

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6248/V.

3700/TC/SJ.

387607

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE	C 07 A 61
SUBCLASE	e 17



## Memoria Descriptiva

sobre:

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

=====

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

=====

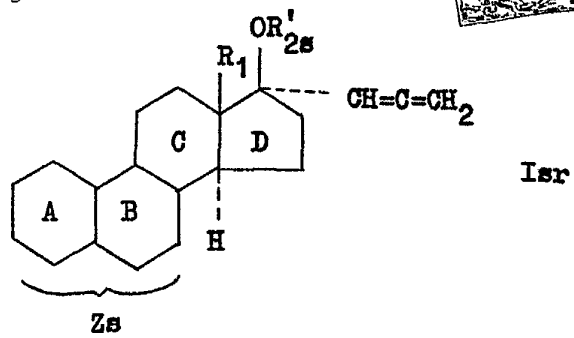
Esta invención está relacionada con esteroides sustituidos y particularmente con la preparación de 17 $\alpha$ -(alquilo inferior)alenil-carbinoles.

De acuerdo con nuestra invención, proporcionamos

5. un procedimiento para la preparación de un compuesto de fór-

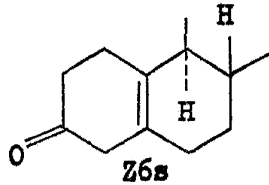
mula Isr:

387607

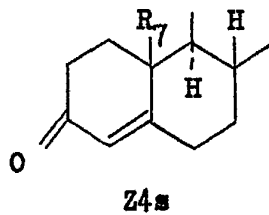


5. en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R'_{2s}$  representa hidrógeno o un grupo alcoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y  $Zs$ , que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representa:

ii)



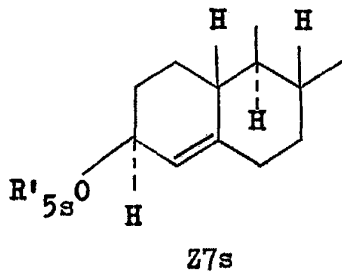
iii)



en donde  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo,

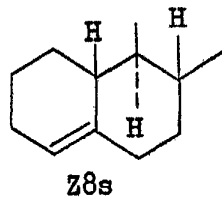
10.

iv)



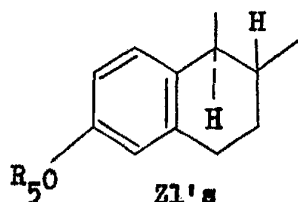
en donde  $R'_{5s}$  representa un grupo alcoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

v)

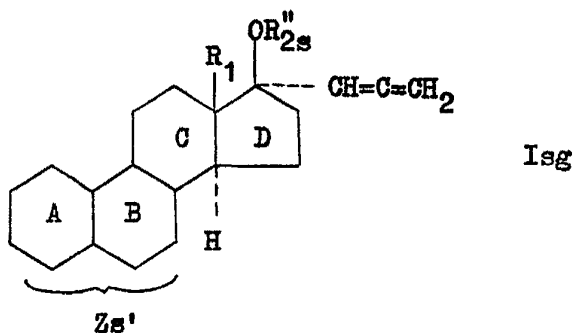




6 vi)



5. en donde  $R_5$  representa 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, con la restricción de que por lo menos una de  $R_5$  en  $Zs$  y  $R_{2s}'$  representa un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, mediante acilación de un compuesto correspondiente de fórmula  $Isg$ ,



10. en donde  $R_1$  es como definido arriba,  $Zs'$  y  $R_{2s}''$  tienen el mismo significado que  $Zs$  y  $R_{2s}'$ , con la excepción de que la restricción impuesta en  $R_{2s}'$  y en  $R_5$  en  $Zs$  no se aplique para  $R_{2s}''$  y  $R_5$  en  $Zs'$ , y que por lo menos una de  $R_{2s}''$  y  $R_5$  represente hidrógeno, con un agente de alcanoilación que contiene de

15. 2 a 4 átomos de carbono.

La acilación puede efectuarse mediante procedimientos de por sí conocidos para la acilación de alcoholes esteroideos. Un procedimiento preferido es aquel en donde solo se acila el grupo 17-OH.

20. Con respecto a los compuestos de fórmula  $Isg$  con una pluralidad de grupos -OH, deberá tenerse presente que un



- grupo -OH en la posición 3 es secundario o fenólico, y un grupo -OH en la posición 17 $\beta$  es terciario. Como podrá apreciar el experto en la materia, la tendencia de acilación es secundaria  $\cong$  fenólica  $>$  terciaria, y la tendencia de resaponificación es claramente fenólica  $>$  secundaria  $>$  terciaria. Por lo tanto, los agentes de acilación y la rigurosidad de las condiciones de acilación pueden seleccionarse dependiendo del grado de acilación requerido usando las técnicas usuales. Entre los agentes de acilación adecuados para la posición 3 se incluyen los ácidos, haluros de acilo y anhídridos de ácido de fórmulas ACOOH, ACOHal y (ACO) $_2$ O, respectivamente, en donde A significa un grupo alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, y Hal significa bromo o cloro, y mezclas de los mismos. Cuando la mitad acilo deseada es acetilo, un agente de acilación preferido es el anhídrido acético. Al efectuarse la acilación, puede emplearse un disolvente inerte o un exceso del agente de acilación puede servir como disolvente. De preferencia se usa un agente ligador de ácidos, por ejemplo piridina. Las temperaturas preferidas varían entre -10 $^{\circ}$ C y 50 $^{\circ}$ C.
5. Para la acilación del grupo 17-OH en ambas posiciones, pueden usarse condiciones más rigurosas, caracterizadas por la presencia de un catalizador fuertemente ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, ácido perclórico y similares. Si se usan tales catalizadores, también pueden emplearse además de los
10. agentes de acilación arriba indicados, aciladores enólicos, de preferencia ésteres de "alcohol isopropenílico", por ejemplo acetato de isopropenilo. Las consideraciones involucradas quedan bien dentro del alcance de un experto en la materia. Por consiguiente, un experto en la materia puede usar
15. tal conocimiento para obtener la combinación deseada de posi-
- 20.
- 25.
- 30.



ciones -OH libres y aciladas.

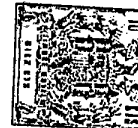
Algunas de las estructuras de anillos A B de compuestos de fórmula Isr representadas por Zs pueden indeseablemente ser afectadas por las condiciones de reacción empleadas.

5. Por lo tanto, se prefiere proteger aquellas estructuras Zs que podrían indeseablemente ser afectadas por las condiciones de reacción arriba mencionadas mediante grupos de protección típicos estables bajo las condiciones de la reacción. Tales grupos protegidos fácilmente se transforman en las formas Zs no protegidas mediante procedimientos conocidos. Así, en las reacciones de arriba y en reacciones descritas aquí más abajo destinadas a la producción de compuestos de fórmula Isg, las estructuras Zs, en aquellos casos en los que estructuras protegidas existen, pueden presentarse en forma no protegida o, de preferencia, protegida.
- 10.
- 15.

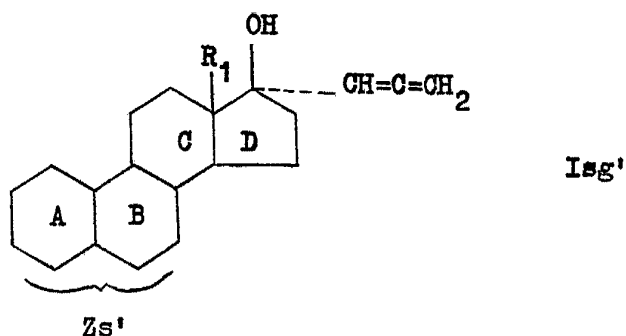
Las técnicas de recuperación típicas para la recuperación de materiales similares pueden usarse para la obtención de compuestos de fórmula Isr de las mezclas de la reacción, por ejemplo cristalización, cromatografía de columna o de capa.

20.

- Los compuestos de fórmula Isr parecen superficialmente quedar abarcados por el descubrimiento inter alia ya sea de la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.392.166, la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.392.165, o la Memoria de Patente de Invención de los Estados Unidos No. 3.385.871. Sin embargo, estas Memorias de Patente no contienen datos de caracterización para los compuestos que se alega producir, y según nuestro parecer no describen procedimientos que rinden estos compuestos.
- 25.
- 30.

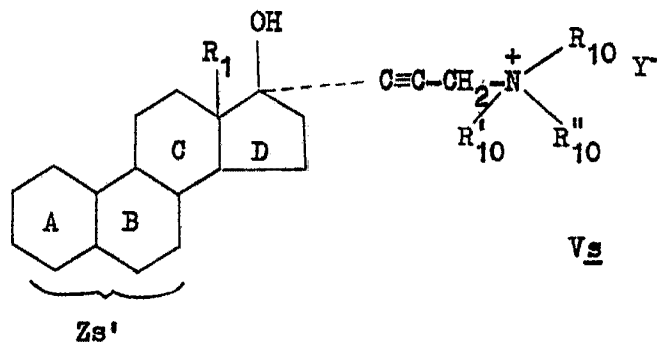


Compuestos de fórmula Isg':



en donde  $R_1$  y  $Zs'$  son como arriba definidos, pueden prepararse mediante reacción de un compuesto correspondiente de fórmula  $Vs$ ,

5.



10.

en donde  $R_1$  y  $Zs'$  son como arriba definidos, cada una de  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa 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,  $R_{10}$  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.

15.

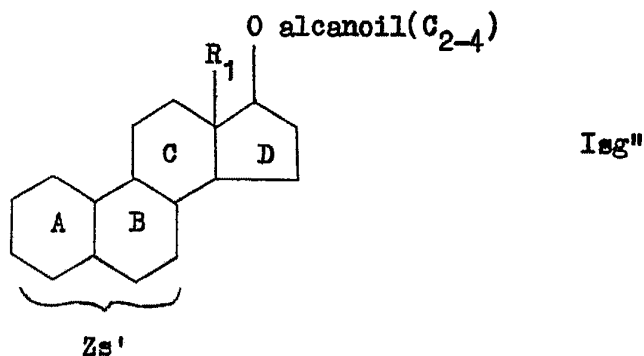
El reactivo de hidruro de metal complejo puede ser, por ejemplo, hidruro de litio-aluminio, y la reacción puede efectuarse a una temperatura de aprox.  $-80^\circ$  a  $+80^\circ C$ . El di-



- solvente 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,
5. un ión de cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

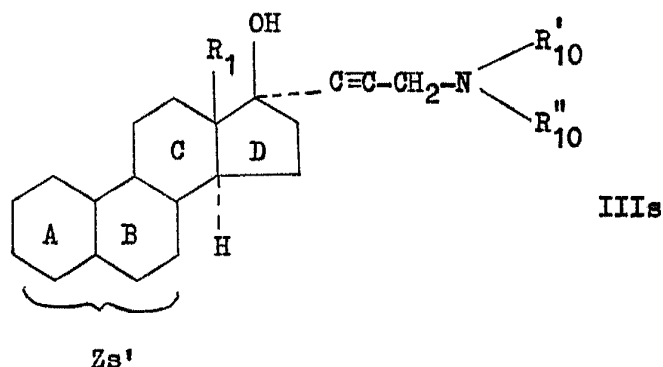
Los símbolos  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$ , y  $R''_{10}$  de preferencia son iguales y preferentemente son todos grupos metilo.

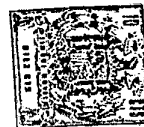
10. Como lo apreciarán los expertos en la materia, compuestos de fórmula  $Isg''$ :



- en donde  $R_1$  y  $Zs'$  son como definidos arriba, pueden prepararse a base de compuestos de fórmula  $Isg'$  por el procedimiento de la presente invención, o sea por el tratamiento con un
15. agente de alcanoilación que contiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Los compuestos de fórmula  $Vs$  pueden elaborarse reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula  $IIIs$ :



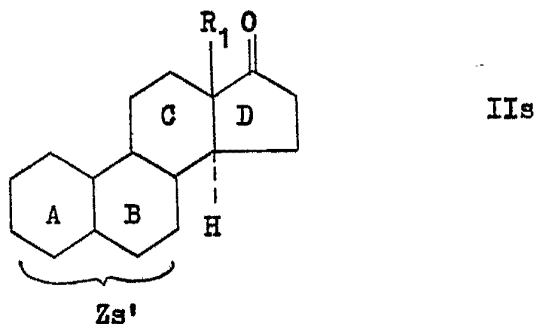


en donde  $R_1$ ,  $R'_{10}$ ,  $R''_{10}$  y  $Zs'$  son como arriba definidos, con un compuesto de fórmula VI:

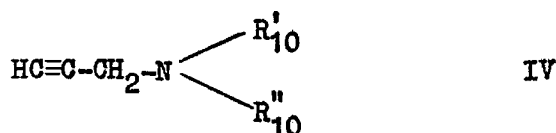


5. en donde  $R_{10}$  tiene el significado arriba indicado, e  $Y'$  representa un grupo que corresponde a  $Y^-$  tal como se define más arriba, en un disolvente inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo acetona, a una temperatura de  $-20^\circ\text{C}$  a  $+30^\circ\text{C}$ . La temperatura y el disolvente no son críticos.

10. Los compuestos de fórmula IIIs pueden elaborarse reaccionando un compuesto correspondiente de fórmula IIs:



en donde  $R_1$  y  $Zs'$  son como arriba definidos, con un compuesto de fórmula IV,



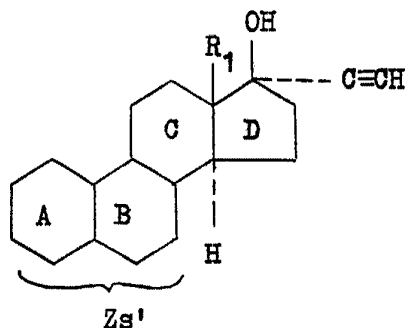
15. en donde X representa Li, Na, K,  $-\text{MgBr}$ ,  $-\text{MgI}$ ,  $\frac{\text{Al}}{3}$  ó  $\frac{\text{Zn}}{2}$ , y  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  tienen el significado arriba indicado, e hidrolizando el producto de la reacción resultante.

20. La reacción de los compuestos de fórmulas IIIs y IV puede efectuarse en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción a una temperatura de  $-30^\circ$  a  $+100^\circ\text{C}$ , de preferencia a una temperatura de  $-20^\circ$  a  $+50^\circ\text{C}$ . La hidrólisis

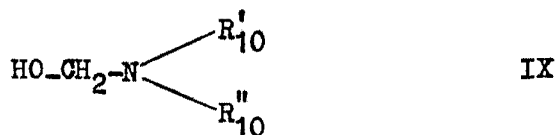


- puede efectuarse en forma típica en un medio acuoso neutro o básico, por ejemplo agua o una solución saturada de cloruro de amonio. El disolvente usado para la reacción de los compuestos de fórmulas IIIs y IV variará dependiendo de la porción metálica del compuesto de fórmula IV. Así, por ejemplo, cuando X representa -MgBr, -MgI o Id, el disolvente puede ser éter dietílico o tetrahidrofurano, y cuando X representa -Na, el disolvente puede ser amoniaco líquido/éter dietílico, amoniaco líquido/tetrahidrofurano, dioxano, piridina o dioxano/piridina.
5. Las temperaturas y disolventes usados en la reacción no son críticos.
10. Los compuestos de fórmula IIIIs también pueden elaborarse mediante un procedimiento que consiste en hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula VIIIIs:

15.



en donde  $R_1$  y  $Zs'$  son como se definen más arriba con un compuesto de fórmula IX,



20.

en donde  $R'_{10}$  y  $R''_{10}$  tienen los significados arriba indicados, bajo las condiciones de reacción según Mannich.

La reacción se efectúa de preferencia en presencia



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

5. Algunos de los compuestos de fórmulas IIs, IX y VIIIs son conocidos y pueden prepararse según métodos revelados en la literatura; aquellos compuestos de fórmulas IIs, IX y VIIIs no específicamente revelados en la literatura pueden prepararse según métodos análogos a los conocidos para la producción de materiales conocidos.

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

15. Los métodos de protección para aquellas estructuras Zs y Zs' que requieren protección, por ejemplo las estructuras conteniendo grupos carbonilo e hidroxilo, son bien conocidos en la literatura, por ejemplo el 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).

20. Los compuestos de fórmula Isr poseen actividad farmacológica. Particularmente aquellos compuestos en donde Zs es Z1s ó Z1's poseen actividad estrógena en la rata como se ha determinado mediante el método descrito en Endocrinology 65 (1959) y Am.J.Physiol. 189, 355 (1957). Los compuestos de fórmula Isr en donde Zs es Z4s, Z6s, Z7s y Z8s poseen actividad progestacional como lo indica el método descrito básicamente en Endocrinology 63, 464 (1958). Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula Isr está indicado como agentes para el control de la fertilidad.
- 25.
- 30.



- Los compuestos de fórmula Isr pueden usarse en mezcla con un soporte farmacéuticamente aceptable u otros adyuvantes típicos que se deseen y pueden aplicarse oralmente, 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 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 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.

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

<u>Ingredientes</u>	<u>Partes por peso</u>
Compuesto de fórmula Isr, por ejemplo 17 $\beta$ -acetoxi-3-metoxi- 17 $\alpha$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno	2,5
Tragacanto	2
Lactosa	87
Almidón de maíz	5
Talco	3
Estearato de magnesio	0,5

- Los ejemplos siguientes, en los que las temperaturas están indicadas en grados centígrados, y los espectros de



resonancia magnética nuclear han sido medidos a 60 megaciclos por segundo, solución de  $\text{CDCl}_3$ , usando tetrametil-silano como norma, ilustran la invención sin limitar su alcance en forma alguna. Los valores están indicados en partes por millón, disminución de la intensidad del campo.

5.

EJEMPLO 1:  $17\beta$ -acetoxi-3-metoxi- $17\alpha$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno.

Etapas 1:  $17\alpha$ -Dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- $17\beta$ -ol (compuesto de fórmula IIIa)

10.

Una mezcla de 15,8 g de  $17\alpha$ -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- $17\beta$ -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  $70^\circ$  durante 5 horas. Luego se añade agua helada, se ajusta el pH a 10, y el producto de esta Etapa (1) se extrae con éter. Se obtiene una espuma.

15.

$[\alpha]_D^{20} = -8,84^\circ$  (c = 1,  $\text{CHCl}_3$ ).

Etapas 2: Metoyoduro de  $17\alpha$ -dimetilaminopropinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- $17\beta$ -ol (compuesto de fórmula Vs)

20.

Una mezcla de 10,0 g del producto de la Etapa 1, 290 cc de acetona y 87 cc de yoduro de metilo se mantiene a  $0^\circ$  durante 24 horas. El producto de esta Etapa (2) se separa en forma cristalina y es aislado mediante filtración. P.F.  $237-239^\circ$ .

25.

Etapas 3:  $17\alpha$ -Propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- $17\beta$ -ol (compuesto de fórmula Isg')

A una suspensión de 3,006 g del producto de la Etapa 2 en 65 cc de tetrahidrofurano anhidro se le añaden, a  $-75^\circ$ , 11,25 cc de una solución 0,525 molar de hidruro de litio-aluminio/tetrahidrofurano. La mezcla se agita durante



- 2 horas a  $-10^{\circ}$ , durante cuyo tiempo se obtiene una solución clara; finalmente se mantiene esta solución a temperatura ambiente durante la noche. Después de enfriar nuevamente a  $0^{\circ}$ , se añade solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y el
5. producto del título se extrae con éter. Se obtiene un rendimiento cuantitativo (de extremo a extremo, Etapas 1, 2 y 3) de material cristalino. P.F.  $129,5-130,5^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D = +7,18^{\circ}$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).
10. Etapas 4:  $17^{\beta}$ -acetoxi-3-metoxi- $17^{\alpha}$ -propadienilestra-1,3,5-(10)-trieno.
- Una solución de 297,8 mg de  $17^{\alpha}$ -propadienil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien- $17^{\beta}$ -ol (Ejemplo 1, Etapa 3) y 2 mg de ácido p-toluenosulfónico en 6 cc de acetato de isopropenilo se mantiene a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade
15. éter, y después de lavar con solución fría como el hielo de bicarbonato de sodio y de secar sobre sulfato de magnesio, se evapora la solución hasta sequedad, y después de cristalizar de metanol se obtiene el producto del título,  $17^{\beta}$ -acetoxi-3-metoxi- $17^{\alpha}$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno. P.F.  $89-90^{\circ}$ ,
20.  $[\alpha]_D = +9,27^{\circ}$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).
- EJEMPLO 2: Mediante el uso de las condiciones del Ejemplo 1, Etapas 4, y en lugar de 3-metoxi- $17^{\alpha}$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trien- $17^{\beta}$ -ol usando como material inicial:
25. a)  $17^{\alpha}$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno-3,  $17^{\beta}$ -diol,  
b) 13-n-propilgona-4-eno- $3^{\beta}$ ,  $17^{\beta}$ -diol,  
se obtienen los productos siguientes:
- a) 3,  $17^{\beta}$ -diacetoxi- $17^{\alpha}$ -propadienilestra-1,3,5(10)-trieno  
b) 3  $^{\beta}$ ,  $17^{\beta}$ -diacetoxi- $17^{\alpha}$ -propadienil-13-n-propilgona-4-eno.
- 30.



EJEMPLO 3: 3-acetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-17 $\beta$ -ol

Etapas A: 17 $\alpha$ -propadienilestra-4-eno-3,17 $\beta$ -diol

5. Repitiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas 1 a 3, pero usando en vez del 17 $\alpha$ -etinil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17 $\beta$ -ol empleado, una cantidad aprox. equivalente de 17 $\alpha$ -etinilestra-4-eno-3,17 $\beta$ -diol, se obtiene el 17 $\alpha$ -propadienilestra-4-eno-3,17 $\beta$ -diol, P.F. 722-792.

Etapas B: 3-acetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-en-17 $\beta$ -ol

10. 0,8 g de 17 $\alpha$ -propadienilestra-4-eno-3,17 $\beta$ -diol se añaden a una solución de 4,4 cc de anhídrido acético en 13,0 cc de piridina, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente (20 $^{\circ}$ ) durante 17 horas, después de cuyo periodo se vierte la mezcla dentro de 100 cc de agua y se extrae 5 veces con porciones de 10 cc de cloruro de metileno. Los extractos
15. combinados de cloruro de metileno se secan sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separa mediante evaporación en vacío para obtener un residuo, el que después de ser recristalizado de etanol al 95 % proporciona el producto del título. P.F. 107-108,5 $^{\circ}$ .

20. EJEMPLO 4: 3,17 $\beta$ -diacetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-e-eno

(compuesto de fórmula I<sub>g</sub>, procedimiento bs)

25. Mediante el uso de las condiciones del Ejemplo 1, Etapa 4, pero usando como material inicial 17 $\alpha$ -propadienilestra-4-eno-3,17 $\beta$ -diol (Ejemplo 3A), se obtiene el producto del título, 3,17 $\beta$ -diacetoxi-17 $\alpha$ -propadienilestra-4-eno, y se caracteriza mediante el espectro de resonancia magnética nuclear siguiente:

30.  $13\text{-CH}_3$  =  $\delta$  0,94 ppm  
 $17\text{-OCOCH}_3$  =  $\delta$  1,97 ppm  
 $3\text{-OCOCH}_3$  =  $\delta$  2,04 ppm

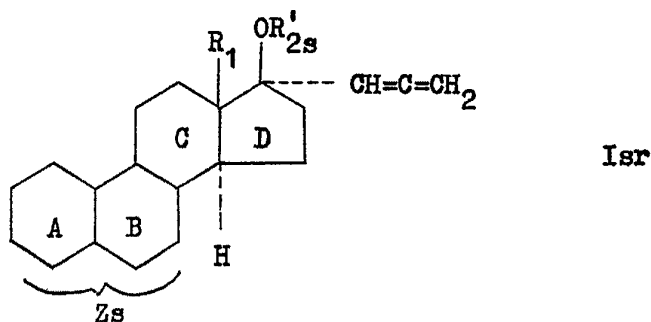


NOTA

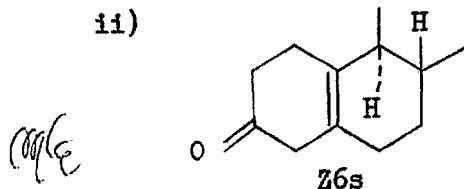
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

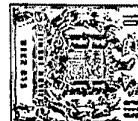
5. corresponde a dos solicitudes de patente presentadas una en Norteamérica con el nº 778.777 de 25 de noviembre de 1.965 y otra en Suiza nº 16.955/69 de 13 de noviembre de 1.969, acciéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE  $17\alpha$ -(ALQUILO INFERIOR)ALENIL-CARBINOLES; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

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

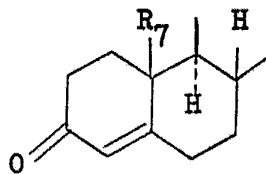


20. en donde  $R_1$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono,  $R'_{2s}$  representa hidrógeno o un grupo alcanoilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y  $Zs$ , que abarca los anillos A y B y los sustituyentes en los mismos, representan:





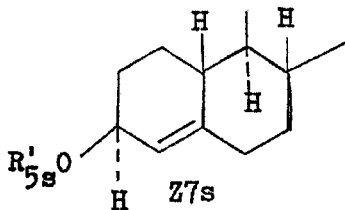
iii)



Z4s

en donde  $R_7$  representa hidrógeno o un grupo metilo,

iv)

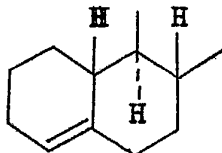


Z7s

en donde  $R'_{5s}$  representa un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono,

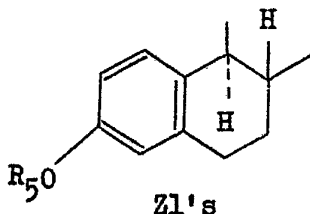
5.

v)



Z8s

ó vi)

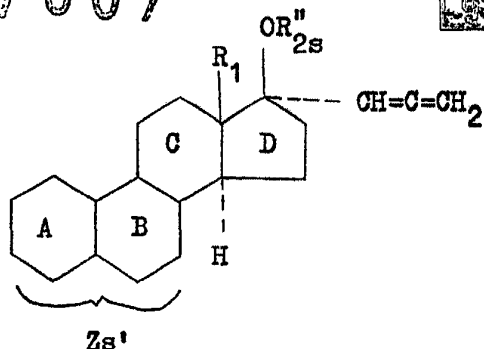
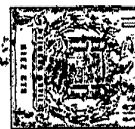


Z1's

en donde  $R_5$  representa 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, con la restricción de que por lo menos una de  $R_5$  y  $R'_{2s}$  representa un grupo alcanilo que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, caracterizado porque comprende la acilación preferentemente del grupo 17-OH únicamente de un compuesto correspondiente de fórmula Isg:

15.

387607



Is<sub>g</sub>,

5. en donde  $R_1$  es como definido más arriba,  $Zs'$  y  $R_{2s}''$  tienen el mismo significado que  $Zs$  y  $R_{2s}'$ , con la excepción de que la restricción en  $R_{2s}'$  y  $R_5$  en  $Zs$  no se aplica a  $R_{2s}''$  y  $R_5$  en  $Zs''$ , y que, por lo menos, una de  $R_{2s}''$  y  $R_5$  representa hidrógeno y  $Zs$  está en forma protegida cuando sea necesario, con un agente de alcanoilación que contiene de 2 a 4 átomos de carbono, y, cuando en el producto resultante  $Zs$  está en forma protegida, desprotegiendo tal forma.

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

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15.

Madrid, 15 JUN. 1973

SANDOZ, A.G.

L. GOMEZ AGUIRRE Y LABEY  
 p. p. Firmados L. Gaita Ferrández

*mg*