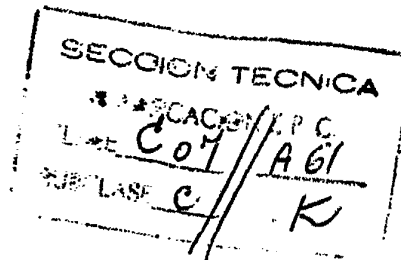


370227



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS DE TRI-  
TERPENOIDE", a favor de la firma suiza RAVIZZA, S.A., resi-  
dente en 11 Avenue J.J. Mercier - LAUSANNE (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

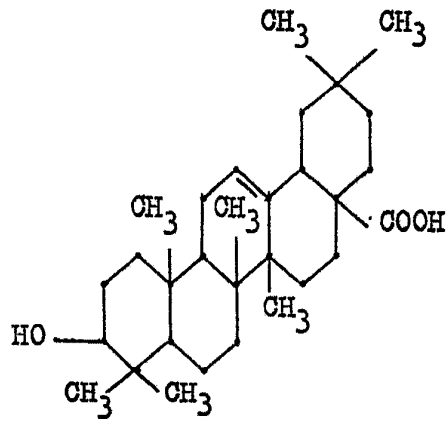
La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de triterpenoide, derivados de ácido olea-  
nólico, y al procedimiento para su preparación.

5. Es conocido que el ácido oleanólico es una sapoge-  
nina contenida como tal o bajo la fórmula de saponina en  
un número de extractos naturales.

Tiene la fórmula estructural :



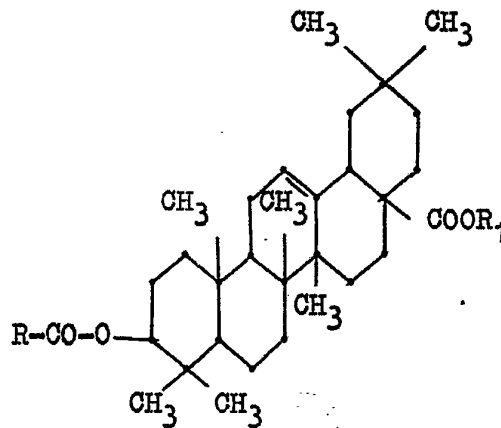
5.



10.

Nosotros preparamos ahora una nueva clase de derivados de ácidos oleanólico comprendidos en la fórmula general:

15.



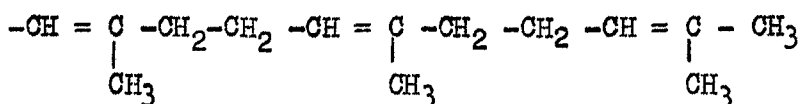
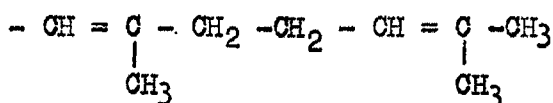
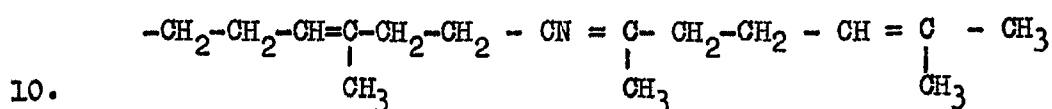
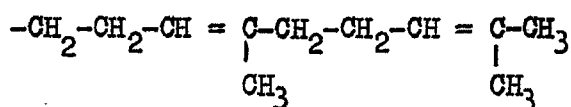
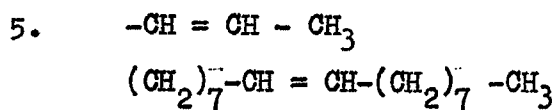
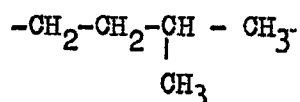
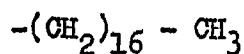
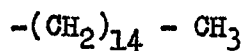
20.

en donde

25.

R es una cadena alifática saturada o insaturada, lineal o ramificada (donde el ramificado no tiene más de 2 átomos de carbono), que comprende de 3 a 20 átomos de carbono, mientras que R<sub>1</sub> significa -CH<sub>2</sub>R, donde R es como se definió anteriormente.

Las significaciones preferidas para R son :



15. Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento que comprende de las etapas siguientes :

a) El grupo 3-hidroxi del ácido oleanólico se esterifica por medio de un haluro de ácido de la fórmula R-CO-X o de un anhídrido de ácido de la fórmula (R-COO)<sub>2</sub>O, donde R tiene las significaciones arriba indicadas, y X es halógeno. Esta etapa se realiza en presencia de uno o más disolventes apróticos, preferentemente en presencia de una mezcla de tales disolventes que comprende un compuesto amino terciario,

20.



tal como piridina o dimetilammina, que actúa no solo como disolvente para el reactivo, sino también como agente ligador de ácido, a una temperatura comprendida entre 0° y 130°C, dependiendo del haluro o anhídrido de ácido utilizado.

5.           b) El grupo carboxílico en la posición 17, se transforma en un grupo -COX, donde X=halógeno, por medio de un agente halogenante.

10.           Preferentemente, se utiliza cloruro de tionilo en presencia o no de un disolvente orgánico apropiado y a temperatura ambiente.

15.           El derivado 17-carbohaluro del ácido oleánico así formado se esterifica en la posición 17 al adicionar una cantidad equimolecular o un ligero exceso de un alcohol de la fórmula  $R_1-OH$ , donde  $R_1$  tiene la significación precedentemente indicada. Esta etapa de esterificación se realiza de preferencia en presencia de un compuesto aminoterciario, que actúa como disolvente para los reactivos y como agente ligador de ácido.

20.           c) Alternativamente, el grupo carboxílico en la posición 17 puede esterificarse directamente con un haluro alquílico de la fórmula  $R_1X$ , donde  $R_1$  es como se definió anteriormente y X es halógeno. La reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico y de una sustancia alcalina tal como carbonato alcalino o bicarbonato alcalino, bajo condiciones de reflujo. Los alcoholes de peso molecular bajo y la dimetilformamida son los disolventes preferidos.
- 25.



Las etapas arriba indicadas a), b), c) pueden realizarse en cualquier sucesión deseada sin perjuicio para el producto final a ser obtenido. En otras palabras, es completamente lo mismo, para el fin de obtener los nuevos compuestos de la invención, esterificar primero el grupo 3-hidroxilo y luego el grupo 17-carboxi o viceversa, así como también es totalmente lo mismo realizar la esterificación del grupo 17-carboxi a través del procedimiento b) o c).

Los nuevos compuestos de la invención son altamente activos como productos antiflogísticos y anti-ulcéricos y están totalmente privados de efectos secundarios y tóxicos en las dosis terapéuticas. Así, es asimismo un objeto de la presente invención composiciones terapéuticas que comprenden como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la invención.

EJEMPLO 1.-

Preparación de oleato 3-O-estearoil-geranílico.

A 0,03 moles de ácido oleico, disueltos en 120 cc. de dimetilformamida anhidra, se adicionan 0,032 moles de bromuro geranílico y 6 gramos de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  anhidro.

La mezcla es refluida bajo agitación durante 12 horas.

La totalidad de la reacción se comprueba por medio de cromatografía en una capa delgada del gel silíceo, utilizando como eluente una mezcla de acetato etílico; hexano en la relación 7 : 3. Si, después del tiempo indicado, aún está presente ácido oleanólico no reaccionado, se adiciona ulte-



riormente 0,003 moles de bromuro geranílico y la mezcla es refluida durante 3 horas más.

5. La mayor parte de las dimetilformamidas se evapora bajo presión reducida, se adiciona agua y HCl y la mezcla es extraída tres veces con éter. Los extractos de éter se mezclan, lavan con soluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora hasta sequedad.

10. El 17-éster oleoso así obtenido se fija en piridina adicionado de 0,03 moles de cloruro estearóilico y se refluje durante la noche. La piridina se elimina por evaporación bajo presión reducida, el residuo se fija con éter y la capa de éter se lava primero con HCl 0,1 N y luego con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua. La otra capa se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evapora hasta sequedad.

15. El residuo se fija con éter de petróleo y se purifica mediante cromatografía en una columna llenada de  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (actividad I).

El compuesto se eluye con éter de petróleo y con una mezcla de éter de petróleo:benceno 75 : 25.

20. El compuesto obtenido tiene un peso molecular

$$= 859,42; [\alpha]_D^{20} = 41,5^\circ.$$

En los dibujos, las ordenadas significan la transmitancia en % y las abcisas la frecuencia ( $\text{cm}^{-1}$ ).

25. La curva del espectro de absorción infrarroja se muestra en las figuras como espectro 1.



De acuerdo con un procedimiento idéntico, se han preparado asimismo los compuestos identificados a continuación :

- 2 - oleato 3-O-oleoil-pentílico  
peso molecular = 791,31;  $[\alpha]_D^{20} = +45,6^\circ$ .  
5. Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 2.
- 3 - oleato 3-O-caproil-palmitílico  
peso molecular = 779,31 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 46,3^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 3.
- 4 - oleato 3-O-palmitoil-palmitílico  
10. peso molecular = 943,58 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 35,9^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 4.
- 5 - oleato 3-O-estearoil-crotílico  
peso molecular = 777,25 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 41^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 5.
15. 6 - oleato 3-O-oleoil-crotílico,  
peso molecular = 775,25 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 39^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 6.
- 7 - oleato 3-O-oleoil-geranílico  
20. peso molecular = 857,42 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 39,5^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 7.
- 8 - Oleato 3-O-estearoil-palmitílico  
peso molecular = 971,58 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 36,5^\circ$   
Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 8.



9 - Oleato 3-O-estearoil-hidrogeranílico

Peso molecular = 862 ;  $[\alpha]_D^{20} = + 42,4^{\circ}$

Espectro infrarrojo como se muestra en el espectro 9.

5. Todos los índices  $[\alpha]$  se han determinado a partir de una solución al 1% en cloroformo.

Los espectros de absorción infrarroja se han realizado sobre una película del producto, en una célula de cloruro sódico.

10. Como ya se ha citado, los nuevos compuestos de la invención son particularmente valiosos como compuestos anti-ulcéricos.

La actividad antiulcérica de los nuevos compuestos se ha evaluado de acuerdo con el ensayo de F. Röhn, G. Seybold, R. Pirtkien: Arzn. Forsch, 1964, 14, 47-50.

15. El grupo de animales indicados con X, son los grupos de control, el grupo de animales indicados con A, han recibido per os, por 10 días, 200 mg/día de ácido oleanólico pu-  
20. ro; los grupos restantes de animales han recibido por os, por 10 días, 200 mg/día del compuesto preparado en el ejemplo cuyo número se da. La úlcera producida por la glucosa en los animales de control ha sido igual a 100;

	<u>Grupo de animales</u>	<u>Indice de úlcera producida</u>
	X	100
	A	92
25.	1	79
	3	79
	4	40



Las dosis terapéuticas útiles están comprendidas entre 20 y 200 mg con una administración diaria máxima de 1-2 g.

Los compuestos pueden administrarse tanto oral como parentéricamente.

Por ejemplo, una composición apropiada para la administración oral es la siguiente :

Oleatoato 3-O-estearoil-geranílico	50 gramos
Levilite	50 "
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	50 "

Los ingredientes anteriores se amasan y granulan con 10 % de gelatina. Luego se adiciona 20 gramos de almidón y 3 gramos de estearato magnésico y se preparan tabletas de acuerdo con el arte, conteniendo cada tableta 60 mg. de compuesto activo.

Se pueden preparar viales que contiene 20 mg. de oleatoato 3-O-palmitoil-palmitílico disuelto en aceite de sésamo, neutro de acuerdo con la U.S. Pharmacopeya, q.s. ad 2 cc.

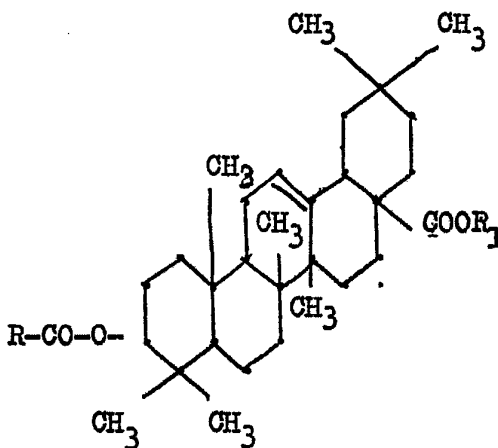


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran como no divulgadas ni practicadas en España, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente inglesa nº 38024/68 del 8 de agosto de 1968.

5. 1.- Procedimiento para la preparación de compuestos de triterpenoide comprendidos en la fórmula general

10.



15.

donde :

R es una cadena alifática lineal o ramificada, saturada o insaturada, que comprende de 3 a 20 átomos de carbono, y



- $R_1$  es  $-CH_2R$ , donde R tiene la significación anterior, caracterizado en que el grupo 3-hidroxi del ácido oleanólico se esterifica con un agente acilante seleccionado en el grupo que comprende haluros de ácido de la fórmula  $R-CO$  y anhídridos de ácido de la fórmula  $(R-COO)_2O$ , donde X es halógeno y R es como se ha definido anteriormente, y el grupo carboxílico en posición 17 se esterifica por medio de un agente esterificante apropiado.
5. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el grupo carboxílico en posición 17 se transforma en un grupo de haluro de carbono con un agente halogenante y el compuesto obtenido se esterifica por medio de un alcohol de la fórmula  $R_1-OH$ , donde  $R_1$  es  $-CH_2R$ , siendo R un radical como se ha definido previamente.
10. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado en que el grupo carboxílico en posición 17 se esterifica por medio de un haluro alquílico de la fórmula  $R_1X$ , donde X es un átomo de halógeno y  $R_1$  es  $-CH_2R$ , siendo R un radical como se ha definido previamente.
15. 4.- Procedimiento, según la reivindicación 3, en donde la acilación de ácido oleanólico se realiza en presencia de por lo menos un disolvente aprótico que consta de o que comprende un compuesto amino terciario, y a una temperatura comprendida entre  $0^\circ$  y  $120^\circ C$ .
20. 5.- Procedimiento, según la reivindicación 2, caracterizado en que el grupo carboxílico se halogena con
- 25.



cloruro de tionilo a temperatura ambiente, y la esterificación se realiza en presencia de un compuesto amino terciario.

5. 6.- Procedimiento, según la reivindicación 3, caracterizado en que el grupo carboxílico se esterifica en presencia de un disolvente orgánico y de pequeñas cantidades de una sustancia alcalina tal como carbonato o bicarbonato alcalino, bajo condiciones de reflujo.

10. 7.- Procedimiento, según la reivindicación 6, caracterizado en que el disolvente orgánico se selecciona en el grupo que comprende alcoholes de bajo peso molecular y dimetilformamida.

8.- Procedimiento para la preparación de compuestos de triterpenoide.

15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva, que consta de 4 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de agosto de 1969.

p.e.

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES  
F. E.  
JOSÉ RODRIGUEZ