Z 7 o Z 8, en donde  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces  $R_4$  representa otra cosa que hidrógeno.

ii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, y  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, entonces  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene 3 átomos de carbono.



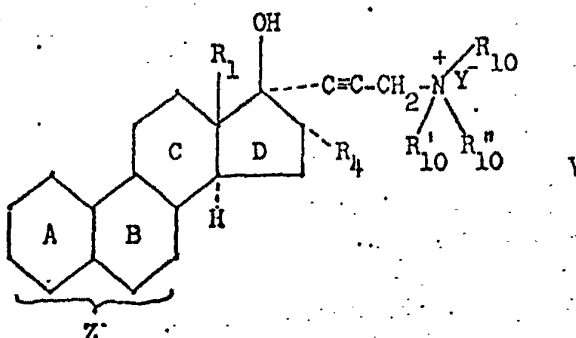
# 373042

iii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1,  
 y R<sub>6</sub> representa hidrógeno, entonces R<sub>1</sub> representa  
 otra cosa que hidrógeno.

5

iv) cuando los anillos A y B están representados por Z 1,  
 en donde R<sub>6</sub> representa hidrógeno, y R<sub>5</sub> representa hidrógeno  
 o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de  
 carbono, entonces R<sub>4</sub> representa hidrógeno.

haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula V,



10 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Z se  
 definen como más arriba

15

R<sub>10</sub>' y R<sub>10</sub>'', que pueden ser iguales o diferentes, re-  
 presenta un grupo alquilo que contiene de 1 a 3  
 átomos de carbono, o pueden estar unidas para  
 formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo  
 pirrolidino o piperidino,

373842



600-6248 /I

$R_{10}$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, e

$Y^-$  representa un grupo de partida nucleófila, con un reactivo de hidruro de metal complejo en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción,

En el procedimiento, el reactivo de hidruro de metal complejo puede ser, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de aprox.  $-80^\circ$  a  $+80^\circ\text{C}$ . El disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser, por ejemplo, éter dietílico o tetrahidrofurano. La temperatura y el disolvente particular no son críticos en esta reacción. El grupo  $Y^-$  nucleófilo puede ser, por ejemplo, un ion de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato. En el procedimiento, los símbolos  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  de preferencia son iguales y preferentemente son todos grupos metilo.

Algunas de las estructuras de anillo A B de los compuestos de fórmula I p representadas por Z pueden ser afectadas por las condiciones de reacción usadas, de manera que se prefiere proteger aquellas estructuras Z que serían afectadas por las condiciones de reacción empleadas mediante grupos de protección típicos que sean estables a las condiciones de la reacción. Tales grupos protegidos se transforman fácilmente mediante procedimientos conocidos en las formas Z deseadas. Así, en las reaccio-

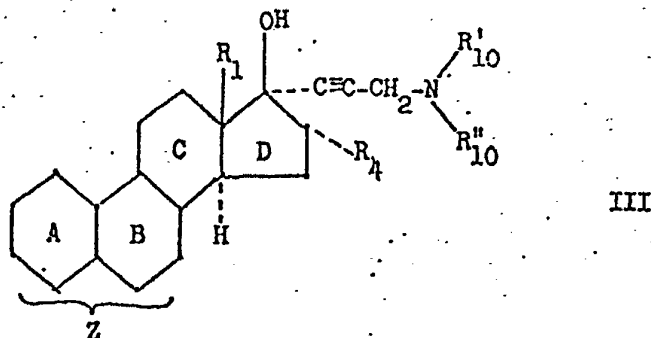
373042



nes de arriba y en reacciones descritas aquí más abajo <sup>26</sup>  
 destinadas a la preparación de compuestos de fórmula V,  
 las estructuras Z, en aquellos casos en que se disponga  
 de estructuras protegidas, pueden tener la forma no  
 5 protegida o, de preferencia, protegida.

Las técnicas de recuperación típicas para la re-  
 cuperación de materiales similares pueden usarse para la ob-  
 tención de compuestos de fórmula Ip de las  
 mezclas de la reacción, por ejemplo cristalización, cromato-  
 10 grafía de columna o de capa.

Los compuestos de fórmula V pueden elaborarse  
 haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula  
 III,

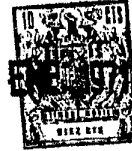


en donde  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R'_{10}$ ,  $R''_{10}$ , y Z son como  
 15 se definen más arriba

con un compuesto de fórmula VI,



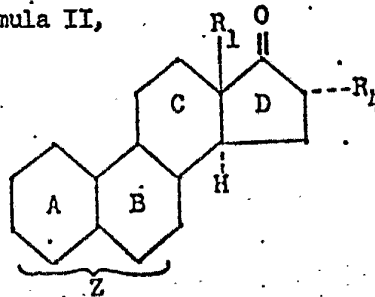
en donde  $R_{10}$  tiene el significado arriba indicado, e  
 $Y'$  representa un grupo que corresponde a  $Y^-$   
 tal como se define más arriba,



# 373842

en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetona, a una temperatura de -20° a +30°C. La temperatura y el disolvente no son críticos.

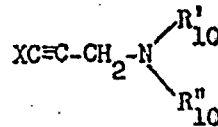
5 Los compuestos de fórmula III pueden elaborarse haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula II,



II

en donde  $R_1$ ,  $R_4$ , y  $Z$  son como se definen más arriba.

con un compuesto de fórmula IV,



IV

en donde  $X$  representa  $Li$ ,  $Na$ ,  $K$ ,  $-MgBr$ ,  $-MgI$ ,  $\frac{Al}{3}$  o  $\frac{Zn}{2}$ , y

10  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  tienen el significado arriba indicado,

e hidrolizando el producto de la reacción resultante.

15 La reacción de los compuestos de fórmulas II y IV puede efectuarse en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción a una temperatura de -30° a +100°C, de preferencia a una temperatura de -20° a +50°C. La hidrólisis

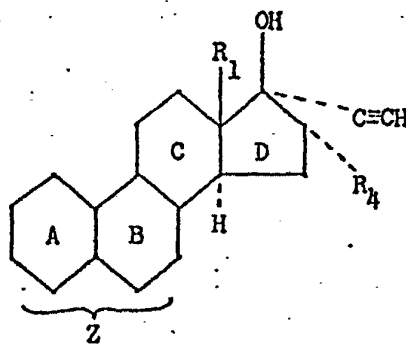


# 373842

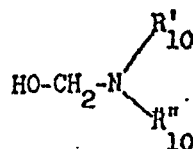
puede efectuarse en forma típica en un medio acuoso neutro o básico, por ejemplo agua o una solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente usado para la reacción de los compuestos de fórmulas II y IV variará dependiendo de la porción metálica del compuesto de fórmula IV. Así, por ejemplo, cuando X representa -MgBr, -MgI o Li, el disolvente puede ser éter dietílico o tetrahidrofurano, y cuando X representa -Na, el disolvente puede ser amoníaco líquido/éter dietílico, amoníaco líquido/tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dioxano/piridina.

10 Las temperaturas y disolventes usados en la reacción no son críticos.

Los compuestos de fórmula IIIa también pueden elaborarse mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula VIII,



15 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub> y Z son como se definen más arriba, con un compuesto de fórmula IX,



en donde R'<sub>10</sub> y R''<sub>10</sub> tienen los significados arriba indicados, bajo las condiciones de reacción según Mannich.



373842

La reacción se efectúa de preferencia en presencia de iones de  $\text{Cu}^+$  y pequeñas cantidades de ácido débil, por ejemplo ácido acético, a una temperatura de  $10^\circ$  a  $80^\circ\text{C}$ , de preferencia  $50^\circ$  a  $70^\circ\text{C}$ , en un disolvente inerte, por ejemplo dioxano o tetrahidrofurano.

Algunos de los compuestos de fórmulas II, IX y VIII son conocidos y pueden prepararse por métodos revelados en la literatura; aquellos compuestos de fórmulas II, IX y VIII no revelados específicamente en la literatura pueden prepararse mediante métodos análogos a los conocidos para la producción de materiales conocidos.

Los compuestos de fórmulas IV y VI son conocidos y pueden prepararse por métodos descritos en la literatura.

Los métodos de protección para aquellas estructuras Z que requieren protección, por ejemplo las estructuras conteniendo grupos carbonilo e hidroxilo, son bien conocidos en la literatura, por ejemplo en Capítulo 1, titulado "The Protection of Carbonyl and Hydroxyl Groups" por John F.W. Keana en "Steroid Reactions, an Outline for Organic Chemists" por Carl Djerassi, Holden-Day Inc., San Francisco (1963).

Los compuestos de fórmula Ip poseen actividad farmacológica. Particularmente, los compuestos en los que Z es Z1 a Z3 poseen actividad estrógena en la rata, como se ha determinado por el método descrito en Endocrinology 65 (1959) y

373842

26 EN



Am. J. Physiol. 189, 355 (1957).

Los compuestos de fórmula Ip, en donde Z es Z4 a Z9 poseen actividad progestacional como lo indica el método descrito básicamente en *Endocrinology* 63, 464 (1958).  
5 Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Ip está indicado como agentes para el control de la fertilidad.

Los compuestos de fórmula Ip pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable u otros adyuvantes típicos que se deseen y pueden aplicarse oralmente,  
10 por ejemplo en forma de tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones o soluciones, o parentéricamente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables, suspensiones o emulsiones. La dosificación variará dependiendo del modo de aplicación usado y del compuesto particular que se use. Sin embargo, por lo  
15 general, la dosificación indicada es de aprox. 0,01 mg a 10 mg, aplicados preferentemente en dosis divididas igualmente, por ejemplo dos veces al día, o en forma de preparaciones de acción prolongada. Los expertos en la materia podrán apreciar que la cantidad de la dosificación diaria depende del peso del  
20 cuerpo. Las formas de dosificación adecuadas para aplicación interna comprenden de aprox. 0,005 mg a aprox. 10 mg del compuesto en mezcla con un soporte o diluyente farmacéutico, sólido o líquido.



# 373842

Una formulación representativa adecuada para aplicación oral es una tableta preparada mediante las técnicas típicas de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:

5	<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
	Compuesto de fórmula Ip, por ejemplo 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxiestra- 1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol	2,5
	Tragacanto	2
10	Lactosa	87
	Almidón de maíz	5
	Talco	3
	Estearato de magnesio	0,5

15 Los Ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están indicadas en grados Centígrado, y los espectros de resonancia magnética nuclear han sido medidos a 60 megaciclos por segundo, solución de CDCl<sub>3</sub>, usando tetrametil-silano como norma, ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna. Los valores están indicados en partes por millón,

20 disminución de la intensidad del campo.



1971

600-6248/I

373842

EJEMPLO 1: 17 $\alpha$ -Propadienil-3-metoxiestra-  
1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol

Etapa 1: 17 $\alpha$ -Dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10),7-  
tetraen-17 $\beta$ -ol (compuesto de fórmula III)

5 Una mezcla de 15,8 g de 17 $\alpha$ -etinil-3-metoxiestra-  
1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol, 15,0 cc de dimetilaminometanol,  
500 mg de cloruro cuproso, 8,5 cc de ácido acético glacial y  
125 cc de dioxano se mantiene a 70° durante 5 horas. Luego se  
añade agua helada, se ajusta el pH a 10, y el producto de esta  
10 Etapa (1) se extrae con éter.

Etapa 2: Metoyoduro de 17 $\alpha$ -dimetilaminopropinil-  
3-metoxiestra-1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol  
[compuesto de fórmula V]

Una mezcla de 10,0 g del producto de la Etapa 1,  
15 290 cc de acetona y 87 cc de yoduro de metilo se mantiene a  
0° durante 24 horas. El producto de esta Etapa (2) se separa  
en forma cristalina y es aislado mediante filtración.

Etapa 3: 17 $\alpha$ -Propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol  
[compuesto de fórmula I.p]

20 A una suspensión de 3,006 g del producto de la  
Etapa 2 en 65 cc de tetrahidrofurano anhidro se le añaden,



373342

a -75°, 11,25 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante 2 horas a -10°, durante cuyo tiempo se obtiene una solución clara; finalmente se mantiene esta solución a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar nuevamente a 0°, se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el producto del título se extrae con éter. Se obtiene un rendimiento cuantitativo (de extremo a extremo, Etapas 1, 2 y 3) de material cristalino.

10 EJEMPLO 2: Mediante uso de las condiciones descritas en el Ejemplo 1, Etapas 1, 2 y 3, respectivamente, y, en lugar de 17 $\alpha$ -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10),7-tetraen-17 $\beta$ -ol, usando como material inicial:

- a) 17 $\alpha$ -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\beta$ -ol,
- 15 b) 17 $\alpha$ -etinil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol,
- c) 17 $\alpha$ -etinil-16 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol,

se obtienen los productos siguientes:

- 20 a) 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10),6,8-pentaen-17 $\beta$ -ol (Ih'),
- b) 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (Ip),
- c) 17 $\alpha$ -propadienil-16 $\alpha$ -hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol (Ip),

373842<sup>26</sup>

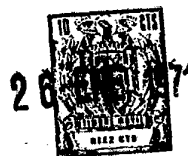


EJEMPLO 3: 17 $\alpha$ -Propadienil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol [compuesto protegido de fórmula Ip]

Etapa 1: 17 $\alpha$ -Dimetilaminopropinil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol (compuesto de fórmula III)

5                   A una mezcla de Grignard, preparada a partir de  
1,50 g de magnesio, 4,68 g de bromuro de etilo y 70 cc de tetrahidrofurano, se le añaden por gotas 5,3 g de dimetilaminopropino, disuelto en 10 cc de tetrahidrofurano. Una vez finalizado el desprendimiento de etano, se añade por gotas una  
10 solución de 1,806 g de 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona en 30 cc de tetrahidrofurano, manteniéndose la temperatura a 0-5° durante la adición y a 20-25° durante 4 horas más. Se añaden 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio, y la mezcla se concentra en vacío a una temperatura que  
15 no exceda los 30° hasta que el volumen total sea de 100 cc. La mezcla concentrada se extrae luego con éter (5 veces 25 cc), usando una centrifuga para facilitar la separación de la fase acuosa que contiene la sal. El producto de esta Etapa se obtiene evaporando las soluciones etéreas secadas y separando  
20 con bomba cualquier exceso de dimetilaminopropino que se halle presente.

373842



Etapa 2: Metoyoduro de 17 $\alpha$ -dimetilaminopropinil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol [compuesto de fórmula V].

El producto de la Etapa 1 ( 2,086 g) se disuelve en  
5 30 cc de acetona. Después de la adición de 3,5 g de yoduro de metilo, la mezcla se mantiene a 8° durante 18 horas. El producto del título de esta Etapa (2) cristaliza y se aísla mediante filtración y lavado con éter anhidro.

Etapa 3: 17 $\alpha$ -Propadienil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol (compuesto protegido de fórmula Ip)

A una suspensión de 2,570 g del producto de la Etapa 2 en 50 cc de tetrahidrofurano se le añaden a -75° 9,3 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La temperatura de la mezcla se  
15 ajusta a -10° y entonces se agita hasta que se obtiene una solución clara ( $\sim$  90 minutos). Finalmente, la solución se mantiene a temperatura ambiente durante 12 horas. Se añaden 100 cc de una solución acuosa 2 normal de hidróxido de sodio conteniendo 50 mg de cresol dibutílico terc., y la mezcla se  
20 concentra en vacío hasta que el volumen total es de 100 cc. La extracción con 5 veces 20 cc de éter en una centrifuga, el secado de las soluciones etéreas sobre carbonato de potasio y la evaporación proporcionan el producto del título, el 17 $\alpha$ -propadienil-3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol.

373842



600-6248/I

EJEMPLO 4: 17 $\alpha$ -Propadienil-7 $\alpha$ -metilestra-5(10)-en-17 $\beta$ -ol-3-ona  
[compuesto de fórmula Ip,  
procedimiento de desprotección]

El producto del Ejemplo 3, 17 $\alpha$ -propadienil-3-  
5 metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol (2,086 g) se disuelven  
en una mezcla de 20 cc de ácido acético glacial y 2 cc de agua.

Después de 2 horas se añaden 200 cc de agua, y el producto se  
extrae con acetato de etilo (5 veces 10 cc). La evaporación  
de los extractos de acetato de etilo proporciona el producto  
10 del título, la 17 $\alpha$ -propadienil-7 $\alpha$ -metilestra-5(10)-en-17 $\beta$ -  
ol-3-ona en forma de sólido cristalino.

EJEMPLO 5: 17 $\alpha$ -Propadienil-7 $\alpha$ -metilestra-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona  
[compuesto de fórmula Ip,  
procedimiento de desprotección]

15 El producto del Ejemplo 3, 17 $\alpha$ -propadienil-3-  
metoxiestra-2,5(10)-dien-17 $\beta$ -ol (5,5 g), se disuelve en una  
mezcla de 50 cc de metanol y 1,5 cc de ácido clorhídrico  
acuoso 11 normal y se mantiene a 30° durante 30 minutos.  
Después de diluir con 100 cc de agua, el producto se extrae  
20 con cloruro de metileno (5 veces 15 cc). La evaporación de las  
soluciones de cloruro de metileno secadas, seguida por la re-  
cristalización del residuo a partir de ciclohexano, proporciona  
el compuesto puro, la 17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona.



373842

EJEMPLO 6: Mediante uso de las condiciones del Ejemplo 3, Etapas 1, 2 y 3, y Ejemplo 5, respectivamente, y, en lugar de 3-metoxi-7 $\alpha$ -metilestra-2,5(10)-dien-17-ona, usando como material inicial:

- 5 a) 3-etilenodioxo-6 $\alpha$ -metilandrosta-5-en-17-ona  
b) 3-etilenodioxoestra-5(10),9(11)-dien-17-ona,  
c) 3-etilenodioxo-6-fluoroandrosta-4,6-dien-17-ona,  
d) 3-etilenodioxo-6-cloroandrosta-4,6-dien-17-ona,  
e) 3-etilenodioxo-6-metilandrosta-4,6-dien-17-ona,

10 se obtienen los productos siguientes:

- a) 6 $\alpha$ -metil-17 $\alpha$ -propadienilandrosta-4-en-17 $\beta$ -ol-3-ona (I p),  
b) 17 $\alpha$ -propadienilestra-4,9(10)-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona (I p)  
15 en forma de producto no cristalino con un espectro ultravioleta en etanol  $\lambda_{max}$  de 302,5 m $\mu$ ,  $\epsilon = 14,100$ , un espectro de resonancia magnética nuclear con singlets a 5,7 ppm y -1,08 ppm, y un espectro infrarrojo de 3590 cm $^{-1}$  y 1950 cm $^{-1}$ ,  
c) 6-fluoro-17 $\alpha$ -propadienilandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona (I p),  
20 d) 6-cloro-17 $\alpha$ -propadienilandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona (I p),  
e) 6-metil-17 $\alpha$ -propadienilandrosta-4,6-dien-17 $\beta$ -ol-3-ona (I p),

NOTA 373842

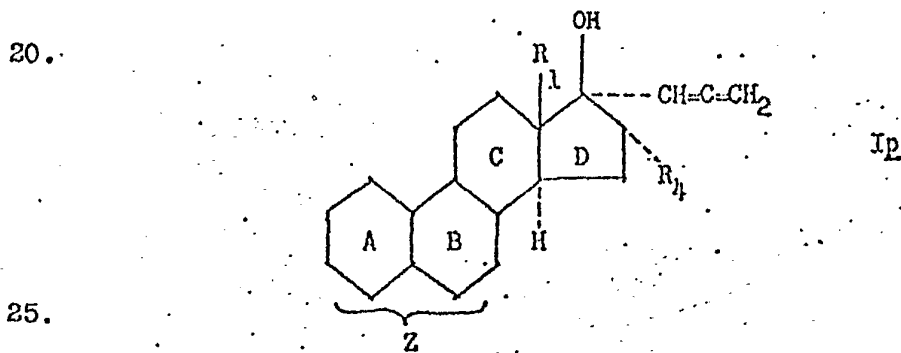
26



Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas

- 5. son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de Patentes presentadas en Norteamérica con fecha 25 de noviembre de 1968, nº 778.777 y en Suiza con fecha 13 de noviembre de 1969, 16955/69 ; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor. Siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: Procedimiento para la obtención de 17  $\alpha$  -(alquilo inferior) alenil-carbinoles; caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1.- Procedimiento para la obtención de 17  $\alpha$  -(alquilo inferior) alenil-carbinoles, de fórmula Ip:



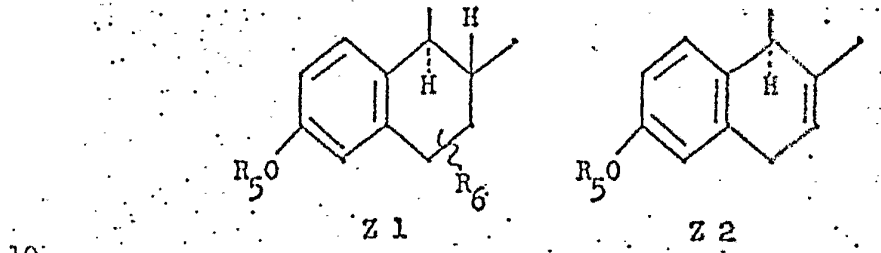
373842

26

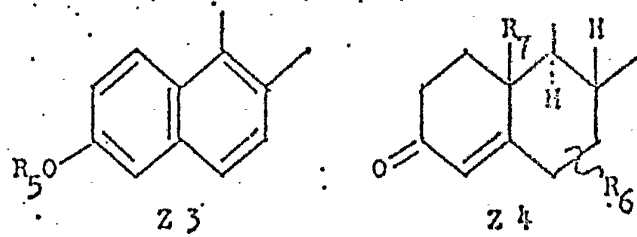


en la que  $R_1$  representa un grupo alquilo conteniendo de 1 a 3 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, un grupo hidroxilo o alcoiloxi conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono, y A, que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa

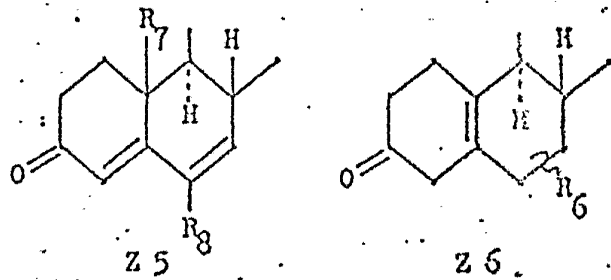
5.



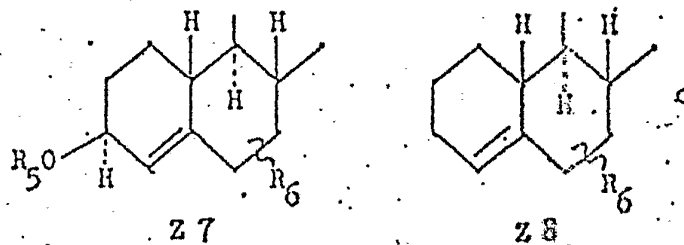
15.



20.

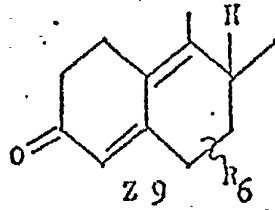


25.





373042



5. en donde  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo alquilo con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo con 5 a 7 átomos de carbono o un grupo alcanilo con 2 a 4 átomos de carbono,  $R_6$  representa hidrógeno, un grupo 6 $\alpha$ -metilo o
10. 7 $\alpha$ -metilo,  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo, y  $R_8$  representa hidrógeno, halógeno del peso atómico de desde 19 hasta 36, o un grupo metilo, e i) cuando los anillos A y B están representados por Z 4, Z 6, Z 7 ó Z 8, en donde  $R_6$  representa hidrógeno,  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo
15. alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces  $R_4$  es otra cosa que hidrógeno, ii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, y  $R_5$  representa hidrógeno, un grupo metilo o un grupo
20. alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,  $R_4$  representa hidrógeno, entonces  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene 3 átomos de carbono, iii) cuando los anillos A y B están representados por Z 1, y  $R_6$  representa hidrógeno, entonces  $R_1$  representa otra cosa que hidrógeno, iv) cuando los
25. anillos A y B están representados por Z 1, en donde  $R_6$  representa hidrógeno, y  $R_5$  representa hidrógeno o un grupo al-

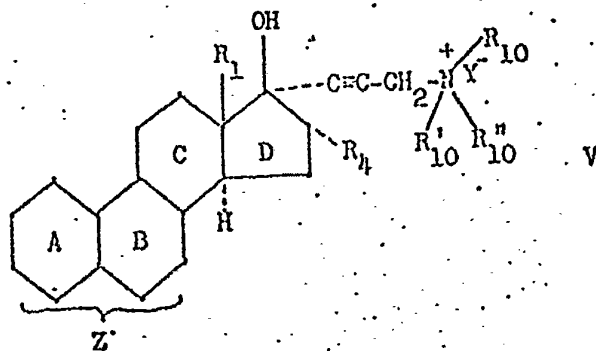
373842

26



canoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, entonces  $R_4$  representa hidrógeno, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula V:

5.



10.

en donde  $R_1$ ,  $R_4$  y Z son como definidos más arriba, con la condición adicional de que Z está en una forma protegida si ésto se requiere,  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$ , los que pueden

ser iguales o diferentes, representan cada uno un grupo alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, o pueden estar

15.

unidos para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo pirrolidino o piperidino,  $R_{10}$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, siendo preferentemente, iguales  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  e Y representa un grupo de partida nucleofugo, tal como un ión de cloruro,

20.

bromuro, yoduro, sulfonato de metano o p-tolueno sulfonato con un reactivo de hidruro de metal complejo tal como el hidruro de litio-aluminio en un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción y, en el caso en que Z está en forma protegida en el producto de la reacción, desprote-

25.

giendo tal forma.

26



373842

2.- Procedimiento para la obtención de 17  $\alpha$ - (alquilo inferior) alenil-carbinoles; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 23 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,  
SANDOZ, AG.

26 ENE. 1971

J. GOMEZ ACEBO Y MODET  
p. p. Firmador A. GARCIA BRAVO