

419634

15
1973

P.- 55.136

419634

Hoe 72/F 318

Int. Cl.: C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

F. O. 26-6-75

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de FARBWERKE HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT VORMALS
MEISTER LUCIUS & BRUNING

entidad alemana

establecida en Frankfurt/Main, República Federal Alemana

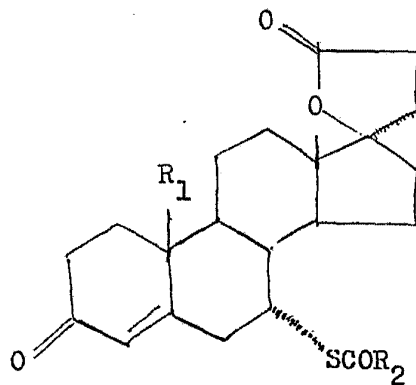
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE γ -LACTONAS DE
ACIDOS β -(3-CETO-7 α -TIOACIL-17 β -HIDROXI-4-ANDROS-
TEN-17 α -IL)-PROPIONICOS"
(Clase Internacional C07d)



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

5

10



(I)

15

en la que R₁ significa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno y R₂ significa un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, en el cual se hacen reaccionar β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-dialcoholacetales o -alcoholenacetales de la fórmula general II

20

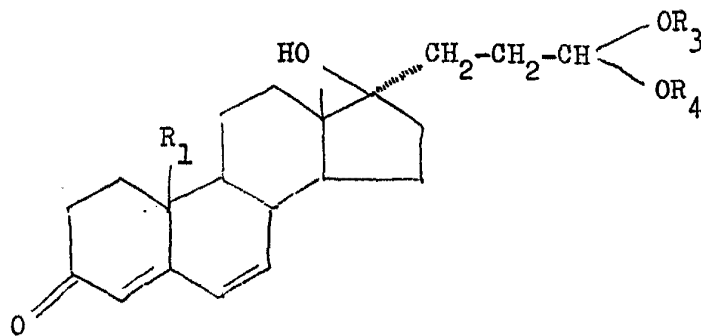
27.8.73
C.M.H.

419634

15



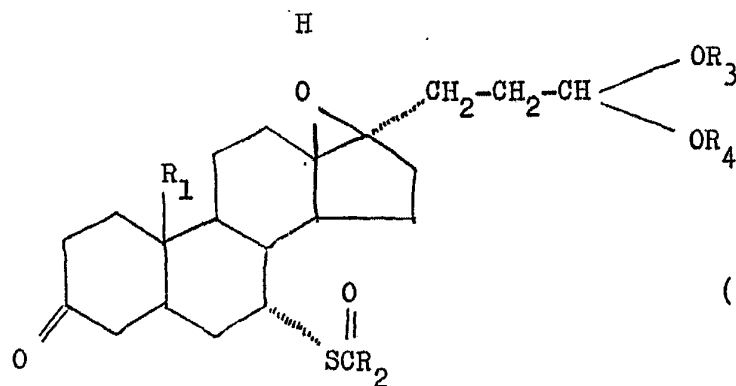
5



(II)

en la que R_1 posee los significados arriba indicados y R_3
 así como R_4 significan un radical alcoholo con 1 a 5 átomos
 de carbono, o R_3 y R_4 significan conjuntamente un radical
 alcoholeno con 2 a 5 átomos de carbono, con ácidos tiorcarbo
 xílicos añadiendo agua y un disolvente orgánico miscible con
 agua, para formar los β -(3'-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidro-
 xi-4'-androstén-17' α -il)-propionaldehído-dialcoholilacetales
 o -alcoholenacetales de la fórmula general III

20



(III)

25

27.8.73
C.M.H.

419634

15



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba indicados y éstos se oxidan luego en solución ácida para formar las correspondientes β -lactonas de la fórmula general I.

5 Resultó muy sorprendente el hecho de que pudieran hacerse reaccionar por adición selectivamente exclusivamente en posición 7α , según el procedimiento del invento, ácidos tiocarboxílicos con el sistema 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ de β -(3'-ceto-17' β -hidroxi-4,6-androstadien-17' α -il)propionaldehido-dialcoholacetales o -alcoholenacetales, ya que según la
10 experiencia hubiera tenido que contarse al mismo tiempo con la transesterificación de la agrupación de propionaldehido-acetal, que según es sabido es muy sensible frente a ácidos, para formar la agrupación 17' α -propionaldehido-ciclosemiacet-
15 tal-1-tioacilato más estable. La subsiguiente oxidación de los β -(3'-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidroxi-4'-androst-
-17' α -il)-propionaldehido-dialcoholacetales o -alcoholenacetales de la fórmula general II obtenidos según el invento, para formar espirolactonas, puede por lo tanto llevarse a
20 cabo en condiciones especialmente moderadas. Subproductos o impurezas difícilmente separables de los productos del procedimiento - tal como se forman en la correspondiente oxidación de β -(3-ceto-7' α -tioacil-17' β -hidroxi-4'-androst-
-17' α -il)-propionaldehido-ciclosemiacet-1-tioacilatos - re-
25 sultan en el presente caso sólo en cantidades secundarias y

27.8.73
C.M.H.

419634

15



pueden ser separados de modo total por sencillas operaciones, tales como por ejemplo recristalización.

En calidad de sustancias de partida para el procedimiento de acuerdo con el invento entran en consideración, por ejemplo, los siguientes 3-ceto-4,6-dicen-esteroides:

5

β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehído-dimetilacetal, -dietilacetal, -dipropilacetal, -dibutilacetal, -dipentilacetal, -etilenacetal, -propilenacetal, -butilenacetal, -pentilenacetal y -neopentilenacetal, así como los derivados 19-nor de estos compuestos.

10

Los grupos alcohol o los grupos alcoholeno pueden también estar ramificados. Por lo demás, a la estructura de los grupos alcoholeno o de los grupos alcohol corresponde sólo una importancia secundaria dado que éstos son separados en el transcurso del procedimiento. A causa de la más fácil accesibilidad es preferida la utilización del dimetilacetal y del etilenacetal.

15

Estas sustancias pueden ser preparadas del modo indicado en las solicitudes de patente españolas Nº 417.147 y Nº 419.203 así como según el procedimiento indicado en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.137.690.

20

Para la realización del procedimiento de acuerdo con el invento, en la primera etapa de reacción se disuelve el esteroide, que sirve como sustancia de partida, en un disolvente orgánico miscible con agua y se mezcla con 0,01 a

25

27.8.73
C.M.H.

419634

15



10, preferiblemente 0,1 a 0,5, partes en volumen de agua, referido a 1 parte en volumen del disolvente empleado. En calidad de disolventes miscibles con agua entran en consideración sobre todo:

5 alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, etilenglicol o dietilenglicol; éteres, tales como tetrahydrofurano o dioxano; así como dimetilsulfóxido, dimetilformamida o acetona.

10 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 en cada caso utilizado y puede ser determinada con facilidad mediante ensayos previos.

15 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 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 20 48 horas, a temperaturas desde -70°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción. Preferiblemente la temperatura de reacción se encuentra entre 0° y 40°C. También se puede reunir en otro orden de sucesión el ácido tiocarboxílico, el disolvente, el agua y el esteroide, y luego llevar 25 a cabo la reacción.

27.8.73
C.M.H.

419634

15



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 éstos a extracción, después de haberlos vertido 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 Los productos de reacción obtenidos de este modo con rendimientos desde muy buenos hasta cuantitativos pueden ser empleados en la siguiente reacción de oxidación sin recristalización ni tratamiento ulterior.

15 En la reacción arriba explicada es muy sorprendente el hecho de que los ácidos tiocarboxílicos reaccionen por adición selectivamente sólo con el sistema de 3-ceto-4,6-dieno con formación de los correspondientes compuestos 7-tioacílicos, sin que en tal caso, tal como ocurre, según la experiencia, cuando se trabaja con ácidos tiocarboxílicos sin adición de agua, el grupo propionaldehído-dialcohol-acetal o -alcoholenacetal se transesterifique para formar el grupo propionaldehído-ciclosemiactal-1-tioacilato.

20 La oxidación que se ha de llevar a cabo en la segunda etapa de reacción puede efectuarse en principio con

419634



5 todos los agentes oxidantes que pueden oxidar en solución
ácida a aldehidos para formar ácidos o a ciclosemiacetales
para formar lactonas. Agentes oxidantes especialmente apro-
piados son trióxido de cromo en solución ácida, especialmen-
te en ácidos alcancarboxílicos inferiores, tales como los
ácidos acético, propiónico o butírico en calidad de disol-
vente, o también ácido cromosulfúrico en los citados ácidos
alcancarboxílicos, pudiendo eventualmente añadirse también
10 agua. No obstante, pueden encontrar utilización también áci-
do cromosulfúrico o trióxido de cromo en acetona, dioxano o
tetrahidrofurano, pudiendo también en este caso añadirse
agua. En todos los casos, no obstante, puede encontrar uti-
lización también una sal de ácido crómico, tal como por ejem-
plo cromato de sodio, que es hecho reaccionar en solución
15 ácida para formar ácido crómico o trióxido de cromo.

Otros agentes oxidantes, que pueden utilizarse pa-
ra la reacción son, por ejemplo, ácido nítrico o ácido nitro-
so o bien óxidos de nitrógeno, especialmente tetróxido de
dinitrógeno, y además hipohalogenitos, especialmente HOBr,
20 HOCl o N-bromo-succinimida o bien N-cloro-succinimida en so-
lución ácida. Además la oxidación se puede llevar a cabo
con solución ácida de permanganato, especialmente solución
de permanganato de potasio en ácido sulfúrico, o también con
utilización de per-ácidos, por ejemplo ácido per-acético,
25 ácido per-benzoico, ácido meta-cloroperbenzoico, o ácido

27.8.73
C.M.H.

419634



per-ftálico.

5 La oxidación se lleva a cabo en general en disolventes orgánicos inertes, tales como ácido acético glacial, anhídrido acético, acetona, dioxano, tetrahidrofurano, dime
10 tilsulfóxido o en hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o tetracloruro de carbono. Eventualmente, la reacción puede efectuarse también en presencia de agua. La adición de agua es especialmente ventajosa cuando se utilizan ácido nítrico, ácido nitroso o permanganatos en
15 calidad de agentes oxidantes.

Las temperaturas de reacción oscilan en general entre -20°C y $+80^{\circ}\text{C}$. Los tiempos de reacción, dependiendo del agente oxidante y de la temperatura de reacción, se encuentran entre aproximadamente 1 minuto y 48 horas.

15 El aislamiento de los productos del procedimiento se efectúa según 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.

20 En una forma de realización especialmente ventajosa del procedimiento según el invento de esta segunda etapa de reacción, a una solución del β -(3-ceto-7 α -tioacil-17 β -
25 -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehído-etilénacetil 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
5 indicado. Para la separación de pequeñas cantidades de material de partida eventualmente todavía presentes o de sub-productos o impurezas que eventualmente resultan en pequeñas cantidades durante la reacción, se recristalizan los productos brutos obtenidos convenientemente en disolventes o
10 mezclas de disolventes apropiados, tal como, por ejemplo, de modo ventajoso sucesivamente en metanol, eventualmente con adición de algo de acetona, y en isopropanol/diisopropiléter o en isopropanol/dietiléter.

Los productos del procedimiento resultan con un
15 grado de pureza tal que no es necesaria una purificación por cromatografía, cuya realización técnica lleva aparejado un considerable gasto de trabajo.

En comparación con el procedimiento conocido para la preparación de espirolactona (véase Ehrhart/Ruschig
20 "Arzneimittel", páginas 953 y 1000 (1968)), el presente procedimiento posee la ventaja de que son necesarias menos etapas para la preparación de ésta, se suprime el trabajar con el acetileno, que es difícil y peligroso de manipular, y además se obtiene espirolactona con rendimiento esencialmente más elevado.
25

27.8.73
C.M.H.

419634



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

Ejemplo 1

5 a) A una solución de 3,5 g de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-
-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-dimetilacetal en una
mezcla de 14,3 ml de metanol y 3,6 ml de agua se agregan 1,8
ml de ácido tioacético (una eventual disolución incompleta
10 del esteroide no perjudica a la reacción, ya que durante el
transcurso de dicha reacción, con agitación, se efectúa de
modo gradual una disolución total de la sustancia). Se agi-
ta la mezcla de reacción durante 16 horas a 20°C y a conti-
nuación se la vierte con agitación en 200 ml de agua, sepa-
rándose un precipitado después de algún tiempo. Se neutrali
15 za la fase acuosa y se separa por filtración el precipita-
do. El precipitado así obtenido es lavado con agua y secado
en vacío sobre P₂O₅. Se obtienen 2,8 g de β -(3-ceto-7 α -
-tioacetil-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehi-
do-dimetilacetal en forma de producto bruto amorfo, que es
20 empleado en la reacción sucesiva sin tratamiento adicional.
UV: (en metanol): $\lambda_{max} = 238 \text{ m}\mu$ (E = 18300); ya no exis-
te ningún máximo a $\lambda_{max. 280 \text{ m}\mu}$ (estructura de dienona).
IR (en KBr): Espectro de IR (en KBr, sólo se indican bandas
características): 3440 (ancha), 1660 - 1670, 1430, 1370, 1350,
25 1325, 1090, 1060, 1000, 950 cm⁻¹.

419634



Ejemplo 2

A una solución de 9,5 g de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal en una mezcla de 55 ml de tetrahidrofurano y 13,5 ml de agua se añaden con agitación 7,3 ml de ácido tioacético. Se agita durante 18 horas a 20°C y a continuación se vierte la mezcla de reacción en 400 ml de agua. Después de neutralizar con carbonato de sodio se extrae con cloruro de metileno, los extractos se lavan con agua, se secan y el disolvente se separa por destilación en vacío. Se obtiene el β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal en forma de aceite de color amarillo (9,6 g), que es empleado en la reacción sucesiva sin tratamiento adicional.

UV: (en metanol) : λ max. = 238 m μ (E = 18100); ya no existe ningún máximo a λ max. 280 m μ .

IR (en KBr): 3420, 1675, 1615, 1430, 1375, 1350, 1325, 1125 (meseta), 1105, 1040, 1000, 950 cm⁻¹ (sólo se indican bandas características).

Ejemplo 3

a) A una solución de 3,5 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal en 35 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota en el espacio de 3 horas a 40°C, con agitación, una solución de 1,0 g de trióxido de cromo en 7,1 ml de agua y 0,75 ml de

419634



ácido sulfúrico concentrado. Después de agitar durante 2 ho
ras a 40°C se incorpora la mezcla de reacción en 800 ml de
cloruro de metileno, el residuo de compuestos de cromo que
queda en el recipiente de reacción se digiere 3 veces, cada
5 vez con 50 ml de cloruro de metileno, y las fases en cloruro
de metileno o extractos reunidos se lavan con agua (tres ve
ces) y se seca con sulfato de sodio. A continuación se sepa
ra el cloruro de metileno por destilación a presión reduci
da a 40°C, y se digiere el residuo obtenido con diisopropil
10 éter, cristalizando el producto de reacción. Después de se
parar por filtración, la espirolactona bruta obtenida
(2,1 g) es disuelta en 20 ml de acetona y mezclada con apro
ximadamente 0,5 g de carbón animal. Después de poner en ebu
llición durante corto tiempo se separa por filtración sobre
15 un filtro de capas clarificador, se lava ulteriormente el
residuo de filtración varias veces con acetona y los produc
tos filtrados en acetona reunidos se concentran en vacío.
El residuo obtenido es recristalizado sucesivamente en meta
nol/acetona (4 ml/1 ml; recristalizado 2 veces) y en propa
20 nol-2/diisopropiléter. Después del secado se obtienen 1,2 g
de γ -lactona de ácido β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -hidro
xi-4-androsten-17 α -il)-propiónico (= espirolactona) de
punto de fusión 200-201°C. (aparato para punto de fusión de
Tottoli).
25 $[\alpha]_D^{200} = -33,9^\circ$ (C = 0,5: en CCl_3)

27.8.73
C.M.H.

419634 15 OCT 1973



UV: λ max = 238 m μ (E = 20700) (en metanol)

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

5 R_T: 0,3 (relativo, ninguna mancha adicional)

IR (en KBr): totalmente idéntico con espirolactona auténti-
ca.

10 b). A una solución de 2,5 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -
-hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-dimetilacetal
en 83 ml de acetona se añaden gota a gota a 0°C, con agita-
ción, en el espacio de 20 minutos, 3,9 ml de reactivo de Jo-
nes (preparación: a una solución de 13,36 g de trióxido de
15 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 a 0°C duran-
te 2 $\frac{1}{2}$ horas la mezcla de reacción es incorporada en 200 ml
de cloruro de metileno. La fase en cloruro de metileno se la
va varias veces con agua, se seca y se separa por destila-
ción en vacío. El residuo obtenido es tratado ulteriormente
20 tal como se describe en a). Se obtienen 1,0 g de espirolac-
tona con el mismo grado de pureza que se describe en a).

25 c) A una solución de 2,1 g de β -(3-ceto-7 α -tioacetil-17 β -
-hidroxi-androstén-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal en
43,2 ml de ácido acético glacial se añade gota a gota, con
agitación, en el espacio de 1 $\frac{1}{2}$ horas a 40°C una solución de

27.8.73
C.M.H.

419634



0,7 g de trióxido de cromo en 10 ml de ácido acético acuoso al 90%, evitándose una elevación de la temperatura por encima de 40°C. Luego se agita durante $4\frac{1}{2}$ horas más a 40°C, después de lo cual se vierte en 0,5 litros de cloruro de metileno y se somete a tratamiento y se trabaja ulteriormente tal como se describe en b). Se obtienen 0,8 g de espironolactona con el mismo grado de pureza que se describe en a).

Preparación de las sustancias de partida

10 β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-dimetilacetal. El compuesto es susceptible de obtenerse por deshidrogenación de β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4-androstén-17 α -il)-propionaldehido-dimetilacetal con cloranilo de acuerdo con el procedimiento indicado en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.137.690, Ejemplo 3, A.

15 El preparado obtenido de acuerdo con esta prescripción, fuertemente impurificado con cloranilo y 2,3,5,6-tetracloro-hidroquinona, es purificado adicionalmente del siguiente modo:

20 El aceite obtenido es disuelto en acetona y cromatografiado sobre 400 partes de Al_2O_3 , Woelm, básico, etapa de actividad II, con aproximadamente 2000 partes de acetona. El aceite de color pardo claro obtenido después de separarse por destilación constituye el material de partida deseado y puede ser empleado sin tratamiento ulterior.

25 β -(3-ceto-17 β -hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propional-

419634

15



dehido-etilenacetal (análogamente al procedimiento indicado en la memoria de patente de los Estados Unidos 3.137.690).

Una mezcla de 15 g de β -(3-ceto-17 β)-hidroxi-4-androsten-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal, que puede obtenerse de acuerdo con la solicitud de patente española Nº 419.203 Ejemplo 1, y 27 g de cloranilo en 1020 ml de ter.-butanol, es calentada a reflujo con agitación durante 3 horas en atmósfera de nitrógeno. A continuación se deja enfriar, se separa por filtración del precipitado y se concentra en vacío. El aceite coloreado de oscuro obtenido es disuelto en acetona absoluta hirviendo y es cromatografiado con 2 litros de acetona absoluta sobre 400 g de Al₂O₃, Woelm, básico, etapa de actividad II. Después de separar la acetona por destilación en vacío se obtiene el compuesto en forma de aceite de color pardo claro.

Rendimiento: 12,7 g de β -(3-ceto-17 β)-hidroxi-4,6-androstadien-17 α -il)-propionaldehido-etilenacetal.

UV (en metanol): λ max = 283 m μ ; E = 19100; ya no existe ningún máximo en el margen de 240 m μ .

Bandas de IR (en KBr; sólo se indican bandas características): 3420, 3020, 1660, 1615, 1580, 1100, varias bandas nítidas entre 1055 y 1000, 880 cm⁻¹.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el 20 de Octubre de 1972, bajo el Nº P 22 51 476.7, se acoge a los beneficios

27.8.73
C.M.H.

419634⁷⁵



del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

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:

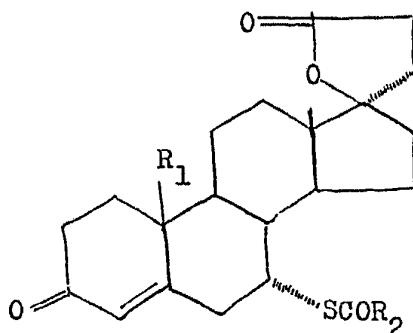
15

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

MG
27.8.73
C.M.H.

419634

15



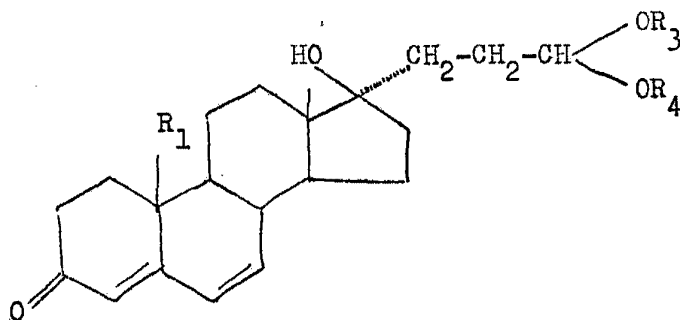
(I)

5

en la que R_1 significa un grupo metilo o un átomo de hidrógeno y R_2 significa un radical alcohilo 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-dialcoholacetales o -alcoholenacetales de la fórmula general II

10

15



(II)

20

en la que R_1 posee los significados arriba citados y R_3 así como R_4 significan un radical alcohilo con 1 a 5 átomos de carbono, o R_3 y R_4 significan conjuntamente un radical al-

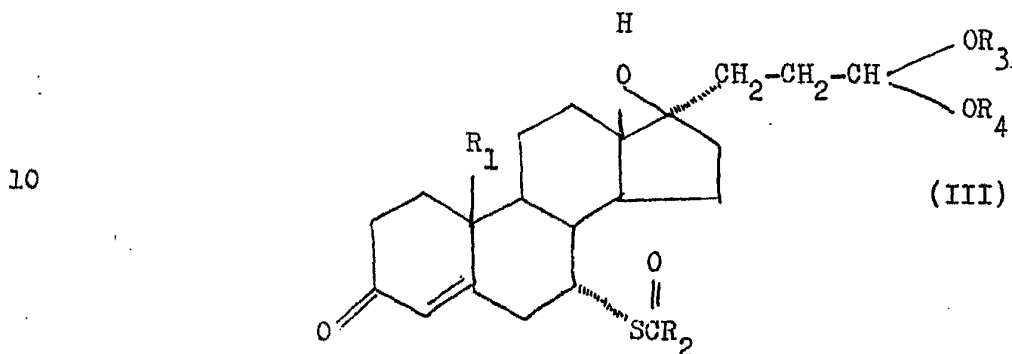
25

27.8.73
C.M.H.

419634



5 cohileno con 2 a 5 átomos de carbono, con ácidos tiocarboxí-
licos con adición de agua y de un disolvente orgánico misci-
ble con agua para formar los β -(3'-ceto-7' α -tioacil-17 β -
-hidroxi-4'-androsteno-17' α -il)-propionaldehído-dialcoholi-
cetales o -alcoholenacetales de la fórmula general III



15 en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 tienen los significados arriba in-
dicados, y luego se oxida a éstos en solución ácida para for-
mar las correspondientes γ -lactonas de la fórmula general
I.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, ca-
racterizado porque en calidad de disolvente se utilizan al-
coholes, preferiblemente metanol, etanol, propanol, butanol,
etilenglicol o dietilenglicol, éteres, preferiblemente tetrahi-
drofurano o dioxano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida o
acetona.

25 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª

ME

27.8.73
C.M.H.

419634



y 2ª, caracterizado porque se utilizan 0,01 a 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 general 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.

15

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

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

Madrid,

P.A.

-4 ENE 1974

Oscar de Elzaburu
Por Poder

20

20.12.73
MCM