



20 JUL. 1978

ES

(11)

(21)

(22)

| | |
|-----------------------|-----------|
| NUMERO | 458444 |
| FECHA DE PRESENTACION | -4 MAY 77 |

(10) A1

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

458444

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|--|--|--------------------------------------|
| 90 PRIORIDADES: | | |
| 31 NUMERO | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| 54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO 3 β , 11 α -DIHIDROXI--OLEAN-12-EN-30-OICO Y SUS ESTERES. | | |
| 71 SOLICITANTE (S) FABRICA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS ABELLO, S. A. | | |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE Madrid, calle de Julián Camarillo, nº 8 | | |
| 72 INVENTOR (ES) D. JUAN-JULIO BONET SUGRAÑES D ^a CARMEN BROSÁ BALLESTEROS | | |
| 73 TITULAR (ES) | | |
| 74 REPRESENTANTE | | |



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

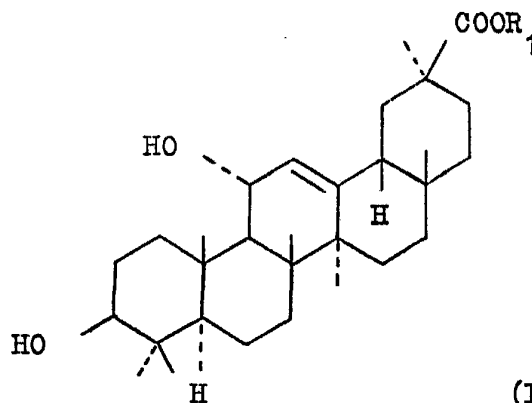
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO $3\beta, 11\alpha$ - DIHIDROXI-
-OLEAN-12-EN-30-OICO Y SUS ESTERES", a favor de la firma FABRICA
DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS ABELLO, S. A., domiciliada
en Madrid, calle de Julián Camarillo, nº 8.

---oOo---

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto la preparación de
nuevos derivados del ácido 18β -glicirrético, de fórmula general

(I)



donde R_1 representa hidrógeno o un resto alquilo.

Los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades anti-inflamatorias que los hacen potencialmente aptos para ser utilizados en el tratamiento de algias articulares, afecciones reumáticas.

5.

El fundamento de la síntesis es la epimerización en C-12, en medio ácido, del ácido $3\beta,11\alpha$ -dihidroxi-olean-12-en-30-oico (III) seguida de la esterificación correspondiente en C-30. A continuación se describe un ejemplo ilustrativo del invento sin carácter limitativo (Esquema 1).

10.

Acido $3\beta,11\alpha$ -dihidroxi-olean-12-en-30-oico (IV)

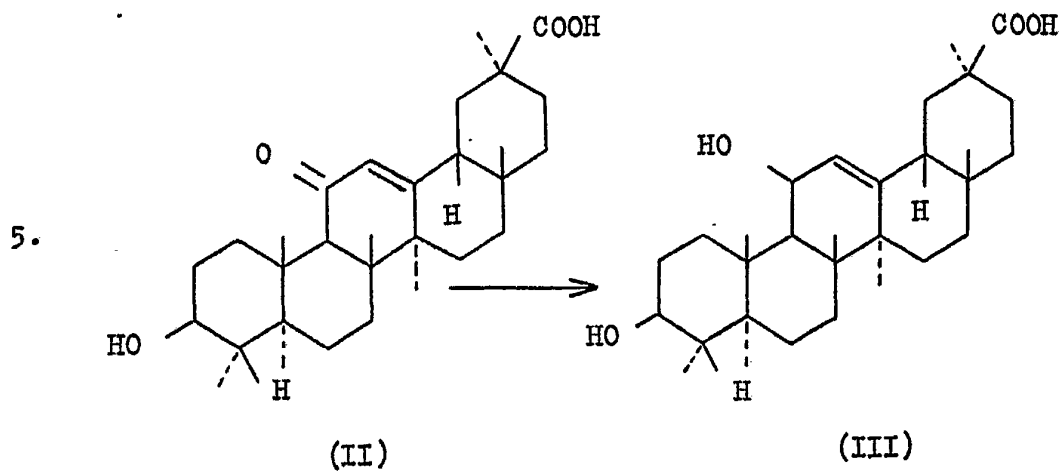
Se disuelven 400 mg. de III, obtenido por reducción del ácido 18β -glicirrético (II), en 400 ml de acetona, añadiéndose, bajo fuerte agitación magnética, 300 ml de agua y unas gotas de ácido clorhídrico, hasta pH 2. La solución se deja a temperatura ambiente y siempre bajo agitación, durante 4 horas. Se neutraliza con sosa 4N hasta pH 6 y se evapora la acetona al vacío. El residuo se extrae con acetato de etilo, lavando las fases orgánicas con agua y secándola sobre sulfato sódico. La evaporación del disolvente proporciona, con rendimiento prácticamente cuantitativo, el alcohol 11 (IV).

15.

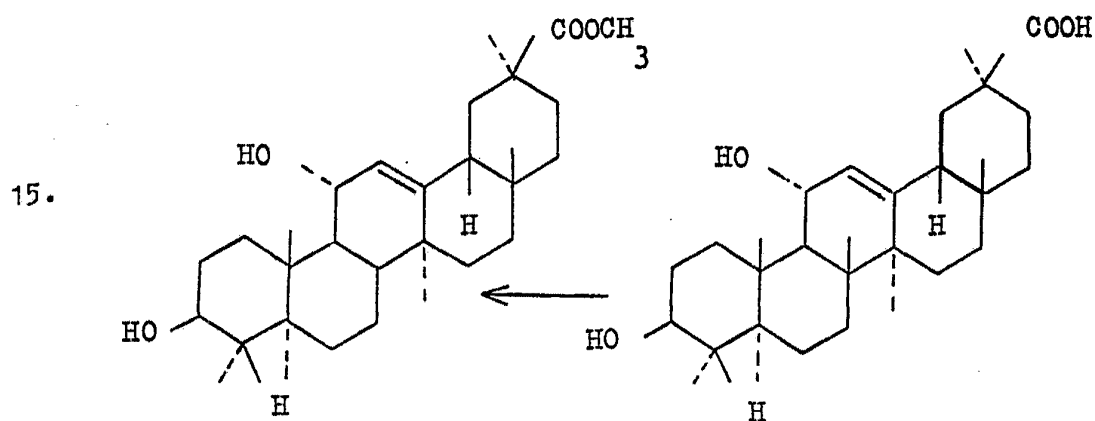
20.

Alternativamente, puede procederse directamente por isomerización del crudo la reacción $II \longrightarrow III$, en las condiciones descritas, es decir, sin aislar el 11β -alcohol III, cuya naturaleza de producto intermedio ha sido, por otra parte, comprobada experimentalmente en todos los casos. El proceso $II \longrightarrow (III) \longrightarrow IV$, transcurre con inferior rendimiento al paso $III \longrightarrow IV$.

25.



10.



20.

Esquema 1.

Obtención del ester metílico (V)

25.

Sobre 230 mg de (IV) disueltos en 20 ml de acetona, se destila un exceso de diazometano recién preparado (se disuelven 500 mg de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida en 20 ml de éter se añaden lentamente 5 ml de potasa etanólica al 5% y se destila el éter, que arrastra el diazometano. Alcanza coloración amarillase deja unos momentos en reposo y se elimina el exceso de diazometano con corriente de nitrógeno. La evaporación a sequedad al vacío proporciona el ester V con rendimiento prácticamente cuantitativo. Tras dos recristalizaciones de

30.

acetona/éter de petróleo:

P.F.; 258° C

$(\alpha) \frac{20}{D} = 78,1^{\circ}$ (c= 0,36; acetona)

5.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se declara como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

10.

1ª.- Procedimiento de obtención del ácido $3\beta, 11\alpha$ -dihidroxi-olean-12-en-30-oico y sus ésteres, caracterizado por el hecho de someter a una epimerización en C-12, en medio ácido, al ácido $3\beta, 11\beta$ -dihidroxi-olean-12-en-oico y a lo que se hace seguir una esterificación correspondiente en C-30.

15.

2ª.- Procedimiento de obtención del ácido $3\beta, 11\alpha$ -dihidroxi-olean-12-en-30-oico y sus ésteres.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de cuatro hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

20.

Madrid, a 4 MAY 77

FABRICA DE FARMACOS
FARMACIA
Alfonso

PRESENTE

Alfonso