

mc/

Caso 7644

281479



P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - do-  
miciliada en RAHWAY (New Jersey, E.U.) 126 East Lincoln  
Avenue,

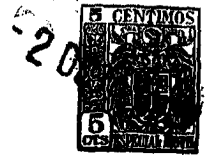
por:

" Procedimiento de obtención de compuestos esteroides "

-----:oOo:-----

M e m o r i a   D e s c r i p t i v a

Este invento se refiere en general a nuevos glu-  
curónidos de esteroides y tiene por objeto un procedi-



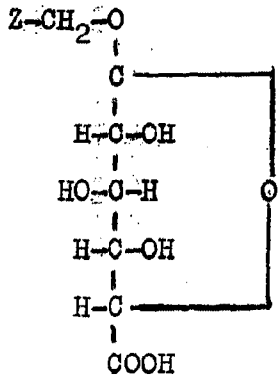
5 miento para su obtención. Más concretamente se refiere a la obtención de derivados glucurónidos de 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroides no saturados en el anillo A, de la serie antiflogística del pregnano, que intervienen en determinadas composiciones farmacéuticas. Estos nuevos

10 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-glucurónidos no saturados en el anillo A, que comprenden los 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxi-21-glucurónidos no saturados en el anillo A preferidos, aunque poseen la actividad anti-

15 10 flogística propia de la cortisona, difieren de esta sustancia, de la hidrocortisona y de sus  $\Delta^1$ -derivados, prednisona y prednisolona, porque carecen notablemente de los efectos secundarios consistentes en la ulcerogenia, atrofia suprarrenal, involución del timo y pérdida de peso corporal, que resultan de la administración prolongada de los

15 antedichos esteroides antiflogísticos.

20 Los nuevos 21-glucurónidos de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxiesteroides no saturados en el anillo A, de la serie antiinflamatoria del pregnano, en la forma preferida del presente invento, se puede representar químicamente como sigue:





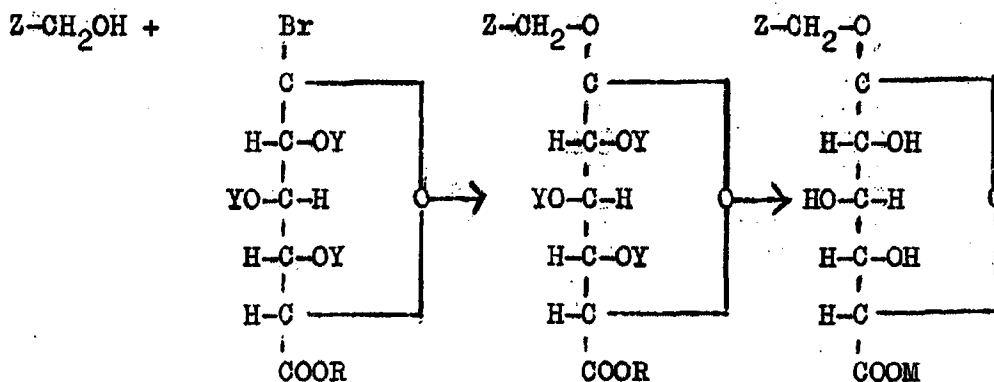
donde Z-CH<sub>2</sub>- designa el radical de un 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxiesteroide no saturado en el anillo A, de la serie del pregnano, en el que uno de los hidrógenos en C-21 se ha substituído por la fracción glucurónido.

5                    Estos 21-glucurónidos preferidos de 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroides no saturados en el anillo A, de la serie del pregnano, se pueden preparar mediante reacción del compuesto esteroide 21-alcohol libre con un uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) de alquilo, con preferencia uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo), a

10                    fin de formar el correspondiente uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido) de esteroide-21-ilo, especialmente el uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido) de esteroide-21-ilo, que se hace reaccionar

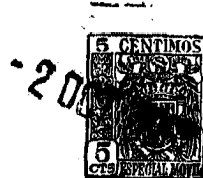
15                    luego con un hidrolizante alcalino, para formar la sal correspondiente del 21-glucurónido de esteroide.

Estas reacciones se pueden representar químicamente como sigue:



20                    donde Y designa acilo; R, alquilo; M, catión; Z-CH<sub>2</sub>OH, un 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroide no saturado en el anillo

281479



5 A, de la serie antiflogística del pregnano; y 2-CH<sub>2</sub> tiene el significado ya expuesto. La sal del glucurónido de esteroide se puede convertir en el ácido libre por reacción con una resina de intercambio catiónico en el ciclo de hidrógeno, aunque el producto resultante es inestable en condiciones ácidas.

10 Los 21-glucurónidos preferidos de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxiesteroides no saturados en el anillo A, de la serie del pregnano, se preparan convenientemente por reacción del 21-alcohol libre del esteroide con el uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) en un disolvente hidrocarburo, como benceno, en presencia de una base como carbonato argéntico. En el curso de la reacción, el color de la mezcla de reacción  
15 suele cambiar de amarillo a castaño, y cuando se emplea como base carbonato de plata, el bromuro argéntico producido durante la reacción queda como suspensión en la mezcla reaccionante. La solución que contiene el uronato de esteroide producido por la reacción se separa luego del bromuro argéntico (u otros bromuros secundarios),  
20 y la solución filtrada se evapora a sequedad para obtener el correspondiente uronato alquil (tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-pregnan-21-ilo no saturado en el anillo A), el cual se purifica convenientemente por cromatografía sobre alúmina activada, empleando  
25 como eluentes mezclas de benceno y cloroformo.

30 La reacción de hidrólisis, que se efectúa con preferencia en atmósfera de nitrógeno, se desarrolla de modo conveniente reuniendo en solución en un alcohol ligero, como metanol, el uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-gluc-



piranósido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo no saturado en el anillo A) y un alcóxido de metal, como metóxido sódico, agitando la mezcla resultante a temperatura ordinaria durante media hora a una hora, añadiendo luego a la solución otra solución acuosa alcalina, mejor una solución acuosa de hidróxido de bario, y agitando la mezcla acuosa resultante a temperatura ordinaria durante otra media hora a una hora. Cuando se emplea hidróxido de bario, de la mezcla acuosa precipita la sal de bario del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano no saturado en el anillo A, que se recupera adecuadamente por filtración. Esta sal de bario se convierte en otra de utilidad farmacéutica, por ejemplo, en una sal alcalimetálica, como la de sodio, una de amonio, la de colina, una de aminoácido básico, como la de arginina, o similares, disolviendo la sal de bario en una cantidad mínima de agua y poniendo la solución acuosa en contacto con una resina de intercambio catiónico de tipo carboxílico en el ciclo de metal apropiado, por ejemplo, en el de sodio. La solución acuosa resultante de la sal alcalimetálica buscada (por ejemplo, la de sodio) del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano no saturado en el anillo A se evapora luego a baja temperatura, con preferencia desecando por congelación, para obtener en forma substancialmente pura la sal alcalimetálica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano no saturado en el anillo A.

Alternativamente, la reacción de hidrólisis se desarrolla reuniendo bajo nitrógeno y en solución hidro-

- 6 281479



alcohólica, con preferencia en metanol acuoso, el uro-  
nato de alquil (tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopirano-cido de 11,  
17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo, no saturado en el  
anillo A) y un alcóxido de metal, como metóxido sódico;  
5 y agitando la mezcla resultante a temperatura ordinaria  
durante media hora a una hora, mientras el pH desciende  
de más de 12 hacia 8. Comúnmente se prefiere emplear  
una cantidad inferior a la estequiométrica de un alcó-  
xido de metal alcalino, y en particular, sólo un equi-  
10 valente molecular de ella, con lo que la hidrólisis de  
los grupos acilo se produce por intercambio estérico, con  
formación concomitante del metilacilato, fácilmente se-  
parable de la sal alcalimetálica del glucurónido, forma-  
da por saponificación del glucuronato, mediante simple  
15 evaporación. Es muy sorprendente el hecho de que en es-  
ta reacción no hay formación apreciable del subproducto  
molesto, acetato de metal alcalino. La mezcla reaccio-  
nante se filtra, se evapora hasta volumen reducido, se  
diluye con éter, y el precipitado resultante se recupera  
20 por filtración, se lava con éter y se seca, para obtener  
la correspondiente sal metálica (por ejemplo, sódica) del  
21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopreg-  
nano no saturado en el anillo A.

De conformidad con estas técnicas, se obtienen de-  
25 rivados farmacológicamente aceptables, en particular sa-  
les de metales alcalinos y alcalinotérreos, colina, ami-  
noácidos básicos y similares, de glucurónidos de 11,17-  
bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano no saturado en el  
anillo A, por ejemplo, de los glucurónidos de los siguien-  
30 tes 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetosteroides no sa-

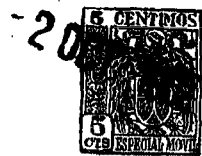


5 turados en el anillo A de la serie antiflogística del  
pregnano: cortisona, hidrocortisona y sus  $\Delta^1$ -isómeros,  
prednisona y prednisolona;  $\Delta^6$  y/o 16-hidroderivados  
(incluso acetónidos) de cualquiera de los siguientes  
10 cuerpos: derivados de todos estos compuestos con flúor,  
cloro o bromo ligados a los carbonos 6, 9, 12 y/o 16,  
y/o metilsubstitutos ligados a los carbonos 2, 6, 12,  
15 y/o 17, y similares. Son de particular interés las  
sales sódicas de los 21-glucurónidos de 6,16-dimetilcorti-  
15 sona, 6,16-dimetil-hidrocortisona y sus  $\Delta^6$ -derivados, y  
los  $\beta$ ,2- $\alpha$ -pirazolderivados respectivos.

Los siguientes ejemplos ilustran varios modos de  
llevar a cabo el presente procedimiento, pero debe enten-  
derse que estos ejemplos son sólo indicativos, y no li-  
15 mitativos.

EJEMPLO 1º

A una mezcla substancialmente anhidra de alrededor  
de 0,015 mol. del 21-alcohol libre de 11,17-bis-oxígeno-  
20-cetopregnano insaturado en el anillo A, aproximadamen-  
te 0,03 mol (unos 7,40 g.) de carbonato argéntico y unos  
350 ml. de benceno, en un equipo de destilación provisto  
de agitador y preservado de la humedad, se añade una so-  
lución substancialmente anhidra de alrededor de 0,02 mol.  
(unos 8,00 g.) de uronato de metil-(bromuro de tri-O-  
25 acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo) en 50 ml. de benceno, duran-  
te una hora, mientras se destila benceno de la mezcla  
reaccionante a un ritmo esencialmente uniforme. En el  
curso de la reacción, el color de la mezcla cambia de  
amarillo a castaño. La destilación del benceno prosigue



5 durante otros 40 minutos; la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y el bromuro argéntico formado durante la reacción se separa de la mezcla por filtración. La solución filtrada se evapora hasta sequedad en vacío, para obtener el correspondiente uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A), en cantidad aproximada a la teórica.

10 Este material se purifica convenientemente disolviéndolo en benceno-cloroformo (9:1), pasando la solución resultante por una columna que contiene unos 350 g. de alúmina activada neutra, y eluyendo el adsorbato resultante, primero con 800 ml. de benceno-cloroformo (9:1), luego con 800 ml. de benceno-cloroformo (4:1), disolventes que no retiran en cantidad apreciable producto esteroideo de la columna, y finalmente con 4,5 litros de benceno-cloroformo (7:3). La evaporación de este último eluato da el uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) substancialmente puro, en cantidad superior al 50% de la calculada.

15

20

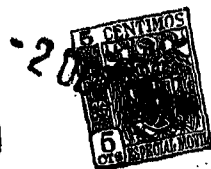
De conformidad con esta técnica, pero empleando 0,02 mol. de uronato de etil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) en lugar de uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo), se obtiene el correspondiente uronato de etil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A).

25

De manera análoga, empleando 0,02 mol. de otro uronato de alquil-(bromuro de tri-O-alcanoil- $\alpha$ -D-glucopi-

30

281479



ranosilo), por ejemplo, uronato de butil-(bromuro de  
tri-O-propionil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) en la precedente  
reacción, se obtiene el correspondiente uronato de alquil-  
(tri-O-alcanoil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxíge-  
no-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A), por  
ejemplo, uronato de butil-(tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopi-  
ranósido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo in-  
saturado en el anillo A). Si el 21-alcohol libre de 11,  
17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A  
que reacciona con carbonato argéntico y uronato de metil-  
(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) de acuer-  
do con la técnica anterior es hidrocortisona, el produc-  
to obtenido sería uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-  
glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-  
diona-21-ilo). Análogamente, empleando prednisolona co-  
mo 21-alcohol libre de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopreg-  
nano insaturado en el anillo A, se obtiene uronato de me-  
til-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihí-  
droxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo),  $\lambda_{\max}$  243 m $\mu$ ,  
E% 197. De modo similar, empleando 16 $\alpha$ -metil-hidrocor-  
tisona como 21-alcohol libre de 11,17-bis-oxígeno-20-  
cetopregnano, se obtiene uronato de metil-(tri-O-acetil-  
 $\beta$ -D-glucopiranosido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-4-  
pregnen-3,20-diona-21-ilo),  $\lambda_{\max}$  240 m $\mu$ , E% aprox. 200.

Con la técnica precedente, y empleando como cuer-  
pos reaccionantes el respectivo 21-alcohol libre de 11,  
17-bis-oxígeno-20-cetopregnano y uronato de alquil-(bro-  
muro de tri-O-acil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo) indicado en las  
columnas 2 y 3 de la tabla siguiente, se obtiene el co-  
rrespondiente uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-gluco-

- 2 OCT.



piranósido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) de la columna 4 de la misma.

Exper. núm.	21-alcohol de 11, 17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A	Uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A)
1	16 $\alpha$ -metilprednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
2	16 $\beta$ -metilprednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
3	9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metilprednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
4	9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metilprednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo).
5	6 $\alpha$ -metilprednisolona	Uronato de etil-(bromuro de tri-O-propionil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de etil-(tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
6	6 $\alpha$ -fluoroprednisolona	Uronato de etil-(bromuro de tri-O-propionil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de etil-tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)



Exper. num.	21-alcohol de 11, 17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A	Uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
7	6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-prednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
8	6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona-21-ilo)
9	9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -hidroxiprednisolona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)
10	9 $\alpha$ -fluoro-6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona	Uronato de butil-(bromuro de tri-O-benzoil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de butil-(tri-O-benzoil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona-21-ilo)
11	17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-1-alopregnen-3,11-20-triona	Uronato de propil-(bromuro de tri-O-butiril- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de propil-(tri-O-butiril- $\beta$ -D-glucopiranosido de 17 $\alpha$ -hidroxi-1-alopregnen-3,11,20-triona-21-ilo)
12	9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1-pregnen-3,20-diona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1-pregnen-3,20-diona-21-ilo)
13	11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazol-4-pregnen-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)
14	9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazol-4-pregnen-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosilo)	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi- $\beta$ ,2-c $\gamma$ -pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)



Exper. núm.	Uronato de alquil-	Uronato de alquil-
	21-alcohol de 11, 17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A	Uronato de alquil-O-acil-β-D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
15	9α-fluoro-16α-metil-11β,17α,21-trihidroxipirazol-4-pregnen-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)
16	16α-metil-11β,17α,21-trihidroxipirazol-4-pregnen-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)
17	Cortisona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)
18	6,16α-dimetil-11β,17α,21-trihidroxipirazol-4,6-pregnadien-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)
19	6,16α-dimetil-11β,17α,21-trihidroxipirazol-4,6-pregnadien-20-ona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)
20	6,16α-dimetil-11β,17α,21-trihidroxipirazol-4,6-pregnadien-3,20-diona	Uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil-α-D-glucopiranosilo)

EJEMPLO 2º

Se disuelve aproximadamente 0,005 mol. de uronato de alquil-(tri-O-acil-β-D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-pregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) en unos 70 ml. de metanol, y a esta solución se añaden unos



20 ml. de una solución aproximadamente normal de metóxido  
sódico en metanol. La mezcla resultante se agita en at-  
mósfera de nitrógeno a temperatura ambiente por espacio  
de unos 30 minutos. A la mezcla resultante se añaden a  
5 gotas, agitando, alrededor de 250 ml. de una solución acuosa  
aproximadamente decinormal de hidróxido de bario, y se  
separa así un precipitado. La suspensión se agita a tem-  
peratura ambiente unos 30 minutos, y el material precipi-  
tado se recupera por filtración, se lava con metanol hasta  
10 neutralidad, y se seca, para obtener alrededor de 0,001  
mol. de la sal bárica del 21-glucurónido de 11,17-bis-  
oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo  
A. Se recupera más material enfriando el agua madre  
y dejándola reposar a 0°C.

15 Se disuelve alrededor de 0,001 mol. de la sal  
bárica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-  
20-cetopregnano insaturado en el anillo A en una can-  
tidad mínima de agua, y se filtra la solución resultante.  
Al filtrado se añaden unos 30 g. de resina de intercam-  
20 bio catiónico de tipo carboxílico (por ejemplo, Amberlite  
IRC-50, producto de Rohm & Haas Co., Filadelfia, Pen-  
silvania) en el ciclo de sodio, y la mezcla se agita unos  
30 minutos a temperatura ambiente. La solución reaccio-  
nante se separa de la resina (por filtración, decantación,  
25 etc.), se extracta con un disolvente hidrocarburo halo-  
genado, como cloruro de metileno (extrayendo así el 11,17-  
bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el  
anillo A que pueda haber), y se evapora hasta sequedad a  
baja temperatura (por ejemplo, desecando por congelación),  
30 para obtener aproximadamente 0,001 mol. de sal sódica del  
21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-ceto-  
pregnano insaturado en el anillo A.



De conformidad con este procedimiento, pero empleando resina carboxílica de intercambio catiónico en otro ciclo de catión metálico, por ejemplo, un catión de metal alcalino como potasio ( $K^+$ ), de metal alcalino térreo como calcio ( $Ca^{++}$ ) o similares (en vez del ciclo de sodio), se obtiene la sal metálica correspondiente del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A, como la sal potásica o la sal cálcica del 21-glucurónido citado.

10 Siguiendo la técnica precedente, pero con uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) como material de partida, y la resina carboxílica de intercambio catiónico en el ciclo de sodio, se obtiene  
15 la sal sódica del correspondiente 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidróxido-20-ceto-pregnano insaturado en el anillo A.

Cuando el material de partida utilizado en el procedimiento anterior es uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona-21-ilo), y se emplea la resina carboxílica de intercambio catiónico en el ciclo de sodio, el producto  
20 obtenido es la sal sódica del 21-glucurónido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona. De manera análoga, cuando el uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17 --bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) usado como material de partida en  
25 el procedimiento anterior es uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnenadien-3,20-diona-21-ilo) y se emplea la resina carboxí-

30

- 15 281479 OCT. 1950



lica de intercambio catiónico en el ciclo de sodio, se  
obtiene la sal sódica del 21-glucurónido de 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-  
trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona,  $\lambda_{\text{máx}}$  246 mp, E%  
167. Análogamente, empleando uronato de metil-(tri-O-  
5 acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -di-  
hidroxi-4-pregnen-3,20-diona-21-ilo) como material de  
partida y la resina carboxílica de intercambio catiónico  
en el ciclo de sodio, se obtiene la sal sódica del 21-  
glucurónido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-4-preg-  
10 nen-3,20-diona.

Por el mismo procedimiento, cuando el material  
de partida es el respectivo uronato de alquil-(tri-O-  
acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-  
pregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) que se indica  
15 en la columna 2 de la tabla siguiente, se obtiene la sal  
sódica del correspondiente 21-glucurónido de 11,17-bis-  
oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el ani-  
llo A indicado en la columna 3.

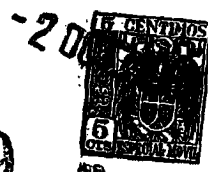
Exper. núm.	Uronato de alquil-(tri-O- acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20- cetopregnan-21-ilo	Sal sódica del 21-glucuró- nido de 11,17-bis-oxígeno- 21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
1	Uronato de metil-(tri-O- acetil- $\beta$ -D-glucopiransido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ - dihidroxi-1,4-pregnadien- 3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucuró- nido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-1,4- pregnadien-3,20-diona
2	Uronato de metil-(tri-O- acetil- $\beta$ -D-glucopiransido de 16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ - dihidroxi-1,4-pregnadien- 3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucuró- nido de 16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihidroxi-1,4- pregnadien-3,20-diona
3	Uronato de metil-(tri-O- acetil- $\beta$ -D-glucopiransido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ -me- til 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ -dihidroxi, 1,4-pregnadien-3,20-dio- na-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucuró- nido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\alpha$ - metil-11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21-trihi- droxi-1,4-pregnadien-3,20- diona

281479



Exper. núm.	Uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
4	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9 $\alpha$ -fluoro-16 $\beta$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
5	Uronato de etil-(tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
6	Uronato de etil-(tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
7	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
8	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona
9	Uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona
10	Uronato de butil-(tri-O-benzoil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 9 $\alpha$ -fluoro-6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9 $\alpha$ -fluoro-6,16 $\alpha$ -dimetil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4,6-pregnatrien-3,20-diona

281479



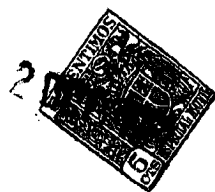
Exper. núm.	Uronato de alquil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
11	Uronato de propil-(tri-O-butiril-β-D-glucopiranosido de 17α-hidroxi-1-alopregnen-3,11,20-triona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 17α,21-dihidroxi-1-alopregnen-3,11,20-triona
12	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 9α-fluoro-11β,17α-dihidroxi-1-pregnen-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9α-fluoro-11β,17α,21-trihidroxi-1-pregnen-3,20-diona.
13	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 11β,17α-dihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 11β,17α,21-trihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona
14	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 9α-fluoro-11β,17α-dihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9α-fluoro-11β,17α,21-trihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona
15	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 9α-fluoro-16α-metil-11β,17α-dihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 9α-fluoro-16α-metil-11β,17α,21-trihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona
16	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 16α-metil-11β,17α-dihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 16α-metil-11β,17α,21-trihidroxi-3,2-c/-pirazol-4-pregnen-20-ona
17	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 17α-hidroxi-4-pregnen-3,11,20-triona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 17α,21-dihidroxi-4-pregnen-3,11,20-triona
18	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 6,16α-dimetil-11β,17α-dihidroxi-3,2-c/-pirazol-4,6-pregnadien-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6,16α-dimetil-11β,17α,21-trihidroxi-3,2-c/-pirazol-4,6-pregnadien-20-ona



Exper. núm.	Uronato de alquil-(tri-O-acil-β-D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnen-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A
19	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 6,16 α-dimetil-11 β, 17 α-dihidroxi-2'-fenil-3,2-c-pirazol-4,6-pregnadien-20-ona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6,16 α-dimetil-11 β, 17 α, 21-trihidroxi-2'-fenil-3,2-c-pirazol-4,6-pregnadien-20-ona
20	Uronato de metil-(tri-O-acetil-β-D-glucopiranosido de 6,16 α-dimetil-11 β, 17 α-dihidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona-21-ilo)	Sal sódica del 21-glucurónido de 6,16 α-dimetil-11 β, 17 α, 21-trihidroxi-4,6-pregnadien-3,20-diona

EJEMPLO 38

Se disuelve alrededor de 0,006 mol. de uronato de alquil-(tri-O-acil-β-D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-pregnan-21-ilo insaturado en el anillo A) en unos 40 ml. de metanol, y a esta solución se añaden aproximadamente 1,5 ml. de agua y unos 2,5 ml. de una solución 2,4n de metóxido sódico en metanol. El color de la solución reaccionante cambia al punto de amarillo a anaranjado. La solución se agita luego unos 30 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El pH de la solución pasa de más de 12 a 8, poco más o menos. Se filtra la mezcla de reacción, se evapora en vacío a poco menos del volumen inicial (unos 20 ml.), se añade éter etílico, y así se forma un precipitado; la adición continúa hasta que cese la separación. El material precipitado se recupera, se lava con éter y se seca, para obtener la sal sódica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insa-



turado en el anillo A, en proporción aproximada de 80% de la teórica.

5 De acuerdo con este procedimiento, pero empleando una solución en metanol acuoso que contenga otro alcóxi- do de metal alcalino, como etóxido potásico, en vez de metóxido sódico, se obtiene la correspondiente sal alcalimétrica del 21-glucurónido de 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A, por ejemplo, la sal potásica del 21-glucurónido de 11,17-  
10 bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A, y similares.

Si en el procedimiento descrito se emplea uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el  
15 anillo A) en concepto de uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo insaturado en el anillo A), y una solución metanólica de metóxido sódico como reactivos, se obtiene la sal sódica del correspondiente 21-glucurónido de  
20 11,17-bis-oxígeno-21-hidroxi-20-cetopregnano insaturado en el anillo A.

Si el material de partida que reacciona con la solución hidrometanólica de metóxido sódico en el procedimiento anterior es uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-  
25 diona-21-ilo), el producto obtenido es la sal sódica del 21-glucurónido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona. De manera similar, si el uronato de alquil-(tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnan-21-ilo) empleando como material de partida en la pre-  
30



cedente reacción con metóxido sódico en metanol acuoso es uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona-21-ilo), se obtiene la sal sódica del 21-glucurónido de 11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-1,4-pregnadien-3,20-diona. De manera análoga, si se emplea uronato de metil-(tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-4-pregnen-3,20-diona-21-ilo) como material de partida en la anterior reacción con metóxido sódico en metanol acuoso, se obtiene la sal sódica del 21-glucurónido de 16 $\alpha$ -metil-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona.

Los uronatos de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilo, como el uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo), empleados en calidad de materiales de partida en los anteriores ejemplos, se preparan como sigue: Una mezcla de unos 18 g. de glucoronolactona, 0,15 g. de metóxido sódico y 100 ml. de metanol se agitan aproximadamente una hora a temperatura ordinaria. La solución resultante se evapora hasta reducirla a un jarabe voluminoso en vacío. Este jarabe se disuelve luego en unos 70 ml. de anhídrido acético, y a la nueva solución se añade a gotas, agitando, una solución de 0,3 ml. de ácido perclórico en 10 ml. de anhídrido acético, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de unos 40°C. Se deja reposar la mezcla resultante a temperatura ordinaria durante unas 15 horas, se agrega 0,1 ml. más de ácido perclórico, y la solución obtenida se enfría hasta 0°C. y se mantiene a esta temperatura durante 15 horas más. El material cristalino separado se recupera por filtración, se lava con éter, y se recristaliza en etanol, para obtener



tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiruranonato de metilo substancialmente puro.

5 Por este mismo procedimiento, pero empleando: 1) en vez de los 100 ml. de etanol, unos 100 ml. de otro alcohol, como etanol, propanol, butanol, alcohol bencílico y similares; 2) en vez de 0,15 g. de metóxido sódico, alrededor de 0,15-0,2 g. de un alcóxido sódico correspondiente al alcohol utilizado, como etóxido sódico, propóxido sódico, butóxido sódico, benzóxido sódico, respectivamente; 10 y 3), en vez de los 70 ml. de anhídrido acético, unos 70-100 ml. de otro anhídrido de acilo, como el anhídrido propiónico, el butírico o similares, se obtiene el correspondiente tetra-O-acil- $\beta$ -D-glucopiruranonato de alquilo, como el tetra-O-butiril- $\beta$ -D-glucopiruranonato de butilo, el 15 tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiruranonato de bencilo, u otros análogos.

Una solución de unos 50 g. de tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiruranonato de metilo en unos 200 ml. de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético se enfría aproximadamente 20 a 0°C. y se deja a esta temperatura alrededor de 15 horas. Se evapora en vacío el disolvente de la solución, a menos de unos 40°C., y el material remanente se disuelve en 100 ml. de cloroformo. Se lava la solución clorofórmica con otra saturada fría de bicarbonato sódico, luego con agua, 25 y se seca sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca y lavada se evapora en vacío hasta consistencia sirupsosa. Este jarabe se disuelve en unos 150 ml. de etanol absoluto, se trata con carbón vegetal activado, se filtra, y la solución filtrada se enfría a 0°C. y se deja a esta temperatura durante unas 15 horas. El material cristalino se- 30



parado se recupera por filtración y se seca, para obtener uronato de metil-(bromuro de tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo) substancialmente puro.

5 De manera semejante, utilizando otros tetra-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranuronatos de alquilo, como tetra-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranuronato de etilo, tetra-O-butilil- $\beta$ -D-glucopiranuronato de butilo, tetra-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranuronato de bencilo o similares en la reacción precedente con  
10 ácido bromhídrico al 30% en ácido acético, se obtiene el correspondiente uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil- $\beta$ -D-glucopiranosilo), como uronato de etil-(bromuro de tri-O-propionil- $\beta$ -D-glucopiranosilo), uronato de butil-(bromuro de tri-O-butilil- $\beta$ -D-glucopiranosilo), uronato de bencil-(bromuro de tri-O-acetil- $\beta$ -D-glucopiranosilo),  
15 o similares.

Estos nuevos glucourónicos de 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroides insaturados en el anillo A, de la serie antiflogística del pregnano, poseen la actividad antiinflamatoria propia de la cortisona, y su empleo reduce al mínimo la retención de sales y agua o la atrofia suprarrenal. Además, están notablemente exentos de los efectos secundarios de involución del timo y pérdida de peso que suelen acompañar una administración prolongada de esteroides antiflogísticos. Normalmente se administran en dosis  
20 diarias de sostén comparables a las aplicadas del correspondiente 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroide, por ejemplo, unos 25 a 75 mg. diarios de glucurónidos de cortisona o hidrocortisona; unos 2,5 a 10 mg. diarios de glucurónido de prednisolona, y de 0,25 a 5 mg. diarios de glucurónido  
25 de dexametasona, aunque, considerando su acción antiflogís-  
30



5 tica selectiva (exenta en substancia de efectos secundarios nocivos), en estados agravados de inflamación, pueden administrarse a dosis bastante mayores sin temor a incidentes; y en afecciones más leves, a menudo bastan dosis mucho menores, merced a su notable acción antiflogística justamente en el sitio de la inflamación. Por su relativa inestabilidad en solución ácida, estos glucurónidos de 11,17-bis-oxígeno-20-cetosteroides insaturados en el anillo A se administran de ordinario en inyección, pero pueden hacerse tomar asimismo por vía bucal, mejor mezclados y/o revestidos con una substancia reguladora o tope de reacción alcalina y farmacológicamente aceptable, o en una cápsula de cubierta entérica (insoluble hasta llegar al intestino).

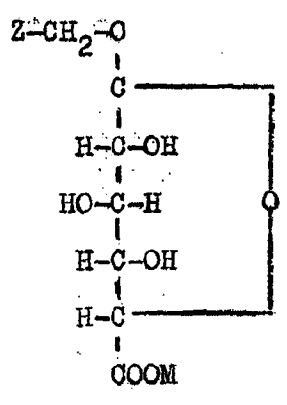
15

-----: N O T A :-----

Se reivindica como objeto de esta patente:

1.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides, especialmente de 21-glucurónidos de 11,17-bis-oxígeno-20-cetopregnano insaturado en el anillo A, y de sus sales, de fórmula general

20



281479



5 donde Z-CH<sub>2</sub> es un radical de 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxiesteroide insaturado en el anillo A, de la serie del pregnano, en el que uno de los hidrógenos en C-21 se ha reemplazado por la fracción glucurónido, y M es hidrógeno o un catión; caracterizado por la reacción de un

10 11,17-bis-oxígeno-20-ceto-21-hidroxiesteroide insaturado en el anillo A con un uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil-β-D-glucopiranosilo) para formar el correspondiente uronato de alquil-(tri-O-acil-β-D-glucopiranosido de esteroide-21-ilo), que se trata luego con un hidrolizante

alcalino para formar una sal del 21-glucurónido de esteroide; y, si se quiere, por la conversión de la sal en el ácido libre del 21-glucurónido de esteroide.

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el 21-hidroxiesteroide se hace reaccionar con el uronato de alquil-(bromuro de tri-O-acil-β-D-glucopiranosilo) en un disolvente hidrocarburo, en presencia de una base como carbonato argéntico, y la mezcla resultante se calienta a temperatura elevada.

20 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la hidrólisis se efectúa en atmósfera de nitrógeno.

25 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque el hidrolizante alcalino es metóxido sódico.

5.- Procedimiento de obtención de compuestos esteroides.

Esta memoria consta de veinticuatro páginas escritas por una sola cara.

BARCELONA

2021 1962

JOSE M. ...  
P. P.