

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	AI
		21	483.377		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			14-8-79.		

PATENTE DE INVENCION

Concedido al Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		33384/78	15 de Agosto de 1.978.		INGLATERRA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07J 5/00 // A61K 31/57		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR GAMMA-LACTONAS DE ESTEROIDES.

71	SOLICITANTE (S)
	GIST-BROCADES N.V.,

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Wateringseweg 1, P.O. Box 1, 2600 MA Delft, Holanda.

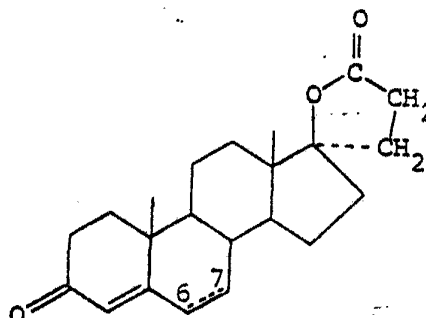
72	INVENTOR (ES)
	Peter Max Smid, Pieter Vellekoop y MARK, Arthur Friedrich.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

Esta invención se relaciona con un nuevo procedimiento para la preparación de valiosos intermediarios en la síntesis de espironolactona.

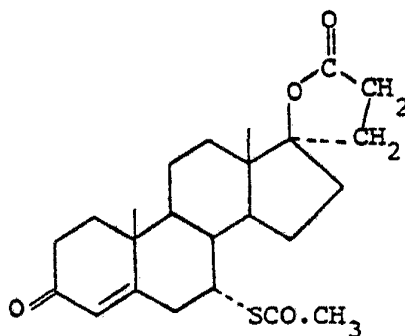
Más particularmente, la invención se relaciona con un procedimiento para preparar gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico y gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico, de fórmula:



I

10 en la que la línea de trazos entre las posiciones 6 y 7 indica el doble enlace adicional del último compuesto.

El Δ^6 -derivado de fórmula I puede hacerse reaccionar fácilmente, de forma conocida per se, con ácido tioacético (por ejemplo, de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente británica No. 889.310) para obtener espironolactona de fórmula:



II

que es un compuesto terapéuticamente activo disponible en el comercio que tiene excelentes propiedades diuréticas y anti-hipertensivas.

5 Con anterioridad, la síntesis de gamma-lactonas de esteroides, tales como los compuestos representados por la fórmula I, a partir de materiales fácilmente disponibles, por ejemplo dehidroepiandrosterona (abreviado a continuación como DHA) o androst-4-eno-3,17-diona (abreviado a continuación como AD), era un proceso bastante complicado, particularmente ya que
10 se requerían varias etapas de reacción para la formación del anillo gamma-lactona, véase por ejemplo la Patente USA No. 2.705.712. Esta referencia describe un proceso que parte de, por ejemplo, DHA la cual se hace reaccionar con etino para dar el derivado 17alfa-17beta-etino, el cual, después de reacción
15 con un compuesto de Grignard para formar el correspondiente derivado de Grignard, seguido por adición de dióxido de carbono, se convierte en el correspondiente compuesto 17alfa-hidroxi-17beta-(ácido 3-propinóico) el cual, después de la hidrogenación catalítica y acidificación, se convierte en la gamma-lactona de 17alfa-hidroxi-17beta-(ácido 3-propenóico la cual, a su
20 vez, se hidrogena catalíticamente a la gamma-lactona de 17alfa-hidroxi-17beta-(ácido 3-propanóico). En este compuesto, el grupo 3-hidroxi debe oxidarse todavía más para obtener el 3-oxo- $\Delta^{4,6}$ -dieno. De este modo, para formar el anillo gamma-lactona están implicadas varias etapas.
25

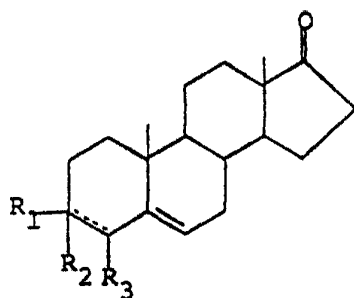
Según otro proceso, de acuerdo con las solicitudes de patente alemanas Nos. 2.404.946 y 2.404.947, se convierte 3-hidroxi-17-oxo-androsta-3,5-dieno, que tiene el grupo 3-hidroxi protegido, en el derivado 2',3'alfa-oxirano-2'-espiro-
30 17-androst-4-en-3-ona el cual se trata con un malonato de di-

alquilo en presencia de una base, para formar una gamma-lactona de 17alfa-hidroxi-17beta-(ácido alcoxycarbonilpropanóico). Después de la descarboxilación se obtiene el anillo gamma-lactona deseado. Este proceso implica también varias etapas para la
5 formación del anillo gamma-lactona.

Otro ejemplo de un procedimiento para formar espirolactona se describe en la Patente USA No. 4.057.542, según la cual el grupo 3-hidroxi de un derivado 17beta-hidroxi-17alfa-etino (véase Patente USA No. 2.705.712 indicada anteriormente) se protege y el compuesto se trata con un éter de alquil-
10 (inferior)vinilo para formar el compuesto 17beta-(1-alcoxi inferior-1-etoxi)-17alfa-etinilo, el cual se trata con alquil-litio o un compuesto de Grignard y dióxido de carbono, para formar 17beta-(1-alcoxi inferior-1-etoxi)-17 α -(ácido 3-propinóico)
15 el cual se convierte en 17beta-hidroxi-17alfa-(ácido 3-propinóico) el cual, después de la hidrogenación catalítica y acidificación, se convierte en la gamma-lactona de 17beta-hidroxi-17alfa-(ácido 3-propanóico). Aquí, de nuevo están implicadas varias etapas para la formación del anillo gamma-lactona. Las referencias citadas anteriormente solamente muestran una parte
20 de todas las vías conocidas para llegar a gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico y gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico, las cuales implican siempre varias etapas.
25

Se ha encontrado ahora que dicho anillo gamma-lactona puede formarse sobre ciertas androstenonas, según una sola etapa de reacción y en un buen rendimiento, a partir de derivados fácilmente disponibles de DHA o AD, e incluso a partir
30 de DHA mismo.

El nuevo procedimiento de la invención para la preparación de las gamma-lactonas de esteroides de fórmula I, comprende reaccionar un derivado de androst-5-eno-17-ona de fórmula general:



III

en la que:

(i) R₁ representa un grupo -OR₄ en donde R₄ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxi alquilo o un grupo -CH-R₅, en donde R₅ representa un átomo de hidrógeno o un

grupo alquilo y R₆ representa un grupo alquilo, o R₅ y R₆ junto con los átomos de carbono y oxígeno a los cuales están unidos representan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno; o

(ii) R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo -OR₄, en donde R₄ representa un grupo alquilo o R₁ y R₂ representan conjuntamente un grupo alquilendioxi que tiene dos o tres átomos de carbono en la mitad alquilenos, y R₃ representa un átomo de hidrógeno; o

(iii) R₁ representa un grupo -OR₄, o un grupo -N $\begin{matrix} \diagup R_7 \\ \diagdown R_8 \end{matrix}$ en

donde R₇ y R₈ son iguales o diferentes y representan cada uno

4-eno-21-carboxílico ó gamma-lactona de ácido 3-oxo-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico de fórmula I.

5 Por el término "alquilo" tal y como se utiliza en esta memoria, se quiere dar a entender grupos alquilo de cadena recta o ramificada conteniendo hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo adecuados son metilo, etilo, propilo y butilo. Por el término "métodos conocidos per se" se quiere dar a entender métodos hasta el presente utilizados o descritos en la literatura.

10 Materiales de partida particularmente adecuados de fórmula general III son 3-metoxi- ó 3-etoxi-androsta-3,5-dien-17-ona, 3beta-(2'-tetrahidropirani-oxi)-androst-5-en-17-ona, 3,3-etilendioxi-androst-5-en-17-ona y 3-(1'-pirrolidinil)-androsta-3,5-dien-17-ona.

15 Compuesto de organofósforo particularmente adecuados de fórmula general IV son bis-dimetil- y bis-dietil-amida de fosfato de alilo, dimetilfosfato de alilo y dietilfosfato de alilo.

20 La reacción entre los derivados de androstenona de fórmula general III y los compuestos de organofósforo de fórmula general IV se efectua en un medio orgánico; disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres tales como tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano y dioxano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, naftaleno; e hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano y ciclohexano; aminas terciarias tales como trietilamina, y mezclas de los anteriores.

25 Durante la reacción la temperatura se mantiene preferiblemente entre -70 y 0°C.

30 Bases fuertes adecuadas, necesariamente presen-

tes en la mezcla de reacción son, por ejemplo, compuestos de alquil- ó fenil-litio; ejemplos de bases adecuadas son n-butil-litio t-butil-litio, metil-litio y fenil-litio. Preferiblemente se emplea n-butillitio.

5 El compuesto de organo-fosforo de fórmula general IV se activa por medio de la base fuerte en el medio de reacción y la forma activada reacciona entonces in situ con el derivado de androstenona de fórmula general III. La activación de dichos compuestos de organo-fosforo por medio de bases
10 fuertes ha sido descrita por G. Sturz, C.R. Acad. Sc. Paris, t. 277 (1973) 395, describiendo también la formación de gamma-lactonas a partir del compuesto de fósforo y un aldehído, la-
teron ejemplificado para otros aldehídos y para cetonas en G. Sturtz et al, Tetrahedron Letters 1 (1976) 47-50.

15 Las gamma-lactonas de fórmula general V pueden convertirse por métodos conocidos per se en los correspondientes derivados 3-ceto- Δ^4 y 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ de fórmula I.

Las gamma-lactonas de fórmula general V en donde R_1 representa un grupo $-OR_4'$ (en donde R_4' se define como
20 anteriormente) y R_2 y R_3 representan conjuntamente un enlace adicional en la posición III-IV, o en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo $-OR_4'$ (en
donde R_4' se define como anteriormente, o R_1 y R_2 representan
conjuntamente un grupo alquilidendioxi y R_3 representa un
25 átomo de hidrógeno, pueden convertirse mediante simple hidrólisis en el derivado 3-ceto- Δ^4 de fórmula I.

El compuesto 3-ceto- Δ^4 así obtenido puede convertirse en el correspondiente derivado 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ de fórmula I mediante calentamiento con cloranilo en un disolvente orgánico adecuado tal como t-butanol o xileno.

Alternativamente, las gamma-lactonas de fórmula general V, en donde R_1 representa un grupo $-OR_4'$ (en donde R_4' se define como anteriormente) y R_2 y R_3 representan conjuntamente un doble enlace adicional en la posición 3-4, pueden convertirse directamente en el compuesto 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ de fórmula I. Esta conversión con la cual la hidrólisis e introducción de un doble enlace entre las posiciones 6-7 se combinan en una sola etapa de reacción, puede efectuarse de forma conocida per se mediante reacción de dicha gamma-lactona de fórmula V a temperatura ambiente con 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (DDQ) o con cloranilo en, por ejemplo, una mezcla de acetona y agua (95/5 v/v).

Puesto que las citadas gamma-lactonas pueden convertirse muy convenientemente por medio de DDQ o cloranilo directamente en el compuesto 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ (el cual es, como ya se ha explicado anteriormente, un valioso intermediario en el proceso de preparación de espirolactona), los correspondientes éteres 3-enólicos de AD (es decir los compuestos de fórmula III en donde R_1 , R_2 y R_3 se definen como en el párrafo anterior) son particularmente preferidos como materiales de partida en el proceso de la invención.

Por otro lado, cuando se emplean otros materiales de partida, la conversión de las gamma-lactonas resultantes de fórmula general V en el derivado 3-ceto- $\Delta^{4,6}$ necesita siempre al menos una etapa de reacción adicional (es decir, oxidación y/o introducción del doble enlace en la posición 6-7) una vez realizada la hidrólisis real.

Tras la hidrólisis de una gamma-lactona de fórmula general V en donde R_1 representa un grupo $-CH-R_5$ (en $\begin{matrix} | \\ OR_6 \end{matrix}$)

5 donde R_5 y R_6 se definen como anteriormente) y R_2 y R_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno, en la forma anteriormente descrita, se obtiene la correspondiente gamma-lactona de fórmula V en donde R_1 representa un grupo hidroxilo, es decir gamma-lactona de ácido 3beta,17beta-dihidroxilo-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico.

10 El mismo compuesto se obtiene directamente cuando el proceso de la invención se efectúa con la androsterona de fórmula general III en donde R_1 representa un grupo hidroxilo y R_2 y R_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno, es decir con dehidroepiandrosterona (DHA) misma.

15 La gamma-lactona de ácido 3beta,17beta-dihidroxilo-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico así obtenida puede convertirse en el correspondiente derivado 3-ceto- Δ^4 de fórmula I por medio de una oxidación de Oppenauer. Esta reacción puede efectuarse por medio de un intercambio de hidrógeno catalizado con aluminio (por ejemplo, por medio de triisopropilato de aluminio) entre la función alcohólica y un compuesto carbonílico de aceptación, tal como ciclohexanona o N-metilpiperidona, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tolueno, con calentamiento de la mezcla de reacción.

20 Las gamma-lactonas de fórmula general V en donde R_1 representa un grupo $-N \begin{matrix} \swarrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ (en donde R_7 y R_8 se definen como anteriormente) pueden convertirse en el compuesto 3-ceto- Δ^4 de fórmula I por calentamiento de la gamma-lactona en una mezcla de ácido acético/acetato sódico o una solución de etanol al 96 %.

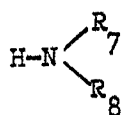
Los materiales de partida de fórmula general III pueden obtenerse fácilmente de manera conocida per se y

5 en rendimientos muy buenos a partir de androst-4-eno-3,17-diona (AD) o de dehidroepiandrosterona (DHA). La AD es en la actualidad facilmente disponible en grandes cantidades a partir de la degradación fermentativa de cadena lateral de varios esteroides. La DHA puede obtenerse por procesos similares pero todavía se prepara facilmente a escala muy grande mediante conversión química de diosgenina, cuyo producto se obtiene a partir de raíces de variedades de Dioscorea.

10 Los materiales de partida de fórmula general III, en donde R_1 representa un grupo $-OR_4'$ (en donde R_4' se define como anteriormente) y R_2 y R_3 representan conjuntamente un doble enlace adicional entre las posiciones 3-4, pueden prepararse a partir de AD por reacción catalizada con ácido con ortoformatos de fórmula general $CH(OR_4')$ ₃, en
15 donde R_4' se define como anteriormente, a temperatura ambiente.

20 Los materiales de partida de fórmula general III, en donde R_1 representa un grupo $-OR_4$ (en donde R_4 representa un grupo alquilo) y R_2 y R_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno, pueden obtenerse por reacción de DHA con el correspondiente haluro de alquilo en presencia de una base.

25 Los materiales de partida de fórmula general III en donde R_1 representa un grupo $-N \begin{matrix} \nearrow R_7 \\ \searrow R_8 \end{matrix}$ (en donde R_7 y R_8 se definen como anteriormente) y R_2 y R_3 representan conjuntamente un enlace adicional entre las posiciones 3-4, pueden prepararse a partir de AD y de la correspondiente amina



(con o sin catalizador) por separación azeotrópica de agua.

El compuesto de fórmula general III en donde R_1 representa el grupo 1-pirrolidinilo y R_2 y R_3 representan conjuntamente un enlace adicional entre las posiciones 3-4, puede prepararse también muy convenientemente por adición de pirrolidina a una solución caliente de AD en metanol, seguido por inmediato enfriamiento.

Los materiales de partida de fórmula general III en donde R_1 y R_2 representan cada uno un grupo $-OR_4'$ (en donde R_4' se define como anteriormente) o R_1 y R_2 representan conjuntamente un grupo alquilendioxi y R_3 representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse a partir de AD protegiendo primeramente el grupo 17-ceto, por ejemplo, por medio de la conversión de AD en la correspondiente 17-cianohidrina. Esta cianohidrina se hace reaccionar entonces con el alcohol deseado, tal como etanol o etilenglicol, en presencia de un catalizador ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico. El grupo protector se separa entonces de nuevo por calentamiento del compuesto así obtenido en presencia de una base tal como piridina.

Los materiales de partida de fórmula general III, en donde R_1 representa un grupo $\begin{array}{c} -CH-R_5 \\ | \\ OR_6 \end{array}$ (en donde R_5 representa un grupo alquilo y R_6 se define como anteriormente, o R_5 y R_6 representan conjuntamente un grupo alquilo que forma parte de un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros) y R_2 y R_3 representan cada uno un átomo de hidrógeno, pueden prepararse por calentamiento de DHA bajo catálisis ácida con un éter enólico de fórmula $\begin{array}{c} CH=CH-R_5' \\ | \\ OR_6 \end{array}$, en donde R_5' representa un átomo de hidrógeno es decir en el caso cuando R_5 es un grupo metilo o un grupo alquilo que tiene un átomo de carbono menos de R_5 .

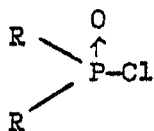
y R₆ se define como anteriormente, o bien R₅' y R₆ junto con los átomos de carbono y oxígeno a los cuales están unidos, representan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros.

5 Los materiales de partida de fórmula general III, en donde R₁ representa un grupo $\begin{array}{c} -CH-R_5 \\ | \\ OR_6 \end{array}$ (en donde R₅ y R₆

se definen como anteriormente) y R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno, pueden prepararse de forma similar por reacción de DHA con un acetal de fórmula $\begin{array}{c} R_6O-CH-R_5 \\ | \\ OR_6 \end{array}$, en donde

R₅ y R₆ se definen como anteriormente.

10 Los compuestos de organofósforo de fórmula general IV pueden prepararse de forma conocida per se por reacción de un correspondiente fosforocloridato de fórmula general:

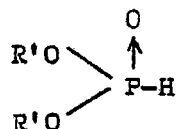


VI

15 en la que R se define como anteriormente, con alcohol alílico en presencia de una base, tal como piridina, o con un prop-2-en-1-olato de metal alcalino, por ejemplo prop-2-en-1-olato de sodio, a temperaturas por debajo de 50°C.

20 Los fosforocloridatos de fórmula general VI pueden prepararse por reacción de un alcohol R'OH (en donde R' se define como anteriormente, o una amina HN(R'')₂ en donde R'' se define como anteriormente, con POCl₃, a temperaturas inferiores a 0°C, o por reacción de un compuesto de fórmula general:

25



VII

en la que R' se define como anteriormente, con tetraclorometano, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

EJEMPLO 1

(a) Bajo una corriente constante de gas nitrógeno seco, se añade gota a gota y con agitación una solución de 334 mg (1,7 mmoles) de dietilfosfato de alilo en 2,5 ml de tetrahidrofurano, a una solución de 2,5 ml de una solución 1,3M de n-butil-litio en hexano (3,25 mmoles) a una temperatura comprendida entre -45 y -50°C. Después de 1 hora, se añade una solución de 155 mg (0,51 mmoles) de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 1 ml de tetrahidrofurano. Después de otros 40 minutos se añade agua, se retira el baño de enfriamiento y la capa orgánica se lava con metilisobutilcetona y algo más de agua. La capa acuosa se separa y la capa orgánica se lava con agua y se evapora in vacuo. Después de la cristalización del residuo en heptano, se obtienen 150 mg (rendimiento 83 %) de gamma-lactona de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico cristalina, p.f. 226-232°C (descomposición).

IR (CHCl₃): 1765, 1655, 1630, 1170 cm⁻¹.

(b) En el espacio de 2 minutos, se añade una solución de 4,45 g (19,6 mmoles) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-benzoquinona (abreviada a continuación como DDQ) en 50 ml de una mezcla de acetona y agua (95/5 v/v), a una suspensión agitada de 6,34 g (17,8 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3-metoxi-17beta-

5 hidroxí-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico (preparada según el procedimiento descrito en el apartado (a) anterior) en 150 ml de la misma mezcla de acetona y agua. Después de agitar durante otros 30 minutos, la mezcla de reacción se concentra. Se añade tolueno al residuo y se filtra algo de material insoluble. La capa acuosa se separa y el tolueno se retira in vacuo. El residuo se cristaliza en metanol. Después de lavar y secar, se obtienen 2,76 g (rendimiento 46 %) de gamma-lactona blanca cristalina de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico, p.f. 163,5-165°C. IR (CHCl₃): 1760, 1650, 1620, 1590, 1180, 1020 cm⁻¹.

EJEMPLO 2

15 Se refluxe durante 30 minutos una suspensión de 10 g de gamma-lactona de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico (preparada según el procedimiento descrito en el ejemplo 1(a) anterior) en 100 ml de una mezcla de acetona y agua (95/5 v/v) y 7 g de cloranilo. La mezcla de reacción se enfría y la acetona se retira in vacuo. El residuo se disuelve en 200 ml de tolueno y la solución se lava dos veces con 50 ml de una solución de hidróxido sódico 1N en agua y tres veces con 100 ml de agua. El disolvente orgánico se retira in vacuo. El residuo obtenido (10,4 g) se cristaliza en acetato de etilo. Se obtienen 6,3 g (rendimiento 66%) de gamma-lactona cristalina practicamente blanca y ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico p.f. 163-164°C.

20 La concentración de los licores madre se traduce en otros 1,5 g (rendimiento 16 %) del mismo producto.

EJEMPLO 3

30 Una solución de 1 g (5,2 mmoles) de bis-dimetil-

amida de fosfato de alilo en 6 ml de tetrahidrofurano se añade lentamente a -50°C a una mezcla de 8 ml de una solución 1,3 M de n-butil-litio en hexano (10,4 mmoles) y 5 ml de tetrahidrofurano seco bajo una corriente constante de gas nitrógeno seco.

5 La mezcla se agita durante 90 minutos, se enfría entonces a -70°C y se añade una solución de 1,3 g (4,1 mmoles) de 3-etoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en 8 ml de tetrahidrofurano seco. La agitación se continua durante 90 minutos a -70°C y se añaden luego 0,5 ml de agua en 1 ml de tetrahidrofurano y se interrumpe el enfriamiento. La temperatura se deja subir a 20°C y se añade luego metilisobutilcetona y agua. La capa orgánica se separa y se lava dos veces con agua; la capa acuosa restante se lava con metilisobutilcetona y las capas orgánicas combinadas se concentran después de la adición de una gota de piridina.

10 Se obtienen 1,12 g de un sólido blanco.

Este producto se disuelve en una mezcla de acetona y agua (95/5 v/v) y se hace reaccionar entonces con DDQ. Después del proceso normal de elaboración y cromatografía en una columna de gel de sílice (eluyente: tolueno con 2 % de acetona),

20 se aíslan 300 mg (rendimiento 22 %) de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico, p.f. $146-150^{\circ}\text{C}$.

IR (CHCl_3): 1765, 1660, 1621, 1588, 1172, 1020 cm^{-1} .

EJEMPLO 4

25 A 3 ml de tetrahidrofurano enfriado a -40°C , se añaden 4 ml de una solución 1,3 M de n-butil-litio en hexano (5,2 mmoles) bajo una corriente constante de gas nitrógeno seco. Después de enfriar a -50°C , se añade con agitación una solución de 0,67 g (3,5 mmoles) de bis-dimetilamida de fosfato de alilo en 3,5 ml de tetrahidrofurano. La agitación se con-

30

tinua durante otros 105 minutos a -45°C y se añade entonces
gota a gota, a una temperatura de -60°C , una solución de 314 mg
(1 mmol) de 3-etoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 4 ml de te-
trahidrofurano y la mezcla se agita durante otros 105 minutos.
5 Después de la adición de 0,5 ml de agua en 1 ml de tetrahidro-
furano, el disolvente se separa in vacuo y el residuo se reci-
be en tolueno. La capa orgánica se lava dos veces con agua y
el tolueno se separa in vacuo. El aceite residual se disuelve
en 5 ml de acetona y se añaden 50 mg de ácido p-toluenosulfó-
10 nico. Después de agitar durante 5 horas, el disolvente se se-
para in vacuo y el residuo se cromatografía en una columna de
gel de sílice. Después de la cristalización del producto en
metanol, se obtienen 174 g (rendimiento 51 %) de gamma-lactona
de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxili-
15 co, blanca y cristalina; p.f. $148-150^{\circ}\text{C}$.
IR(CHCl_3): 1765, 1660, 1610, 1171 cm^{-1} .

EJEMPLO 5

A una mezcla de 10 ml de una solución de metil-li-
tio 1,25 M en éter dietílico, se añaden gota a gota 3 ml de
20 tetrametiletildiamina y 4 ml de tetrahidrofurano y con agi-
tación una solución de 1,61 g (6,5 mmoles) de bis-dietilamida
de alilfosfato en 1 ml de tetrahidrofurano a una temperatura
de -40°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. La agitación se
continua durante otros 5 minutos y se añade entonces una solu-
25 ción de 0,97 g (3,2 mmoles) de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-
ona en 8 ml de tetrahidrofurano. Después de la hidrólisis con
metanol y agua, y del procedimiento de elaboración usual y
cromatografía en columna, se obtienen 228 mg (rendimiento 20%)
de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-
30 eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 6

Una solución 0,8 M de n-butil-litio en hexano se diluye con 10 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado a -50°C y bajo una corriente constante de gas nitrógeno seco. A continuación, se añade una mezcla de 2,7 g de bis-dimetilamida de alilfosfato y 5 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 50 minutos a -50°C, se añade una suspensión de 1 g de 3-(1-pirrolidinil)-androsta-3,5-dien-17-ona en 25 ml de tetrahidrofurano seco y la mezcla se agita durante otros 30 minutos. Después de hidrólisis con una mezcla de metanol y agua y tras la adición de tolueno y 1,25 ml de ácido acético, la mezcla se sacude bastante fuerte. La capa acuosa se extrae dos veces con tolueno y las capas orgánicas combinadas se lavan dos veces con porciones de 20 ml de agua y a continuación se concentra. Se obtienen 1,23 g de un sólido.

Se hidrolizan 700 mg de este producto por reflujo durante 1 hora con 11,5 ml de metanol, 2,7 ml de agua, 1,05 g de acetato sódico y 1,1 ml de ácido acético. Después de la adición de agua, extracción con tolueno y separación de los disolventes orgánicos, se obtiene un sólido que se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 294 mg (rendimiento 52 %) de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico, p.f. 149-151°C.

EJEMPLO 7

(a) Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se convierten 728 mg (2,53 mmoles) de dehidroepiandrosterona en 436 mg (rendimiento 50%) de gamma-lactona de ácido 3beta,17beta-dihidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico, p.f. 183-190°C. IR (CHCl₃): aprox. 3615, aprox. 1765, 1179, 1047 y 1020 cm⁻¹.

(b) Se refluje durante 5,25 horas una mezcla de 377 mg

(1,1 mmoles) del producto de (a), 13 ml de tolueno seco, 1,7 ml de N-metilpiperidinona y 0,33 g (1,62 mmoles) de triisopropilato de aluminio. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vierte en hielo-agua y la solución se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (pH 1,5). Después de la separación de la capa acuosa y extracción con tolueno, las capas orgánicas combinadas se lavan hasta neutralidad. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice. Se obtienen 257 mg (rendimiento 68 %) de cristales, que se recristalizan en metanol. Se obtienen así 80 mg de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico, p.f. 149,5-151°C.

EJEMPLO 8

(a) Una solución de 8,3 mg (33,4 mmoles) de bis-dietilamida de alilfosfato en 10 ml de tolueno se añade gota a gota, con agitación, a 40 ml de una solución 1,6 M de n-butilitio en tolueno a una temperatura inferior a 45°C. La agitación se continúa durante otras 2 horas a -45°C. Entonces se añade, en un periodo de 10 minutos, a -45°C, una solución de 3,3 g (10 mmoles) de 3,3-etilendioxi-androst-5-en-17-ona en 40 ml de tolueno. La agitación se continúa durante otra hora a temperaturas entre -40 y -50°C. La mezcla de reacción se enfría con 5 ml de metanol y se diluye con agua. La capa orgánica se separa y se lava dos veces con agua. El disolvente se separa in vacuo y el residuo se cristaliza en metanol. Se obtienen 2,3 g (rendimiento 60%) de gamma-lactona de ácido 3,3-etilendioxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico, p.f. 221-223°C.

Tras la concentración del licor madre, se obtienen otros 510 mg (rendimiento 13 %) de cristales blancos del mis-

mo producto.

IR (CHCl₃): 1764, aprox. 1670, 1112, 1100 y 1025 cm⁻¹.

(b) Se suspenden 386 mg (1 mmol) del producto de (a) en una solución de 5 ml de acetona, 0,2 ml de agua y 50 mg de ácido p-toluenosulfónico. Después de agitar durante 75 minutos a temperatura ambiente, el sólido se disuelve completamente. La agitación se continua durante otras 19 horas y se añaden luego 0,05 ml de piridina y 17 ml de agua. El precipitado cristalino se recoge por filtración y se seca. Se obtienen 190 mg (rendimiento 56 %) de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico; p.f. 148-149,5°C (metanol).

EJEMPLO 9

(a) Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se añaden con agitación 8,27 g (33,4 mmoles) de bis-dietilamida de alilfosfato en 10 ml de tolueno a 40 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en tolueno a una temperatura inferior a -45°C. La mezcla se agita durante otras 2 horas a -60°C y se añaden entonces 3,72 g (10 mmoles) de 3beta-(2'-tetrahidropirani-oxi)-androst-5-en-17-ona en 25 ml de tolueno a -45°C. La agitación se continua durante 1 hora más a una temperatura entre -40 y -50°C y entonces la mezcla de reacción se enfría con 5 ml de metanol. La adición de agua, la elaboración de la mezcla de reacción y la cristalización del producto en metanol, se traduce en 2,6 g (rendimiento 61 %) de gamma-lactona de ácido 3beta-(2'-tetrahidropirani-oxi)-17beta-hidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico; p.f. 182,5-184,5°C.

IR (CHCl₃): 1765, 1132, 1075, 1030-1020 cm⁻¹

(b) Se agitan durante 19 horas, 428 mg (1 mmol) del producto de (a) en 5 ml de acetona, 0,2 ml de agua y una traza

de ácido p-toluenosulfónico. Después del proceso usual de elaboración, se obtienen 180 mg (rendimiento 52%) de gamma-lactona de ácido 3beta,17beta-dihidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico.

5 siguiendo el procedimiento del ejemplo 7b, este producto pudo convertirse en gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 10

10 siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, se convierten 1,5 g (3,75 mmoles) de 3beta-n-butoxiandrost-5-en-17-ona en 1,31 g (3,28 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3beta-butoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico que tiene, después de la cristalización en metanol, un punto de fusión de 92-94°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1760 y 1090 cm⁻¹.

15 EJEMPLO 11

20 siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, se convierten 1,6 g (4,5 mmoles) de 3-(N-morfolinil)-androsta-3,5-dien-17-ona en 0,87 g (2,21 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3-(N-morfolinil)-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico que, después de la cristalización en metanol, muestra un punto de fusión de 207-210°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1760, 1638, 1608, 1119 y 1010 cm⁻¹.

25 Después de la hidrólisis de 411 mg (1 mmol) de este producto, según el procedimiento del ejemplo 6, se obtienen 261 mg (0,76 mmoles) de gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 12

30 siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, se convierten 1,5 g (4,36 mmoles) de 3-(2-metoxietoxi)-androsta-3,5-dien-17-ona en 0,88 g (2,2 mmoles) de gamma-lactona de ácido

3-(2-metoxietoxi)-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico como un aceite, que muestra, después de la cristalización en metanol, un punto de fusión de 130-137°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1760, 1652, 1625, 1168 y 1120 cm⁻¹.

5 Después de la hidrólisis, según el procedimiento del ejemplo 8, se obtiene gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 13

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, se convierten 1,5 g (4,39 mmoles) de 3-isobutoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en 1,09 g (2,74 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3-isobutoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico que muestra un punto de fusión de 130-135°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1768, 1648, 1623, 1383 y 1167 cm⁻¹.

15 Después de la hidrólisis, según el procedimiento del ejemplo 8, se obtiene gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 14

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, se convierten 1,5 g (4,38 mmoles) de 3-butoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en gamma-lactona de ácido 3-butoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico que, después de la cristalización en metanol, se traduce en 0,80 g (2 mmoles) del producto purificado que muestra un punto de fusión de 123-127°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1763, 1650, 1625 y 1169 cm⁻¹.

25 Después de la hidrólisis, según el procedimiento del ejemplo 8, se obtiene gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 15

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6, se convierten 1,5 g (4,57 mmoles) de 3-propoxiandrosta-3,5-dien-17-ona en 0,85 g (2,23 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3-propoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico que muestra, un punto de fusión de 132-136°C y absorciones IR (CHCl₃) de 1762, 1651, 1624 y 1168 cm⁻¹.

10 Después de la hidrólisis, según el procedimiento del ejemplo 8, se obtiene gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 16

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 8, se convierten 2,1 g (6,33 mmoles) de 3beta-metoximetoxiandrosta-5-en-17-ona en 1,06 g (2,73 mmoles) de gamma-lactona de ácido 3beta-metoximetoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregn-5-eno-21-carboxílico que muestra, después de la cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y heptano, un punto de fusión de 157,5-159°C y absorciones IR (CHCl₃) de aprox. 1763, qprox. 1660, 1149, 1103, 1041, 1030 y 1020 cm⁻¹.

20 Después de la hidrólisis, según el procedimiento del ejemplo 8, se obtiene gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

EJEMPLO 17

25 (a) Bajo una corriente constante de gas nitrógeno, se enfria a -60°C una solución de 15 ml de una solución de n-butil-litio 1,5 M en hexano, diluida con 5 ml de tetrahydrofurano. En el espacio de 10 minutos, se añade gota a gota una solución de 2 g (12 mmoles) de dimetilfosfato de alilo en 4,5 ml de tolueno y la mezcla se agita durante otros 7 minutos
30 a -65°C. La mezcla de reacción se enfria con agua y se recupera

del mismo modo que en los ejemplos anteriores, para proporcionar 1,16 g (54 %) de gamma-lactona cristalina de de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico.

(b) Del mismo modo que se ha descrito en (a) se utilizan los siguientes fosfatos de alilo:

(1) Diisopropilfosfato de alilo, proporcionando 36 % de la gamma-lactona;

(2) Di-n-butilfosfato de alilo, proporcionando 19 % de la gamma-lactona.

EJEMPLO 18

(a) En el espacio de 30 minutos, se añade gota a gota una solución de 60 g de bis-di-n-butilamida de fosfato de alilo en 60 ml de tetrahidrofurano a 147 ml de n-butillitio 2,5 M en tolueno a -40°C. La agitación se continua a esa temperatura durante otros 60 minutos y se añaden 26 g de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona. Después de una hora, la mezcla de reacción se diluye con 500 ml de cloruro de metileno. La solución obtenida contiene, según la cromatografía líquida a alta presión, 14,4 g (46 %) de gamma-lactona de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico.

(b) Del modo descrito en (a) se utilizan las siguientes amidas de fosfato de alilo:

(1) Bis-morfolida de fosfato de alilo; la recuperación del modo usual con agua y disolvente orgánico proporciona 0,64 g de gamma-lactona cristalina de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico;

(2) Bis-(1-pirrolidinil)fosfonato de alilo; el análisis de cromatografía de capa fina de la mezcla de reacción muestra la presencia de la gamma-lactona.

EJEMPLO 19

(a) Después de enfriar 10 g de una solución de vinil-litio 0,6 M en tetrahidrofurano, se añade gota a gota a la misma, a una temperatura de -40 a -50°C, una solución de 0,77 g (3,1 mmoles) de dietilamida de fosfato de alilo en 4 ml de tetrahidrofurano. Después de agitar durante 15 minutos a -45°C, se añade una solución de 450 mg (1,4 mmoles) de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 4 ml de tetrahidrofurano, tras lo cual se continua la agitación. Según cromatografía de capa fina se detecta algo de gamma-lactona de ácido 3-metoxi-17beta-hidroxi-17alfa-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico.

(b) Del mismo modo descrito en (a) se emplea una solución 0,4 M de fenil-litio en tetrahidrofurano. La inspección de la mezcla de reacción por cromatografía de capa fina muestra la presencia de la gamma-lactona.

EJEMPLO 20

(a) Se repite el procedimiento del ejemplo 19 (a), usando t-butil-litio (1,95 M) disuelto en pentano y añadiéndose a la solución de bis-dietilamida de fosfato de alilo en un tiempo corto a 0°C. La mezcla de reacción se enfria a -30°C y se agita durante 15 minutos. A -40°C se añade una solución de 900 mg (3 mmoles) de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de la recuperación usual, el extracto de tolueno se concentra, se diluye con acetona y se hidroliza con ácido p-toluenosulfónico y agua. La cromatografía del producto de hidrólisis proporciona 25 % de gamma-lactona de ácido 17-beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico.

(b) Se sigue el mismo procedimiento del ejemplo 19 (a), a partir de 560 ml de una solución 2,2 M de n-butil-li-

tio en ciclohexano y 160 g de bis-dietilamida de fosfato de alilo en 100 ml de tetrahidrofurano. Después de la reacción y recuperación, la gamma-lactona se obtiene un rendimiento del 74 %.

5

EJEMPLO 21

10

(a) Una solución de 32 g de bis-dietilamida de fosfato de alilo en tetrahidrofurano se añade lentamente a una solución de n-butil-litio en tolueno (98 ml, 2,5 M) a una temperatura de 10°C. La agitación se continua durante 2 horas y media a 10°C y se añaden 26 g de 3-metoxi-androsta-3,5-dien-17-ona. La mezcla se agita durante una hora a 10°C y después de la adición de agua y disolvente orgánico, se aísla la gamma-lactona en un rendimiento del 52 %.

15

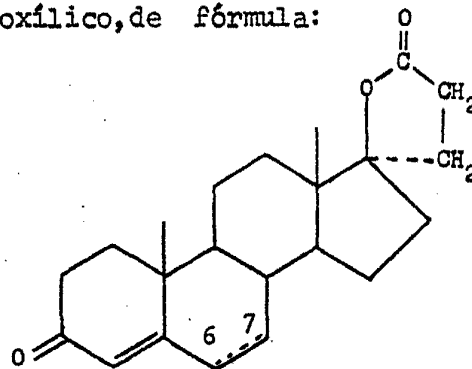
(b) Del modo descrito en (a) la reacción se efectúa a 50°C en lugar de 10°C. El tiempo de reacción de n-butil-litio y bis-dietilamida de fosfato de alilo es de una hora, siendo de 30 minutos solamente, el tiempo de reacción del esteroide. El rendimiento es de 12 % de la gamma-lactona.

20

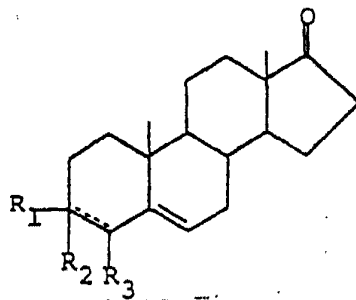
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

5 1.- Procedimiento para preparar gamma-lactonas de esteroides, en particular para preparar gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregn-4-eno-21-carboxílico y gamma-lactona de ácido 17beta-hidroxi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico, de fórmula:



10 en donde la línea de trazos entre las posiciones 6-7 indica el doble enlace adicional del último compuesto, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una androst-5-eno-17-ona de fórmula general:



en la que:

15 (i) R_1 representa un grupo $-OR_4$ en donde R_4 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxi alquilo o un grupo $-CH-R_5$, en donde R_5 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R_6 representa un grupo alquilo, o R_5 y R_6 junto con los átomos de carbono y oxígeno a los cuales están uni-

ps

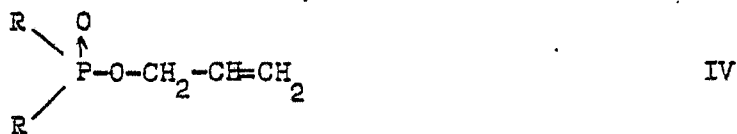
dos representan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, y R₂ y R₃ representan cada uno un átomo de hidrógeno; o

5 (ii) R₁ y R₂ son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo -OR₄, en donde R₄ representa un grupo alquilo o R₁ y R₂ representan conjuntamente un grupo alquilendioxi que tiene dos o tres átomos de carbono en la mitad alquilenos, y R₃ representa un átomo de hidrógeno; o

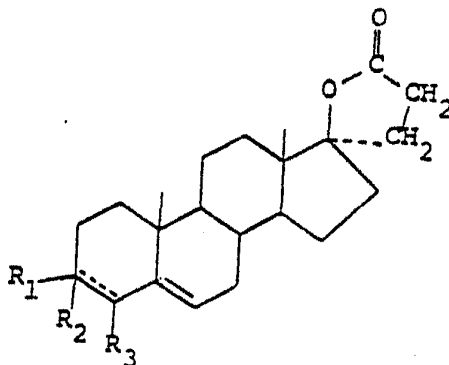
(iii) R₁ representa un grupo -OR₄, o un grupo $-N \begin{matrix} R_7 \\ R_8 \end{matrix}$ en

10 donde R₇ y R₈ son iguales o diferentes y representan cada uno un grupo alquilo, o R₇ y R₈ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos representan un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo en el anillo, y R₂ y R₃ conjuntamente representan un enlace adicional en la posición 3-4;

15 con un compuesto de organofosforo de fórmula general:



20 en la que R representa un grupo -OR' en donde R' representa un grupo alquilo, o R representa un grupo -N(R'')₂ en donde R'' representa un grupo alquilo o -N(R'')₂ representa un grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que puede contener otro heteroátomo en el anillo, en un medio orgánico, a una temperatura comprendida entre -90 y +50°C, en presencia de una base fuerte, para obtener la correspondiente gamma-lactona de fórmula general:



V

5 en la que R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente, tras lo cual el compuesto así obtenido se puede convertir, por métodos conocidos per se, en gamma-lactona de ácido 3-oxo-pregna-4-eno-21-carboxílico ó gamma-lactona de ácido 3-oxo-pregna-4,6-dieno-21-carboxílico de fórmula I.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el material de partida de fórmula III es 3-metoxi- ó 3-etoxi-androsta-3,5-dien-17-ona, 3beta-(2'-tetrahidropiraniiloxi)-androst-5-en-17-ona, 3,3-etilendioxi-androst-5-en-17-ona ó 3-(1'-pirrolidinil)-androsta-3,5-dien-17-ona.

15 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de organofósforo de fórmula IV es bis-dimetil- ó bis-dietilamida de fosfato de alilo ó dimetil- ó dietil-fosfato de alilo.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque la reacción entre los derivados de androstenona de fórmula general III y los compuestos de organofósforo de fórmula general IV, se efectua en un medio orgánico.

pe

5.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque el medio orgánico es un disolvente seleccionado del grupo formado por éteres, hidrocarburos aromáticos y alifáticos y aminas terciarias.

5 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el medio orgánico es un disolvente seleccionado del grupo consistente en tetrahidrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, benceno, tolueno, xileno, naftaleno, pentano, hexano, ciclohexano y trietilamina y mezclas de los anteriores.

10 7.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la reacción se efectúa a una temperatura comprendida entre -70°C y 0°C .

15 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base fuerte se elige del grupo consistente en compuestos de alquil- y fenil-litio.

20 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de litio se elige del grupo consistente en n-butil-litio, t-butil-litio, metil-litio y fenil-litio.

25 10.- Procedimiento para preparar gamma-lactonas de esteroides, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 4 JUN. 1979
GIST-BROCADES, S. V.

J. M. GOMEZ AGUDO Y COMBOS
p. p. Firmado J. Suarez Diaz

109