



28
419202

P.- 55.108

Hoe 72/F 294

F. C. 3-6-75

REL CL: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de FARBERWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
VORMALS MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal
Alemana

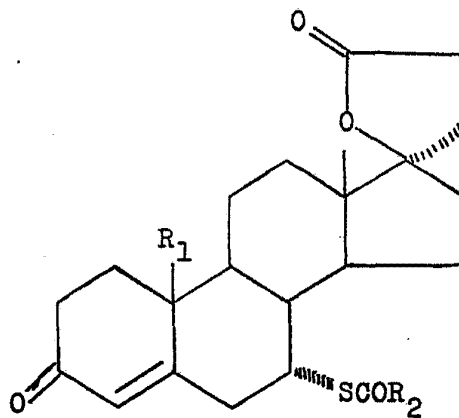
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE γ -LACTO-
NAS DE ACIDOS β -(3-CETO- γ -TIOACIL-17 β -HI-
DROXI-4-ANDROSTEN-17 α -IL)-PROPIONICOS"
(Clase Internacional C07d, A61k)

419202



El presente invento concierne a un nuevo y
ventajoso procedimiento para la preparación de γ -lac-
tonas de ácidos β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-
-4-androstén-17 α -il)-propiónicos de la fórmula general

5 I



10

(I)

15

en la que R₁ significa un grupo metilo o un átomo de
hidrógeno y R₂ significa un radical alcoholo con 1 a
5 átomos de carbono, en el cual se hacen reaccionar
20 β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-pro-
pionaldehido-ciclosemiacetal-alcohol-glicósidos de la
fórmula general II

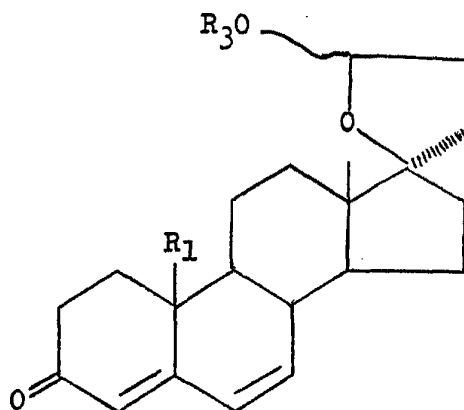
25

25-8-73

419202



5



(II)

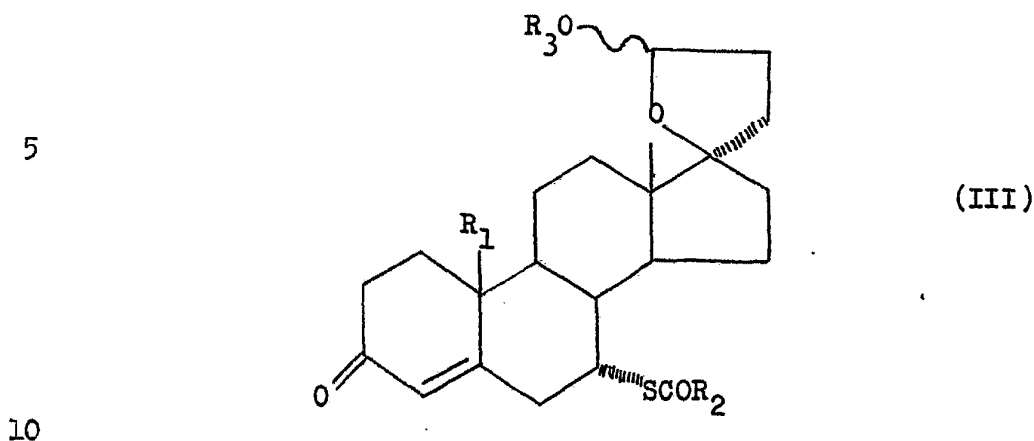
10

15

en la que R₁ posee los significados arriba indicados
y R₃ significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos
de carbono, con ácidos tiocarboxílicos con adición de
agua y de un disolvente orgánico miscible con agua,
para formar los 3-(3'-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidro-
xi-4'-androstén-17' α il)-propionaldehido-ciclosemiace
tal-alcohol-glicósidos de la fórmula general III

20

25



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados arriba
 indicados, y los compuestos así obtenidos se oxidan en
 solución ácida con separación del radical alcohol-glicó-
 15 cócido en el grupo ciclosemiacetal, para formar las co-
 rrespondientes γ -lactonas de la fórmula general I.

Hasta ahora no era posible preparar 3-(3'-ce-
 to-7' α -tioacil-17' β -hidroxi-4'-androstén-17' α -il)-
 propionaldehído-ciclosemiacetal-alcohol-glicósidos, da-
 20 do que en la reacción por adición de ácidos tiorboxí-
 licos, tales como ácido tioacético, con el sistema de
 dienona de compuestos de la fórmula II se sustituye
 al mismo tiempo por el ácido tiorboxílico el grupo
 alcohol-glicósido en el radical propionaldehído-ciclo-
 25 semiacetal y por lo tanto se obtienen los correspon-

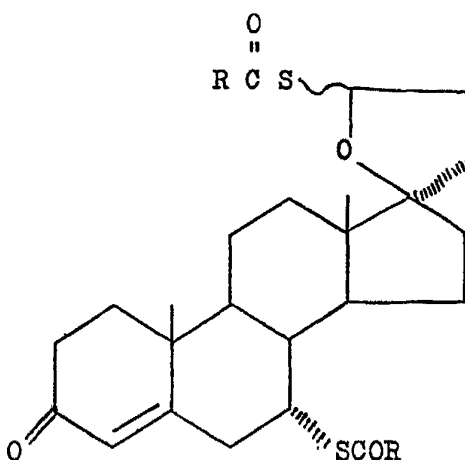
419202



dientes 3-(3'-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidroxi-4'-andros
tén-17' α -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-1-tioaci
latos de la fórmula general IV

5

10



(IV)

15

en la que R significa un radical alcoholo de 1 a 5 áto
mos de carbono.

20

No obstante, en la oxidación de compuestos
de la fórmula IV además de los correspondientes com-
puestos de γ -lactona se forman habitualmente también
subproductos, los cuales - caso de que se desee un pro
ducto muy puro - deben ser eliminados por operaciones
de purificación comparativamente costosas, especialmen
te por cromatografía (solicitud de patente española
Nº 417.147).

25

Por el contrario, sorprendentemente, los pro



pionaldehido-ciclosemiacetal-alcohol-glicósidos de la fórmula general III, que se obtienen en el transcurso del procedimiento de acuerdo con el invento, son oxidados de modo esencialmente más rápido y moderado para formar las espironolactonas de la fórmula general I. Como consecuencia de ello, en el presente caso los productos del procedimiento se obtienen en una forma esencialmente más pura. Los subproductos e impurezas formados en cantidad limitada pueden ser separados totalmente por operaciones sencillas, tales como por ejemplo recristalización. Además de ello, en la etapa de oxidación se obtienen también rendimientos esencialmente mejores que en el caso de la oxidación de los correspondientes compuestos ditiocacíclicos.

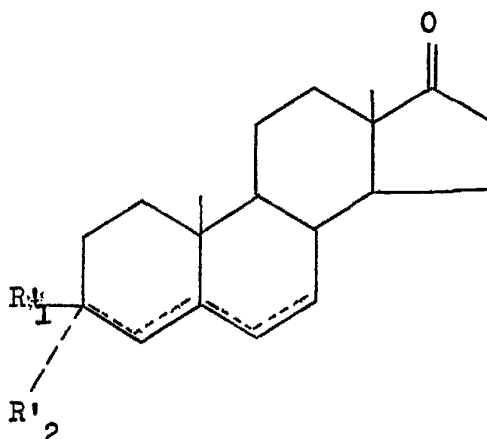
En calidad de sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento entran en consideración los siguientes 3-ceto-4,6-dien-esteroides: β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido, -etilglicósido, -propilglicósido, -butilglicósido y -pentilglicósido, así como los derivados 19-nor de estos compuestos. El grupo alcohol en el radical alcoholglicósido puede también estar ramificado. Por lo demás, a la estructura del grupo alcohol corresponde sólo una importancia secundaria, dado que éste es separado en el trans

419202

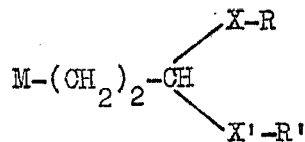


curso del procedimiento. A causa de la más fácil accesibilidad se prefiere la utilización del etilglicósido y especialmente del metilglicósido.

Estas sustancias pueden ser preparadas haciendo reaccionar 17-cetoesteroides de la fórmula general



en la que R'_1 es OH, O-acilo, O-alcohilo u O-arilo y R'_2 es hidrógeno o en donde R'_1 y R'_2 significan conjuntamente un radical cetal, semitiocetal, tiocetal, enamina, enoléster o enoléter, con un derivado orgánico metálico, producido "in situ", de la fórmula

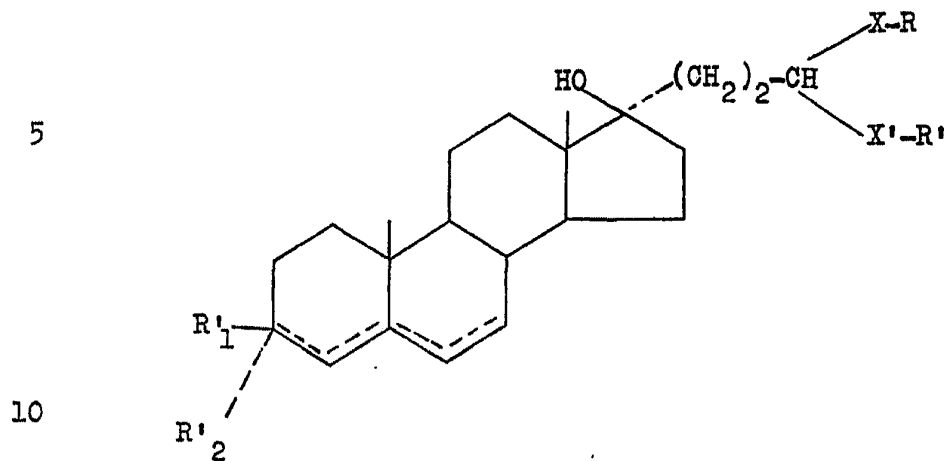


5 en donde X y X' pueden ser iguales o diferentes y sig-
nifican un átomo de oxígeno o de azufre, M significa
un átomo de metal alcalino y R así como R' pueden ser
iguales o diferentes y significan un radical hidrocar-
bonado con 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente
10 1 a 10 átomos de carbono, en donde R y R' pueden tam-
bién estar unidos entre sí, de manera que ellos junta-
mente con los átomos X y X' y el grupo CH forman un ani-
llo, en cuyo caso R y R' contienen preferiblemente 2 a
6 átomos de carbono, y sometiendo a solvólisis de acuer-
15 do con métodos de por sí conocidos el γ -hidroxiacetal
o -semitioacetal o -tioacetal obtenido de la fórmula
general

20

25

419202



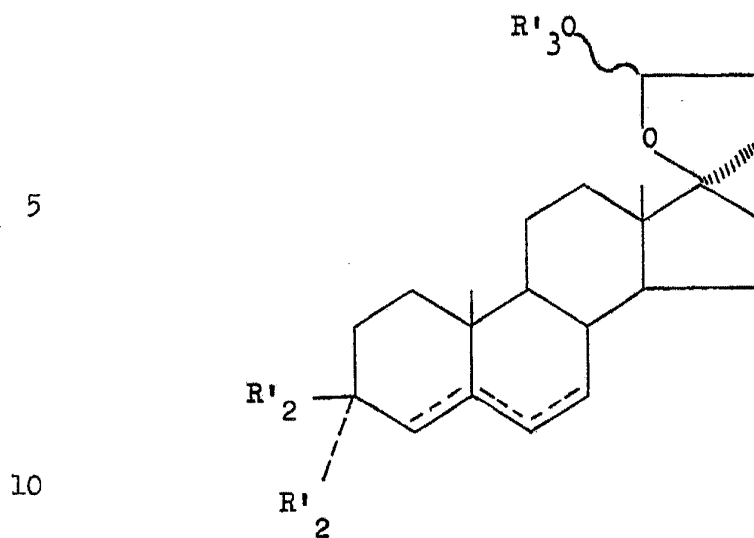
15

20

25

en la que R'_1 es OH, O-alcohilo u O-arilo y R'_2 es hidrógeno, o R'_1 y R'_2 conjuntamente así como X, X', R y R' poseen los significados arriba indicados, así como en los esteroide-semiacetales así obtenidos eterificando simultáneamente o a continuación el grupo hidroxilo que eventualmente se encuentra en el grupo semiacetal, y transformando el compuesto así obtenido de la fórmula

419202



15

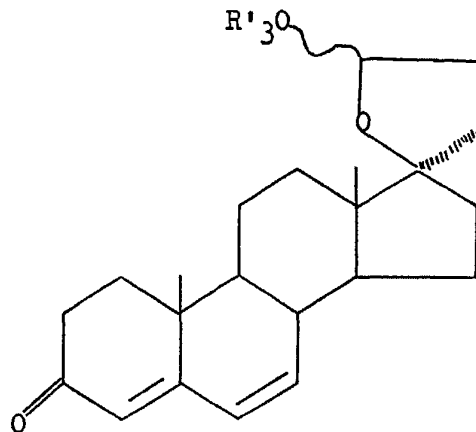
en donde R'_1 es OH y R'_2 es hidrógeno o R'_1 y R'_2 significan O, y R'_3 significa un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, de acuerdo con métodos de por sí conocidos, o bien por oxidación usual del grupo 3-hidroxi libre y deshidrogenación, o bien - cuando en el anillo A ya existe el grupo 3-ceto - solamente por deshidrogenación, en los correspondientes derivados 6-deshidro de la fórmula general

20

25

25-8-73

419202



10

15

20

(véase solicitud de patente alemana P.22 37 143.3-HOE 72/F 223). La preparación de los derivados 19-nor se efectúa de modo correspondiente. La preparación del β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido puede efectuarse, de modo especialmente ventajoso, oxidando de acuerdo con el método de Oppenauer al β -(3 β ,17 β -dihidroxi-5-androstén-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal, y deshidrogenando, con simultánea ciclización, el β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal obtenido con cloranilo en metanol (solicitud de patente alemana P-HOE 72/ F 293).

25

Para la realización del procedimiento de acuer

419202



do con el invento se disuelve el esteroide que sirve como sustancia de partida, en la primera etapa de la reacción, en un disolvente orgánico miscible con agua y se mezcla con 0,01 hasta 10, preferiblemente 0,1 hasta 0,5 partes en volumen de agua, referido a 1 parte en volumen del disolvente empleado. En calidad de disolvente miscible con agua entran en consideración sobre todo:

Alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol o dietilenglicol; éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano; así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetona.

La cantidad de agua más favorable en cada caso individual es determinada sobre todo por la capacidad de disolución del disolvente utilizado para el esteroide utilizado en cada caso, y puede ser determinada con facilidad mediante ensayos previos.

A continuación se añade a la mezcla de reacción un ácido tiocarboxílico, tal como ácido tioacético, ácido tiopropiónico, ácido tiobutírico o ácido tiovalérico en porciones de 1 a 30 moles, preferiblemente de 1,5 a 3,5 moles, por cada mol de esteroide empleado. La duración de la reacción es desde 1 minuto hasta 240 horas, preferiblemente de 1 a 48 horas, a temperaturas de - 70°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de

419202



reacción. Preferiblemente la temperatura de reacción se encuentra entre 0° y 40°C. También se puede reunir el ácido tiocarboxílico, el disolvente, el agua y el esteroide en otro orden de sucesión, y luego llevar a cabo la reacción.

5

El aislamiento de los productos del procedimiento de la primera etapa de reacción se efectúa o bien vertiendo sobre agua la mezcla de reacción, resultando los productos del procedimiento en una forma apta para ser separada por filtración, lo cual es muy ventajoso para la realización técnica, o bien sometiendo a extracción a éstos, después de verterlos en agua, de modo usual, con disolventes orgánicos inertes, tales como éteres, cloroformo, cloruro de metileno, benceno, tolueno o acetato de etilo, y luego aislando y eventualmente recristalizando de modo usual.

10

15

Los productos de reacción, que pueden obtenerse con rendimientos desde muy buenos hasta cuantitativos, pueden ser empleados sin recristalización ni tratamiento ulterior en la siguiente reacción de oxidación.

20

En la reacción arriba explicada es muy sorprendente el hecho de que los ácidos tiocarboxílicos reaccionen por adición sólo con el sistema de 3-ceto-4,6-dieno, con formación de los correspondientes com

25

419202



5 puestos γ -tioacéticos, sin que en este caso, tal como ocurre, según la experiencia, al trabajar con ácidos tiocarboxílicos sin adición de agua, el grupo alcohol-glicósido en el radical propionaldehído-ciclosemiacetal sea sustituido igualmente por el radical de ácido tiocarboxílico.

10 La oxidación, que ha de llevarse a cabo en la segunda etapa de la reacción, puede efectuarse en principio con todos los agentes oxidantes que pueden oxidar en solución ácida a aldehídos para formar ácidos o a ciclosemiacetales para formar lactonas. Agentes oxidantes especialmente apropiados son trióxido de cromo en solución ácida, especialmente en ácidos alcan-
15 carboxílicos inferiores, tales como los ácidos acético, propiónico o butírico en calidad de disolvente, o también ácido cromosulfúrico en los ácidos alcan-carboxílicos citados, pudiendo eventualmente añadirse también agua. No obstante, también pueden encontrar utilización
20 ácido cromosulfúrico o trióxido de cromo en acetona o dioxano o tetrahidrofurano, pudiendo añadirse también agua en este caso. En todos los casos, no obstante, puede encontrar utilización también una sal de ácido crómico tal como por ejemplo cromato de sodio, que es hecha reaccionar en solución ácida para formar el ácido crómico o trióxido de cromo.
25



419202

Otros agentes oxidantes, que pueden utilizar
se para la reacción, son por ejemplo ácido nítrico o
ácido nitroso u óxidos de nitrógeno, especialmente te
tróxido de dinitrógeno, además hipohalogenitos, espe-
cialmente HOBr, HOCl o N-bromo-succinimida o bien N-clo
ro-succinimida en solución ácida. Además, la oxidación
puede llevarse a cabo con solución ácida de permangana
to, especialmente solución de permanganato de potasio
en ácido sulfúrico, o también utilizando per-ácidos,
por ejemplo ácido per-acético, ácido per-benzoico, áci
do meta-cloroperbenzoico o ácido per-ftálico.

La oxidación se lleva a cabo en general en
disolventes orgánicos inertes, tales como ácido acéti
co glacial, anhídrido acético, acetona, dioxano, tetra
hidrofurano, dimetilsulfóxido o en hidrocarburos clo
rados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o te
tracloruro de carbono. Eventualmente la reacción puede
efectuarse también en presencia de agua. La adición de
agua es especialmente ventajosa cuando se utiliza áci
do nítrico, ácido nitroso o permanganatos, en calidad
de agente oxidante.

Las temperaturas de reacción oscilan en gene
ral entre -20° y $+80^{\circ}\text{C}$. Los tiempos de reacción, depen
diendo del agente oxidante y de la temperatura de reac
ción, se encuentran entre aproximadamente 1 minuto y



28
419202

48 horas.

El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa de acuerdo con métodos usuales, por ejemplo vertiendo sobre agua, extrayendo con un disolvente orgánico inerte y recristalizando el residuo obtenido en disolventes o mezclas de disolventes apropiados.

En una forma de realización especialmente ventajosa del procedimiento de acuerdo con el invento de esta segunda etapa de reacción, a una solución del β -(3-ceto-7 α -tioacil-17 β -hidroxi-4,6-androstadién-17 α -il)-propionaldehído-ciclosemiacetal-metilglicósido en ácido acético glacial se añade en el espacio de 2 a 5 horas, a temperaturas entre 0 y 50°C, una solución de 1,2 a 2 equivalentes molares de trióxido de cromo, referido al esteroide empleado, en ácido sulfúrico acuoso. Después de agitar durante 1 a 6 horas más a temperaturas entre 0° y 50°C se puede someter a tratamiento del modo usual arriba indicado. Para la separación de pequeñas cantidades de material de partida, que eventualmente todavía están presentes, o de subproductos e impurezas que eventualmente se han formado durante la reacción en pequeñas cantidades, se recristalizan los productos brutos obtenidos convenientemente en disolventes o mezclas de disolventes apropiados, tal como por

419202



ejemplo, de modo ventajoso, sucesivamente en metanol, eventualmente con adición de algo de acetona, y en iso propanol/diisopropiléter o isopropanol/dietiléter.

5 Los productos del procedimiento resultan con un grado de pureza tal que no es necesaria una purificación por cromatografía, cuya realización técnica lleva aparejado un gasto de trabajo considerable. En comparación con el procedimiento indicado en la solicitud de patente española Nº 417.147 para la preparación de
10 espirolactona según el procedimiento de acuerdo con el invento se obtiene el producto con un rendimiento desde doble hasta triple.

En comparación con el procedimiento conocido para la preparación de espirolactona (véase Ehrhart/
15 Ruschig "Arzneimittel", páginas 953 y 1000 (1968)), el presente procedimiento posee la ventaja de que para la preparación de ésta son necesarias menos etapas, se suprime el trabajar con el acetileno, que es difícil y peligroso de manipular, y además de ello se obtiene es
20 pironolactona con un rendimiento esencialmente mayor.

Los productos del procedimiento, sobre todo la espirolactona, se caracterizan por su efecto antialdosterónico.

Ejemplo 1

25 a) A una solución de 35,7 g de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-



419202

5 -4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-ciclosemiace-
 tal-metilglicósido en una mezcla de 142,5 ml de metanol
 y 35,7 ml de agua se agregan 17,7 ml de ácido tioacéti-
 co (una eventual disolución incompleta del esteroide no
 perjudica a la reacción, ya que durante el transcurso
 de dicha reacción se efectúa, con agitación, de modo
 gradual una disolución total de la sustancia). La mez-
 10 cla de reacción se agita durante 16 horas a 20°C y a
 continuación se vierte con agitación en 1 litro de agua,
 separándose un precipitado. Se neutraliza la fase acu-
 osa y se separa por filtración el precipitado, después
 de reposar durante algunas horas. El precipitado así
 obtenido es separado por filtración, lavado con agua y
 secado en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 40,2 g de β -(3-
 15 -ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-
 -propionaldehido-ciclosemiactal-metilglicósido como
 producto bruto amorfo, que es empleado en la reacción
 subsiguiente sin tratamiento adicional.

Punto de fusión 90°C (aparato de Tottoli)
 20 UV: (en metanol) : λ max = 238 m μ (ϵ = 19500); ya no
 existe ningún máximo a λ max. 280 m μ . (estructura de
 dienona).

IR (en KBr):
 Espectro de IR (en KBr, se indican sólo bandas carac-
 25 terísticas): 2940, 1670 - 1685, 1615, 1430, 1370, 1350,

419202



1325, 1265, 1235, 1200, 1125, 1095, 1035, 1005, 945,
860, 630 cm^{-1} .

CD (cromatografía en capa delgada): (revelado 2 veces
con acetato de etilo/ciclohexano 1:1; rociado con áci
do para-toluensulfónico etanólico al 20%; calentado du
rante 10 minutos a 100°C.).

R_f : ~0,55 (relativo).

b) A una solución de 5 g de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-
-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-ciclosemiace-
tal-metilglicósido en una mezcla de 20 ml de tetrahi-
drofurano y 5 ml de agua se agregan con agitación 2,5
ml de ácido tioacético. Se agita durante 18 horas a
20°C y se vierte a continuación la mezcla de reacción
en 400 ml de agua. Después de la neutralización con bi
carbonato de sodio se extrae con cloruro de metileno,
los extractos se lavan con agua, se secan y el disolven
te se separa por destilación en vacío. Se obtiene el
 β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -
-il)-propionaldehido-ciclosemiacetal-metilglicósido co
mo residuo (6,5 g), que es empleado en la reacción sub
siguiente sin tratamiento adicional.

Ejemplo 2

a) A una solución de 6 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-
-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-ci
closemiacetal-metilglicósido en 60 ml de ácido acéti

419202



co glacial se añade gota a gota en el espacio de 3 ho
ras a 40°C, con agitación, una solución de 1,95 g de
trióxido de romo en 14,3 ml de agua y 1,48 ml de áci
do sulfúrico concentrado. Después de agitar durante 2
5 horas a 40°C, la mezcla de reacción es incorporada en
800 ml de cloruro de metileno, el residuo de compuestos
de romo, que queda en el recipiente de reacción, es
digerido 3 veces, cada vez con 50 ml de cloruro de me-
tileno, y las fases en cloruro de metileno o extrac-
10 tos reunidos son lavados con agua (3 veces) y secados
en sulfato de sodio. A continuación se separa el cloru
ro de metileno por destilación en vacío a 40°C y el re
síduo amorfo obtenido se digiere con 20 ml de metanol,
cristalizando el producto de reacción. Después de ha-
15 ber separado por filtración, la espirolactona bruta
(4,39 g) obtenida es disuelta en 20 hasta 30 ml de ace
tona y es mezclada con alrededor de 1 g de carbón ani-
mal. Después de poner en ebullición durante corto tiem
po se separa por filtración sobre un filtro de capa clasifi
20 cador, el residuo de filtración se lava ulteriormente
varias veces con acetona, y los productos filtrados en
acetona reunidos son concentrados en vacío. El residuo
obtenido es recristalizado sucesivamente en metanol/ace
tona (alrededor de 12 ml por 4 ml) y en propanol-2/dii
25 sopropiléter. Después del secado se obtienen 2,85 g de



419202

γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propiónico (= espirolactona) de punto de fusión 200 hasta 201°C (aparato de punto de fusión de Tottoli).

5 $[\alpha]_D^{20} = -33,8^\circ$ (C = 0,5; en HCCl_3)

UV: $\lambda_{\text{max}} = 238 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 20300$) (en metanol)

CD: (revelado 2 veces con acetato de etilo/ciclohexano 1:1; rociado con ácido para-toluensulfónico etanólico al 20%; calentado durante 10 minutos a 100°C.)

10 $R_f = 0,3$ (relativo, ninguna otra mancha)

IR (en KBr): totalmente idéntico con espirolactona auténtica.

b) A una solución de 5 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehído-ciclosemiacetal-metilglicósido en 165 ml de acetona se añaden gota a gota a 0°C, con agitación, en el espacio de 20 minutos 7,8 ml de reactivo de Jones (preparación: a una solución de 13,36 g de trióxido de cromo en 30 ml de agua se añaden gota a gota a 0°C, 11,5 ml de ácido sulfúrico concentrado; a continuación se completa con agua a 20°C hasta 50 ml). Después de agitar durante 2½ horas a 0°C, la mezcla de reacción se incorpora en 400 ml de cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno se lava varias veces con agua, se seca y se separa por destilación en vacío. El residuo obtenido es tra

15

20

25



419202

tado ulteriormente del modo que se describe en 2a). Se obtienen 2,4 g de espirolactona con el mismo grado de pureza que se describe en 2a)

5 c) A una solución de 4,3 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-
-ciclosemiacetal-metilglicósido en 86,5 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota, con agitación, en el espacio de 1½ horas, a 40°C, una solución de
10 1,4 g de trióxido de cromo en 20 ml de ácido acético acuoso al 90%, evitándose una elevación de la temperatura por encima de 40°C. Se sigue luego agitando a 40°C durante 4½ horas más, después de lo cual se vierte en
15 1 litro de cloruro de metileno, y se somete a tratamiento y se trabaja ulteriormente del modo que se describe en 2a). Se obtienen 1,8 g de espirolactona con el mismo grado de pureza que se describe en 2a).

20 La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 5 de Octubre de 1972, bajo el N° P 22 48 835.3, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

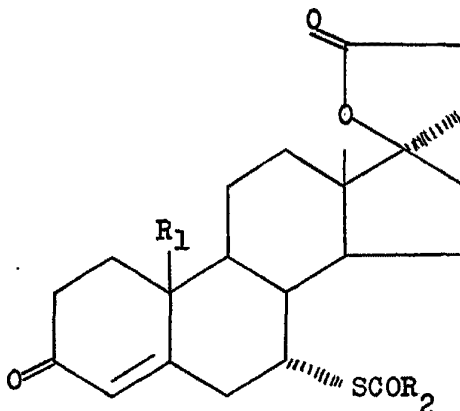
419202



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de γ -lactonas de ácidos β -(3-ceto-7 α -tioacil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propiónicos de la fórmula general I



(I)

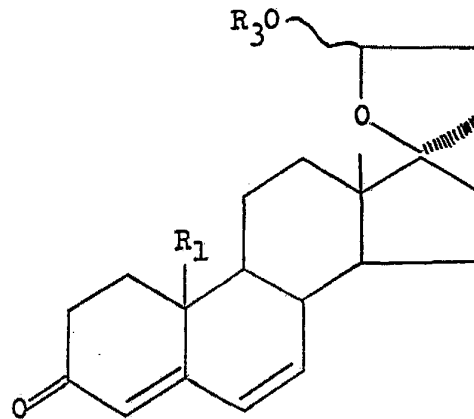
Res

419202



en la que R_1 significa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno y R_2 significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, caracterizado porque se hacen reaccionar β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-alcoholigli-
5 cósidos de la fórmula general II

10



(II)

15

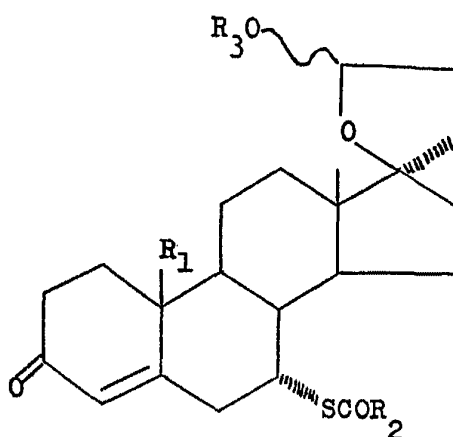
en la que R_1 posee los significados arriba indicados y R_3 significa un radical alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, con ácidos tiocarboxílicos con adición de
20 agua y de un disolvente orgánico miscible con agua, para formar los 3-(3'-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidroxi-4'-androstén-17' α -il)-propionaldehido-ciclosemiactal-alcoholiglicósidos de la fórmula general III

25

25-8-73



419202



(III)

15

en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, y los compuestos así obtenidos se oxidan en solución ácida con separación del radical alcohol-glicósido en el grupo ciclosemiacetal, para formar las correspondientes γ -lactonas de la fórmula general I.

20

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque en calidad de disolvente se utilizan alcoholes, preferiblemente metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol o dietilenglicol, éteres, preferiblemente tetrahidrofurano o dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetona.

25

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado porque se utilizan 0,01 a

25-8-73

419202



10 partes en volumen, preferiblemente 0,1 a 0,5 partes en volumen de agua, referido a 1 parte en volumen del disolvente orgánico empleado.

5 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque por cada mol de esteroide de la fórmula II se utilizan 1 a 30 moles, preferiblemente 1,5 a 3,5 moles, del ácido tiocarboxílico.

10 5ª.- Procedimiento para la preparación de γ -lactonas de ácidos β -(3-ceto-7 α -tioacil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propiónicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, -3 ENO, 1974
P.A. Alberto de Elizaburu
Por medio de *[Signature]*

20.12.73
MCM

[Signature]