



457996
10 ES 11 NUMERO 10 A1
12 REGISTRO DE ACUERDO
13 LOS QUE FIGURAN EN LA PRE-
14 SENTE DESCRIPCION Y SEGUN EL CON-
15 TENIDO DE LA MEMORIA ADJUNTA,
CAS 32 - 5 OCT. 1978
PATENTE DE INVENCION

10 PRIORIDADES: 11 NUMERO	12 FECHA	13 PAIS
21296-A/77	16 Marzo 1977	Italia.

14 FECHA DE PUBLICIDAD	15 CLASIFICACION INTERNACIONAL	16 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C A61K	

17 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE ACIDO OLEANOI-
CO".

18 SOLICITANTE (S)

I.S.F., S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Via Leonardo da Vinci, 1 - 20090 TREZZANO SUL NAVIGLIO (Mi) ITALIA.

19 INVENTOR (ES)

Giorgio Pifferi; Achille Umari - Ronchi; Carlo Farina;
Afro Gamba

20 TITULAR (ES)

I.S.F., S.p.A.

21 REPRESENTANTE

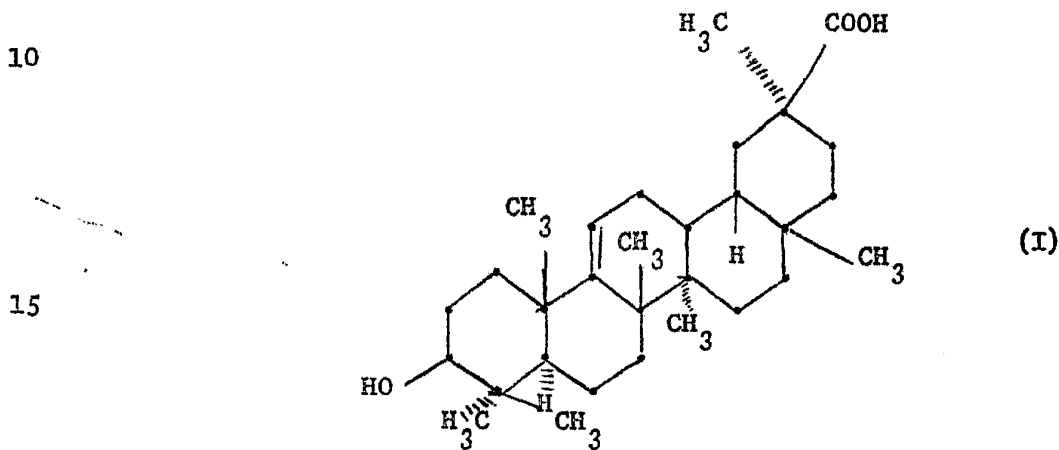
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial.

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a nuevos derivados de ácido oleanico que tienen interesantes actividades farmacológicas.

5 Mas particularmente se refiere al ácido 3beta-hidroxi-18beta-olean-9-en-30-oico que tiene la fórmula estructural



20 y los ésteres correspondientes en posición 3 con ácidos mono- o di-carboxílicos conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono, así como sus sales con metales alcalinos, aminoácidos y cobre, y al procedimiento para su preparación.

25 Los ácidos acético, propiónico, butírico, malónico, succínico y glutárico se incluyen entre los ácidos mono- y di-carboxílicos apropiados para esterificar el grupo 3-hidroxílico del compuesto I. Entre las sales alcalinas de 3-ésteres y 3-emiésteres antes citadas del ácido de la fórmula I se prefiere particularmente la sal sódica.

30 Entre las sales con aminoácidos de los 3-ésteres y 3-emiesteres antes citadas del ácido de la fórmula I se prefiere -

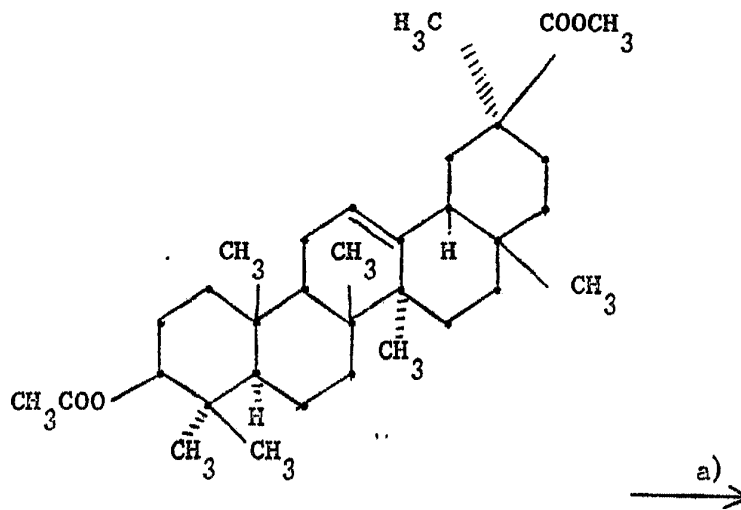
particularmente la sal lisínica. Según el procedimiento del presente invento, el compuesto de la fórmula I, sus ésteres en posición 3 con ácidos mono- y di-carboxílicos conteniendo 2 a 5 átomos de carbono, así como las sales correspondientes con metales alcalinos, aminoácidos y cobre, se preparan a -
5 partir de un éster alquílico del ácido 3beta-aciloxi-18beta-olean-12-en-30-oico mediante oxidación a), tratamiento sucesivo apropiado del compuesto 12-ceto correspondiente mediante introducción de un doble enlace en posición 9-11 b) y, por
10 último, reducción del grupo ceto en posición 12 c) para obtener el ácido 3beta-hidroxi-18beta-olean-9-en-30-oico que se transforma, sucesivamente, según técnicas conocidas, en los ésteres correspondientes en posición 3 con ácidos mono- y di-carboxílicos conteniendo de 2 a 5 átomos de carbono y e-
15 ventualmente en las sales correspondientes de metales alcalinos, aminoácidos, cobre.

El procedimiento se describe esquemáticamente como sigue en una de sus modalidades preferidas:

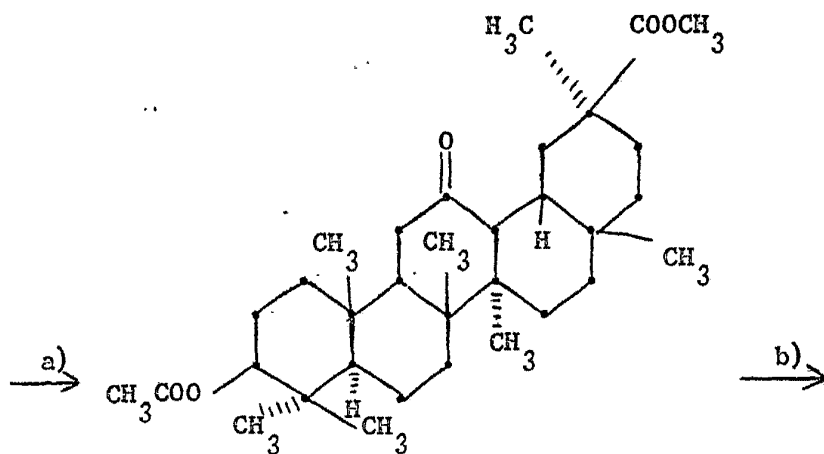
20

25

30



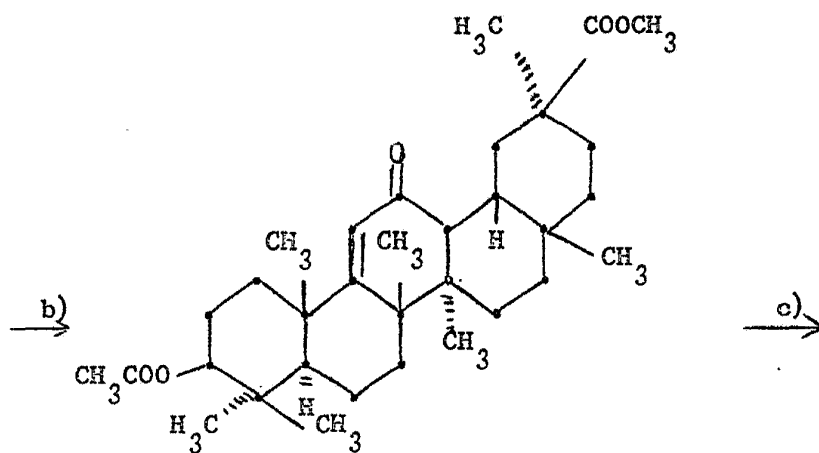
5



10

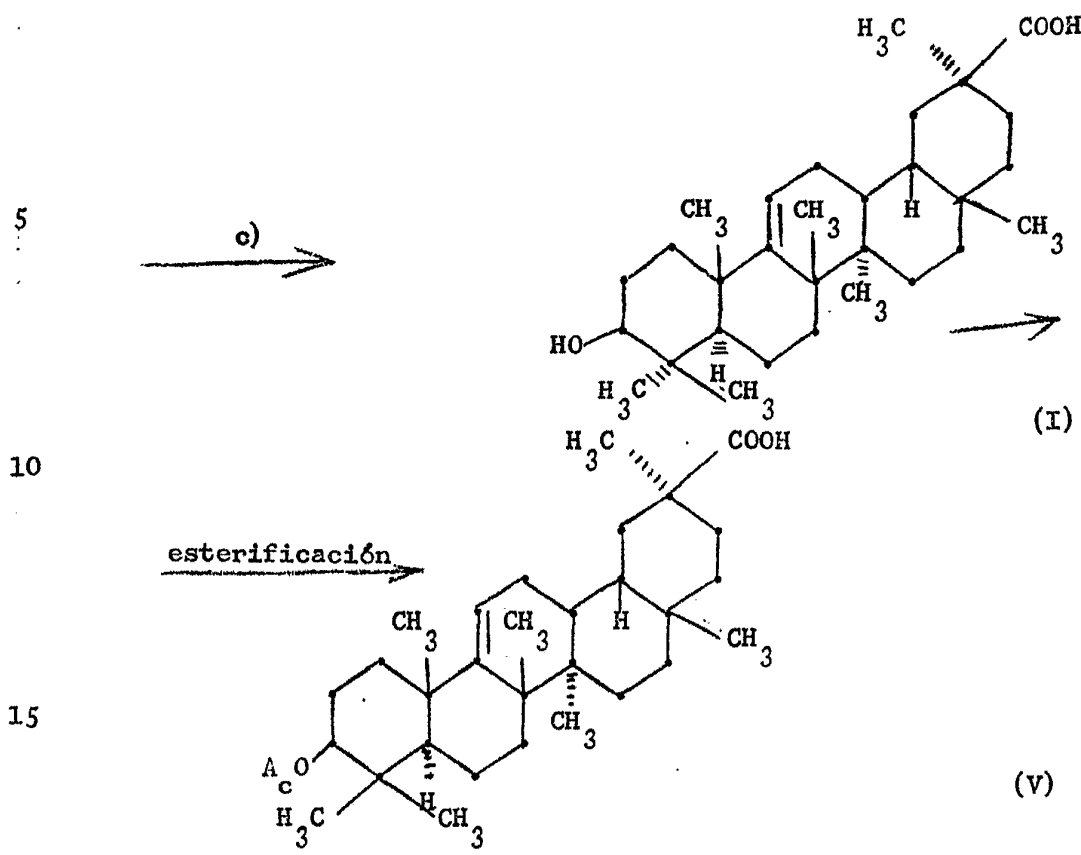
(III)

15



20





20 La reacción de oxidación puede llevarse a ca-
bo utilizando en calidad de agente oxidante peróxido de hi-
drógeno en presencia de ácido acético glacial, ácido meta-
clorperbenzoico, ácido monoperftálico, ácido perbenzoico y
en presencia de disolventes clorados apropiados tal como, -
por ejemplo, cloroformo y cloruro de metileno. Según el -
25 tipo de agente oxidante elegido la reacción tiene lugar a
una temperatura comprendida entre 24 y 100°C en condicio-
nes anhidras o en solución acuosa. El compuesto oxidado III
se trata sucesivamente de forma apropiada para introducir
un doble enlace entre las posiciones 9-11; la reacción -
30 (b) se lleva a cabo, generalmente, en condiciones anhidras

en presencia de cloro o bromo en disolventes apropiados tal como ácido acético, cloroformo y cloruro de metileno, después de lo cual el compuesto insaturado II se reduce apropiadamente c) al compuesto 12-desoxi I correspondiente haciendo reaccionar
5 II a una temperatura superior a 100°C en condiciones anhidras en un disolvente prótico, tal como glicoles y alcoholes saturados de elevado punto de ebullición, con hidrazina o derivados de hidrazina y una base fuerte tal como alcoholatos e hidróxidos de metales alcalinos tal como, por ejemplo, metilato sódico, etilato sódico, tercibutilato potásico,
10 hidróxido sódico y potásico. Luego se trata el compuesto I según las técnicas del arte para obtener los ésteres correspondientes en 3 y eventualmente se salifica en sus posibles funciones carboxílicas presentes en la molécula con metales alcalinos, aminoácidos y cobre.

Los compuestos del presente invento poseen una notable actividad antiúlcera y no presentan efectos de retención de sodio con las dosis efectivas, que, junto con una ausencia de toxicidad con las dosis activas, los hacen farmacológicamente muy interesantes.

Se estudiaron ampliamente en pruebas llevadas a cabo con animales utilizando como compuesto de comparación carbenoxolona o sal disódica de ácido glicirrético 3-hemisuccinato que representa el compuesto antiúlcera del mercado que
25 tiene la estructura química mas parecida a los compuestos del invento. Estos últimos compuestos, comparados con este estándar, han revelado que poseen, sorprendentemente, una interesante actividad antiúlcera prácticamente dissociada de la actividad retentora de sodio indeseada con las dosis efectivas.

30

Actividad ANTI-ULCERA

La prueba se llevó a cabo sobre ratones Swiss machos con un peso medio de 23 g sometidos a tensión por -
frio mediante inmersión en agua y tensión de contención se-
gún el método de C.J. Pfeiffer ("Peptic ulcer" - Munksgaard,
5 1971, pág. 84). Se midieron tres niveles de dosificación,
25, 50 y 100 mg/kg y 15 animales por cada nivel de dosifica-
ción.

La actividad anti-úlceras de los compuestos se
evaluó calculando la inhibición media porcentual que indica
10 la inhibición del índice de gravedad de la úlcera en los ani-
males tratados, considerando como 100 el índice de gravedad
de los testigos. Los resultados obtenidos se indican en la
Tabla siguiente:

TABLA I

15

Compuesto	Dosis mg/kg os	Inhibición media %	DL ₅₀ en el ra- tón mg/kg os
Sal disódica de ácido 3beta-(3-car- boxipropionoxi-18-- beta-olean-9-en-30 -oico	25	13	1000
	50	22,5	
	100	70,5	
carbenoxolona	25	29,5	700
	50	29	
	100	63,5	

20

25

Actividad ANTI-DIURETICA

La prueba se llevó a cabo sobre ratas macho Wis-
tar con un peso de 170 g sometidas, según el método de F.M.
30 Sullivan "Carbenoxolona in Gastroenterology" - Butterworth,
London 1972, pág. 3), a administración, mediante sonda gástri-

ca, de 4 cc de solución fisiológica, a la que se adiciona el compuesto bajo prueba disuelto en 1 cc de agua destilada. Se recogen los orines producidos en cinco horas después del tratamiento y se determina el contenido de potasio y de sodio. Las pruebas se llevaron a cabo con dos niveles de dosificación, 30 y 60 mg/kg, utilizando para cada nivel de dosificación 8 pares de animales.

La actividad anti-diurética de los compuestos se evalúa por medio de la inhibición porcentual de la relación Na^+/K^+ , considerando como 100 la relación observada en los testigos.

TABLA II

Compuesto	dosis mg/kg	Na^+/K^+	% de inhibición
Sal disódica de ácido 3beta-(3-carboxi-propionoxi-18beta-olean-9-en-30-oico	30	3,18	0
	60	3,59	- 3%
carbenoxolona	30	1,81	43
	60	1,24	64

EJEMPLO I

Acido 3beta-hidroxi-18beta-olean-9-en-30-oico

Se disuelven 2,5 gramos del éster metílico de ácido 3beta-acetoxi-18beta-olean-12-en-30-oico en 200 cc de ácido acético glacial adicionando 7,5 cc de peróxido de hidrógeno a 120 vol. Se mantiene la solución durante dos horas en un baño de agua a 100°C y se evapora sucesivamente la mezcla reaccional en vacío; se purifica el residuo sólido mediante cristalización en alcohol metílico-cloruro de metileno.

Se obtienen 2,2 gramos de cristales incoloros formados por el éster metílico del ácido 3beta-acetoxi-12-oxo-18beta-olean-30-oico, fundente a 299-301°C.

5 $[\alpha]_D^{25} + 28,4^{\circ}$ (c = 1,5; CHCl₃). Se disuelven 2,5 gramos del éster metílico de ácido 3beta-acetoxi-12-oxo-18beta-
-olean-30-oico en 220 cc de ácido acético glacial al que se adicionan algunas gotas de ácido bromhídrico al 40%.

10 Se instilan en la solución a la temperatura ambiente, 0,3 cc de bromo disuelto en 13 cc de ácido acético. Se calienta la solución a 40°C durante 15 minutos y luego se deja reposar a la temperatura del ambiente durante 20 horas.

Luego se vierte la mezcla reaccional en hielo y se aísla el sólido que precipita mediante filtración.

15 Mediante cristalización en alcohol metílico/cloruro de metileno se obtienen 2 g de cristales incoloros formados por éster metílico de ácido 3beta-acetoxi-12-oxo-18beta-
-olean-9-en-30-oico fundente a 288-290°C. $[\alpha]_D^{25} + 93,6^{\circ}$
(c = 2; CHCl₃).

20 Se introducen en una autoclave 2 gramos de éster metílico de ácido 3beta-acetoxi-12-oxo-18beta-olean-9-en-30-oico junto con etilato sódico preparado a partir de 15 cc de alcohol etílico absoluto y 1,7 g de metal sódico. Se calienta la mezcla reaccional en reflujo bajo atmósfera de nitrógeno hasta la completa disolución del sodio y luego se
25 adicionan 8 cc de hidrazina anhidra al 95%, calentándose durante 18 horas a 180°C. Se vierte la mezcla reaccional en hielo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae continuamente con cloroformo.

30 Los extractos clorofórmicos evaporados dan un residuo que se purifica sobre columna de gel de sílice eluyéndose con cloruro de metileno-alcohol metílico 96:4. Se obtie-

ne 1,4 gramos de cristales formados por ácido 3beta-hidroxi-
-18beta-olean-9-en-30-oico fundente a 312-318°C (con descom-
posición); $[\alpha]_D^{25} + 88^\circ$ (c = 0,2; CHCl₃/MeOH 9:1).

EJEMPLO 2.

5 Acido 3beta-(3-carboxipropionoxi)18beta-olean-9-en-30-oico

Se calienta a 100°C, durante 10 horas, una
solución formada por 2,5 g de ácido 3beta-hidroxi-18beta-
-olean-9-en-30-oico y 1,3 g de anhídrido succínico en 10
cc de piridina anhidra. La solución oscura, enfriada a 30°C,
10 se vierte en 100 cc de una solución al 10% de ácido sulfúri-
co enfriado por hielo.

Se recoge el precipitado en vacío, se lava
con 100 cc de agua precalentada a 50°C y se seca bajo vacío.
Se obtienen 2,6 gramos de ácido 3beta-(3-carboxipropionoxi)-
15 -18beta-olean-9-en-30-oico que mediante cristalización en al-
cohol etílico funde a 314-316°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{25} + 79,2^\circ$ (c = 0,2; CHCl₃/CH₃OH 9:1).

EJEMPLOS 3 a 5

Operando tal como se ha descrito antes y u-
20 tilizando como agente esterificante el anhídrido acético, -
propiónico y glutárico se obtienen los compuestos siguientes:
ácido 3beta-acetoxi-18beta-olean-9-en-30-oico
ácido 3beta-propionoxi-18beta-olean-9-en-30-oico
ácido 3beta-(4-carboxibutiroxi)-18beta-olean-9-en-30-oico.

25 EJEMPLO 6

Sal disódica del ácido 3beta-(3-carboxipropionoxi)-18beta -
-olean-9-en-30-oico

A una suspensión formada por 2 g de ácido
3beta-(3-carboxipropionoxi)-18beta-olean-9-en-30-oico
30 en 200 cc de agua se instilan, bajo agitación, 7,2 cc de hi-
dróxido sódico N. Se evapora la solución en vacío a 20°C, se

tritura el residuo en acetona y se recoge bajo vacio, lo que dá 2,1 g de sal sódica de ácido 3beta-(3-carboxipropionoxi)-18beta-olean-9-en-30-oico fundente a 320-330°C (con descomposición); $[\alpha]_D^{25} + 72,54$ (c = 0,5; Na₂CO₃ 0,04N/CH₃OH 1:1).

EJEMPLOS 7 a 9

Operando tal como se ha descrito anteriormente y utilizando como sustancia de partida el ácido 3beta-acetoxi-18beta-olean-9-en-30-oico, el ácido 3beta-propionoxi-18beta-olean-9-en-30-oico y el ácido 3beta-(4-carboxibutiroxi)-18beta-olean-9-en-30-oico se obtiene, respectivamente, los compuestos siguientes:

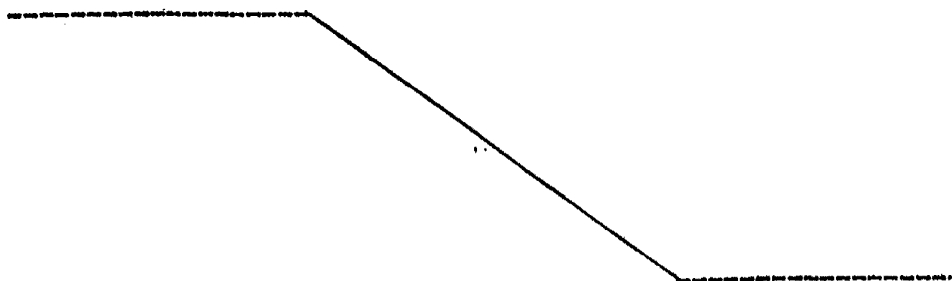
- sal sódica del ácido 3beta-acetoxi-18beta-olean-9-en-30-oico
- sal sódica del ácido 3beta-propionoxi-18beta-olean-9-en-30-oico
- sal sódica del ácido 3beta-(4-carboxibutiroxi)-18beta-olean-9-en-30-oico.

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

1.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido oleanoico, que tiene la fórmula estructural:

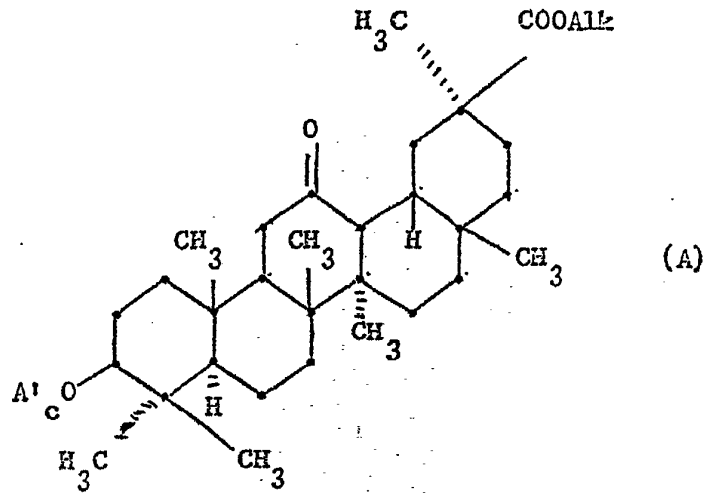


Alk es un radical alquílico con 1 a 3 átomos de carbono, se oxida a una temperatura comprendida entre 24-100°C, - en un disolvente clorado apropiado, con un agente seleccionado del grupo constituido por ácido peracético, metacloroperbenzoico, monoperftálico y perbenzoico; y porque el compuesto así obtenido, de formula

5

10

15



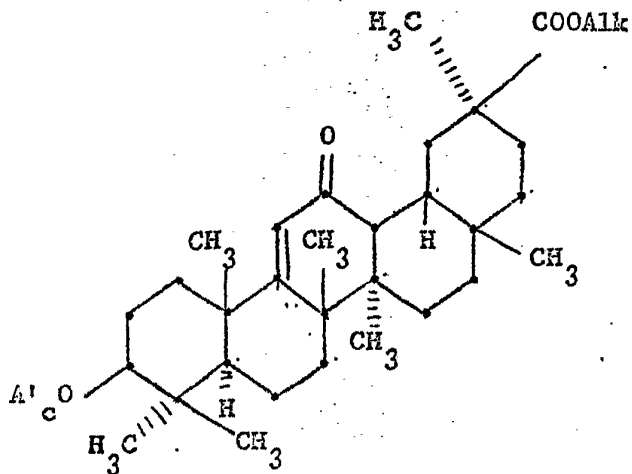
en donde

20

A' y Alk tienen el significado antes indicado, se trata en condiciones anhidras en presencia de bromo y cloro en un disolvente apropiado; y porque el compuesto insaturado

25

30



se trata en condiciones anhidras en un disolvente prótico a una temperatura superior a 100°C con hidrazina o derivados de hidrazina en presencia de una base fuerte; y porque el ácido 3beta-hidroxi-18beta-olean-9-en-30-oico, resultante del tra-

5. tamiento, se esterifica apropiadamente para obtener los derivados 3-aciloxilicos correspondientes de ácido mono- o di--carboxílicos con 2 a 5 átomos de carbono los cuales se salifican, opcionalmente, para obtener las sales correspondientes con metales alcalinos, aminoácidos y cobre del ácido según la fórmula I.
- 10.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido oleanoico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 hojas foliadas y es-critas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 15 MAR, 1978

p.a.

p. p. JAIME ISERN

Firmado: JOSE F. NIETO

mc.