

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978 (10) ES

(11) NUMERO	458446	(10) A1
(22) FECHA DE PRESENTACION	-4 MAY 77	

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

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D, A61K	
(54) TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO (3,2- α) PIRAZOL-11--OXOOLEAN-2-, 12-DIEN-18 β -30-OICO ESTERIFICADO.		
(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. JUAN RIBO ARBOLEDAS		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE		



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

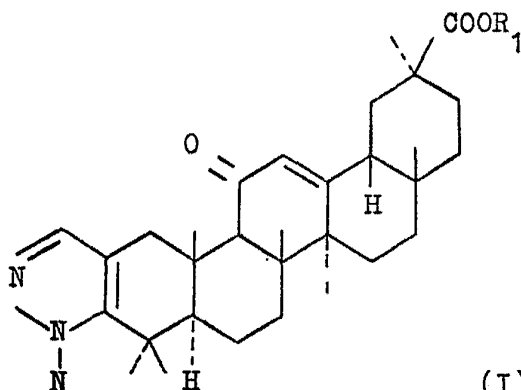
por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL ACIDO (3,2-c) PIRAZOL-
-11-OXOLEAN-2,12-DIEN-18 β -30-OICO ESTERIFICADO", a favor de
la firma FABRICA DE PRODUCTOS QUIMICOS Y FARMACEUTICOS ABELLO,
S. A., domiciliada en Madrid, calle de Julián Camarillo nº 8.

--oOo--

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento tiene por objeto la preparación
de nuevos derivados del ácido 18 β -glicirrético, de fórmula ge-
neral (I).

5.



10.

donde R₁ representa un resto alquilo.

Los compuestos de fórmula (I) poseen propiedades anti-inflamatorias que los acen potencialmente aptos para ser utilizados en el tratamiento de algias articulares, y afecciones reumáticas. El fundamento de la síntesis es la condensación con hidrazina del 2-hidroximetilen-3-oxo derivado del ácido glicirrético, esterificado en C-30, al que se llega por una previa condensación de los esteres del ácido 3-oxo-18 β -glicirrético con formiato de etilo.

5. Como ejemplo ilustrativo del invento, sin carácter limitativo, se describe a continuación la síntesis del ester metílico del ácido (3,2-c)-pirazol-11-oxoclean-2,12-dien-18 β -30-oico (VI) (Esquema 1).

Glicirretato de metilo (III)

15. 2 g ($4,25 \times 10^{-3}$ mols) de ácido glicirrético (II) se disuelven en 500 ml de acetona y la solución se satura de diazometano (obtenido "in situ" por acción de 60 ml de potasa etanólica 5% sobre 2 g de N-metil, N-nitroso p-toluensulfonamida) agitando durante la operación. Una vez saturada (color amarillo de la solución) se deja en reposo, eliminando el exceso de diazometano con corriente de nitrógeno.

20. Evaporando el disolvente y recristalizado el producto de acetona/éter de petróleo, se obtienen 1,9 g de glicirretato de metilo (III).

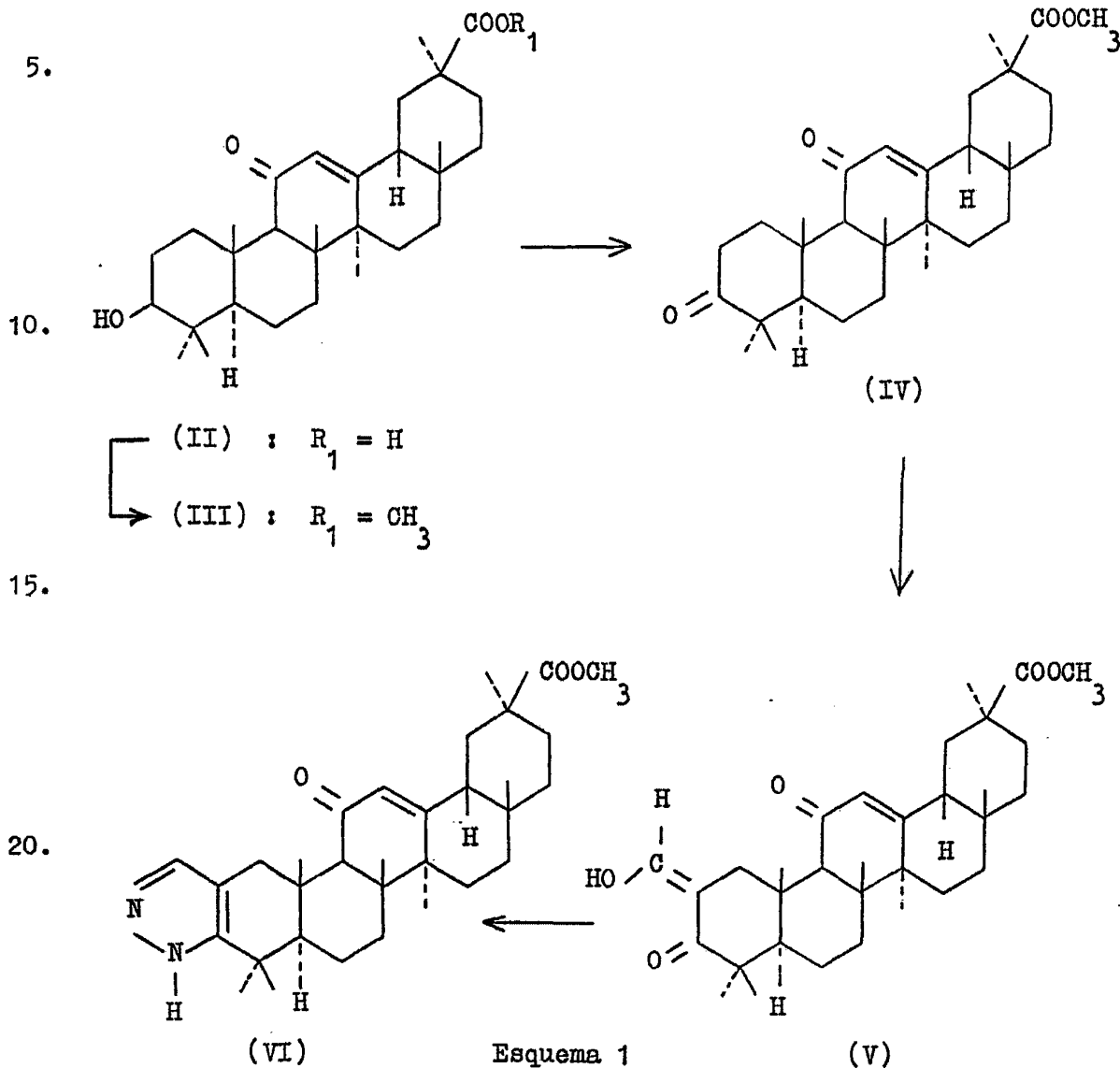
25. P.f.: 274-282° (con descomposición)

$(\alpha)_D^{15} = + 158^\circ$ (c= 1; cloroformo)

3-oxo-glicirretato de metilo (IV)

30. 2 g ($4,13 \times 10^{-3}$ mols) de glicirretato de metilo (III) se disuelven en 500 ml de acetona y se añaden agitando 5 ml de reactivo de Jones (anhídrico crómico-ácido sulfúrico) reciente-

mente preparado. Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos, al término de los cuales se añaden 75 ml de metanol hasta destrucción del exceso de reactivo (coloración verde).



Se neutraliza con solución al 5% de bicarbonato sódico y se evapora el disolvente a vacío hasta un 10% de su volumen inicial, extrayendo seguidamente con acetato de tilo, lavando varias veces con agua hasta eliminación total de las sales inorgánicas. Se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente.

Después de recristalizar de acetona/éter de petróleo, se obtienen 1,6 g de 3-oxo-glicirretato de metilo (IV).

P.f.: 246-7°C

$(\alpha)_{D}^{20} = + 183^{\circ}$ (c= 0,5; cloroformo)

5. 2-Hidroximetilen-3-oxo-glicirretato de metilo (V)

2 g ($4,15 \times 10^{-3}$ mols) de 3-oxo-glicirretato de metilo (IV), se disuelven en 100 ml de benceno seco (destilado azeotrópicamente y conservado sobre Na hilado). Se añade a la solución 1 g de hidruro de Na (80% de suspensión en aceite de parafina) (0,042 mols) y se agita la suspensión formada mientras se van añadiendo 15 ml (0,287 mols) de formiato de etilo recién destilado.

Se mantiene bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

15. Se acidula con ácido sulfúrico al 5% y se extrae con benceno. Tras secado sobre sulfato magnésico, evaporación de disolvente y recristalización de acetona/éter de petróleo, se obtienen 1,88 g de 2-hidroximetilen-3-oxo-glicirretato de metilo (V).
P.f.: 225-231°C (con descomposición)

20. $(\alpha)_{D}^{20} = + 234^{\circ}$ (c= 0,5 cloroformo)

(3,2-c) Pirazol-11-oxoolena-2,12-dien-18 β -30-oato de metilo (VI)

540 mg ($1,06 \times 10^{-3}$ mols) de 2-hidroximetilen-3-oxo-glicirretato de metilo (V), se disuelven en 300 ml de etano. A la solución se añaden 0,1 ml de hidrato de hidrazina 98% ($1,7 \times 10^{-3}$ mols) y se mantiene a ebullición durante 2 horas.

Eliminado el disolvente al vacío y tras recristalizaciones de acetona/éter de petróleo, se obtienen 450 mg del derivado pirazólico VI.

P.f.: 229-230°C

30. $(\alpha)_{D}^{20} = + 188^{\circ}$ (c= 0,5; cloroformo)

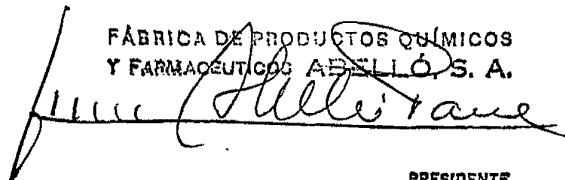
N O T A

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

5. 1ª.- Procedimiento para la síntesis de esteres del ácido (3,2-c) pirazol-11-oxoolean-2,12-dien-18 β -30-oico, de fórmula general (I), por condensación de 2-hidroximetilen-3-oxo derivados del ácido glicirrético con hidrazina.
- 2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, para la síntesis de los citados 2-hidroximetilen-3-oxoderivados, por condensación de los esteres del ácido 3-oxo-18 β -glicirrético con formiato de etilo.
- 3ª.- Procedimiento de obtención del ácido (3,2-c) Pirazol-11-oxoolean-2,12-dien-18 β -30-oico esterificado.
10. Según se describe y reivindica en la presente memoria, que consta de cinco hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.
- 15.

Madrid, a -4 MAY 77

FÁBRICA DE PRODUCTOS QUÍMICOS
Y FARMACÉUTICOS ABELLÓ, S. A.



PRESIDENTE

