

PATENTE DE INVENCION

Case D.



259842

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de preparación de derivados de ácido glicirretínico".

=====

*Solicitante:* BIOREX LABORATORIES LIMITED, entidad inglesa,  
residente en 47/51 Exmouth Street (Wkt.) Rosebery  
Avenue, Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a derivados nuevos y útiles terapéuticamente, del ácido glicirretínico.

Por la memoria de la solicitud nº 798.655 de los mismos solicitantes, es sabido que el ácido glicirretínico,  
5. solo o en combinación con una o más sustancias anti-



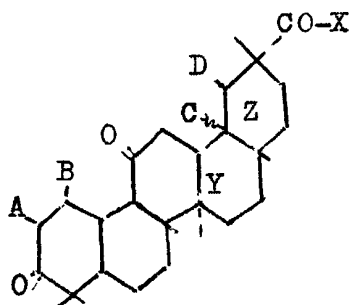
259842

causativas, es un agente terapéutico útil, no solo para el tratamiento de condiciones inflamatorias, sino también para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades de la epidermis, y de condiciones pruriginosas de la piel.

5. En la memoria de la patente nº 843.133 se mencionan distintos esteres y semi-ésteres de ácido glicirretínico y en las memorias de las patentes nº 843.132 y 843.137, se mencionan otros varios derivados terapéuticamente útiles del ácido glicirretínico.

10. Se ha observado que cuando el ácido glicirretínico se trata químicamente de tal modo que se introduzcan enlaces dobles en el mismo, o se le acoplan átomos halógenos o grupos etinilo, se desarrolla una actividad de potenciación. Estos derivados de ácido glicirretínico tienen el mismo campo de aplicación terapéutica que los derivados de ácido glicirretínico descritos y reivindicados en las memorias de las patentes nº 843.132, 843.133 y 843.137.

20. Así, de acuerdo con este invento, se proporcionan derivados de ácido glicirretínico de la fórmula general





259842

en la que A, B, C y D son átomos de hidrógeno, o A y B y/o C y D, pueden representar, juntas, un enlace ulterior, y X es un radical hidroxilo, etinilo o acetiacido (-CH<sub>2</sub>.O.acilo).

5. Debe indicarse también que los dos anillos Y y Z en la fórmula general que acaba de indicarse, pueden estar unidos en la posición cis o trans. Los compuestos trans, se denominan a continuación compuestos 18 $\alpha$  y los compuestos cis, se denominan compuestos 18 $\beta$ .
10. Los ácidos 3,11-diketo-18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -olean-12-en-20-carboxílicos, a continuación denominados 18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -keto G.A., respectivamente, se han preparado ya por Logemann y otros (Ber. 90, 603/1957) partiendo del ácido 3-keto-18 $\beta$ -olean-12-en-20-carboxílico (o sea ácido glicirretínico). Sin embargo, el método usado por Logemann y otros no proporciona rendimientos muy elevados, y de acuerdo con otra característica de este invento se proporcionan procedimientos para la producción de 18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -keto G.A. que dan lugar a rendimientos elevados de gran pureza.
15. El 18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -keto G.A., pueden monohalogenarse del modo corriente, tal como disolviendo 18 $\beta$ -keto G.A. en un disolvente orgánico inerte y añadiendo un equivalente molecular de halógeno. En este caso la halogenación se realiza en la posición 2. El derivado trihalogenado puede prepararse de modo análogo, o sea tratando el 18 $\alpha$ - y el 18 $\beta$ -keto G.A. en un disolvente orgánico inerte con dos equivalentes moleculares de halógeno, y en este caso, no solamente se sustituye un átomo de halógeno en la posición 2, sino que se añaden
- 20.
- 25.
- 30.



259842

además dos átomos de halógeno a través del doble enlace 12, 13. Este derivado trihalogeno, es también nuevo. Se comprenderá, sin embargo, que en el caso de la trihalogenación de 18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -keto G.A. se obtiene el mismo compuesto.

5. Estos derivados halogenados pueden deshidrohalogenarse, de modo conocido, por ejemplo por tratamiento con un reactivo básico, tal como la piridina. En el caso de la deshidrohalogenación de los compuestos monohalogenados, se forma un enlace doble en la posición 1,2. Así, el mono-halo-18 $\alpha$ -keto G.A. y el mono-halo-18 $\beta$ -keto G.A. dan lugar a  $\Delta^1$ -18 $\alpha$ -keto G.A. y a  $\Delta^1$ -18 $\beta$ -keto G.A. respectivamente.

15. Al deshidrohalogenar los derivados trihalo, no solo se forma un doble enlace en la posición 1,2, sino que vuelve a formarse el doble enlace en la posición 12,13, y se forma otro doble enlace en la posición 18,19. Así el trihalo-18 $\beta$ -keto G.A. dá lugar al  $\Delta^{1,18}$ -keto G.A.

20. El grupo ácido 20-carboxílico en el  $\Delta^1$ -18 $\beta$ -keto G.A. y en el  $\Delta^1$ -18 $\alpha$ -G.A. así como en el 18 $\alpha$ -keto G.A. y 18 $\beta$ -keto G.A. pueden convertirse en el grupo cloruro de ácido correspondiente, por reacción con, por ejemplo, cloruro de tionilo o, mejor, cloruro de oxalilo, con preferencia a temperaturas elevadas. Los cloruros de 20-ácido, son intermediarios valiosos en la preparación de otros derivados, especialmente para la preparación de los derivados etinílicos correspondientes.

25. Estos derivados etinílicos se preparan de modo conocido por la reacción de los cloruros de 20-ácido con, por ejemplo, acetilida de sodio en un disolvente inerte, tal como el benceno.
- 30.



259842

Los compuestos acetilacéticos pueden prepararse partiendo del cloruro de 20-ácido por reacción del mismo con diazometano, y la diazocetona así obtenida, hacerse reaccionar luego con el ácido carboxílico deseado, tal como el ácido acético.

Con objeto de facilitar la comprensión de los distintos procedimientos con los que se relaciona esta solicitud, se hace referencia al dibujo adjunto que representa el esquema de la reacción.

10. Los ejemplos 7,8,10 y 11 se facilitan con objeto de aclarar este invento y los ejemplos 1, 6 y 9, con el fin de indicar la preparación de intermediarios, Los números romanos se refieren a las fórmulas estructurales del dibujo adjunto.

15. EJEMPLO 1.

Preparación de ácido 3,11-diketo-18, $\beta$ -olean-12-en-20-carboxílico (18 $\beta$ -keto G.A.) (I)

Se disuelven 23,5 g. de ácido 18, $\beta$ -glicirretínico en una mezcla de 100 c.c. de ácido acético glacial y 100 c.c. de cloroformo libre de alcohol y se mezclan cuidadosamente con la disolución 5 g. de anhídrido crómico disueltos en 25 c.c. de ácido acético glacial acuoso. La temperatura de la mezcla de reacción no se deja rebasar los 30°C. Después de un período de 3 horas, se añaden 10 c.c. de metanol, la mezcla se reduce a pequeño volumen por evaporación a presión reducida, se añaden a la misma cuatro veces su volumen de agua, el precipitado obtenido se seca y luego se disuelve en una solución de 75 c.c. de hidróxido sódico 2N en 100 c.c. de agua y 100 c.c. de alcohol desnaturalizado industrial, se hierve y se filtra. (La técnica de hervir a solución



259842

- alcalina del producto, después de eliminar los iones acetato, dá por resultado la descomposición de compuestos solubles de cromo que, en otro caso, se opondrían a la cristalización subsiguiente, para dar el óxido crómico insoluble que se elimina por completo mediante la filtración). Después de la acidificación de la solución obtenida, se obtienen 20,5 g. de  $18\beta$ -keto G.A. (I) bruto. Este compuesto bruto, se disuelve en una mezcla de 200 c.c. de metanol y 125 c.c. de cloroformo, se evapora ligeramente, si es necesario, y se deja cristalizar en caja de hielo (punto de fusión  $295^{\circ}\text{C}$ ).
- 5.
- 10.

- Como antes se indicó, el método de preparación del  $18\beta$ -keto G.A. de acuerdo con este invento es superior al descrito por Logemann y otros, dado que el rendimiento es más elevado, y el producto obtenido es considerablemente más puro, esto es, en este ejemplo, el rendimiento de producto puro fué de 19 g. (rendimiento de 80-81%) mientras que el rendimiento de Logemann fué de 70-71%.
- 15.

EJEMPLO 2.

20. Preparación de ácido 3.11-diketo- $18\beta$ -olean-12-en-20-carboxílico ( $18\beta$ -keto G.A.) (I)

- Se añade lentamente una solución de 5 g. de anhídrido crómico en 5 c.c. de agua y 25 c.c. de ácido acético glacial, a una solución fría y agitada de 23,5 g. de  $18\beta$  - G.A. en 250 c.c. de ácido acético glacial. La temperatura de la mezcla de reacción, no se deja rebasar los  $25-30^{\circ}\text{C}$ . Después de reposar unas 12 horas, la mezcla se calienta en el baño de vapor a unos  $80^{\circ}\text{C}$ . durante 15 minutos y luego se agregan 10 c.c. de metanol. La mezcla se vierte en un litro de agua aproximadamente, el precipi-
- 25.
- 30.

2598A2



tado se separa por filtración se seca primero a 100°C. y luego, en vacío, sobre hidróxido potásico. Este asegura la eliminación de todo el ácido acético. Se obtiene un sólido verde pulverulento.

5. A continuación el precipitado se mezcla con 200 c.c. de alcohol desnaturalizado 100 c.c. de agua y 50 c.c. de hidróxido sódico acuoso 2N y la suspensión obtenida se digiere durante 30 minutos en un baño de vapor. Este procedimiento proporciona todo el 18 $\beta$ -keto-G.A. en solución, y precipita todo el cromo al estado de hidróxido de cromo (Cr(OH)<sub>3</sub>). La solución alcalina caliente se filtra, y el filtrado se vierte en un litro de agua que contenga 100 c.c. de ácido clorhídrico acuoso 2N. Se posa inmediatamente un precipitado blanco de 18 $\beta$ -keto-G.A. bruto. Este precipitado se separa por filtración, con aspiración, y se seca. El producto bruto, seco, pesa 21 g. Se purifica por disolución en una mezcla de 200 c.c. de metanol y 125 c.c. de cloroformo, evaporando la solución si es necesario, y dejándola cristalizar. La recristalización repetida y el tratamiento de los líquidos madres, proporciona 19 g. (81% de la teoría) de 18 $\beta$ -keto-G.A. en forma de cristales romboidales incoloros, de punto de fusión 295°C.  $(\alpha)_D^{20} = + 184^\circ$  en cloroformo (C = 1).
- 10.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 3.

25. Preparación de ácido 3,11-diketo-18 $\alpha$ -olean-12- en 20-carboxílico (18 $\alpha$ -keto- G.A.) (IX)
- Se suspenden 53 g. de 18 $\alpha$ -G.A. en 1.500 c.c. de ácido acético glacial en un frasco de fondo esférico. En el cuello del frasco se coloca un extractor Soxhlet que contenga 8 g. de anhídrido crómico en un crisol Gooch y la
- 30.



259842

mezcla de ácido glacial se hierve sometida a reflujo a presión reducida, no dejando que la temperatura exceda de 40°C. Después de 8 horas, la mezcla se vierte en 5 litros de agua y la suspensión resultante se filtra. El

5. precipitado se seca a 100°C. y luego en vacío sobre hidróxido potásico.

El producto sólido se digiere a continuación en el baño de vapor durante 30 minutos en una mezcla de 75 c.c. de hidróxido sódico acuoso 2N, 100 c.c. de agua y 200 c.c. de alcohol desnaturalizado. La mezcla alcalina se filtra y se vierte en 2 litros de agua que contengan 100 c.c. de ácido clorhídrico acuoso 2N. El precipitado se filtra para su separación, con aspiración, y se seca a 100°C. Se obtienen 50 g. de 18 $\alpha$ -keto-G.A. bruto.

10. La recristalización en ácido acético glacial y el tratamiento de los líquidos madre proporciona alrededor de 30 g. de 18 $\alpha$ -keto-G.A. puro, de punto de fusión 328-9°C.; ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 125° en cloroformo (C-0,8).

EJEMPLO 4.

20. Preparación de ácido 3,11-diketo-18 $\alpha$ -olean-12-en-20-carboxílico (18 $\alpha$ -keto G.A.) (IX).

Calentado durante un período de unas 30 horas en una solución al 10% de hidróxido potásico en n-propanol, se isomeriza 18 $\beta$ -keto G.A. que puede prepararse como se describe en el ejemplo 1. De este modo se obtiene 18 $\alpha$ -keto G.A. (IX). También en este caso el producto se obtiene con un rendimiento muy superior y en un estado de pureza mucho más elevada que el producto preparado por el método descrito por Logemann y otros.

- 25.



259842

EJEMPLO 5.

Preparación de ácido 2-bromo-3,11-diketo-18 $\beta$ -olean-12-en-20-carboxílico (monobromo-18 $\beta$ -keto G.A.) (V).

5. Se añade lentamente una solución molar de 20 c.c. de bromo en ácido acético, a 9,4 g. de 18 $\beta$ -keto G.A. en 300 c.c. de ácido acético glacial, a la temperatura ambiente. La mezcla se deja reposar durante 30 minutos, y se añaden lentamente 500 c.c. de agua fría. El precipitado resultante se separa por filtración y se seca en vacío a la temperatura ambiente. Se obtienen 10,5 g. de monobromo-18 $\beta$ -keto G.A. bruto. El material bruto se purifica por disolución en acetona fría, añadiendo metanol y dejando que la solución se evapore a la temperatura ambiente. La
10. recristalización proporciona agujas incoloras de punto de fusión 240°C;  $(\alpha)_D^{20} = + 180^\circ$  en cloroformo (C = 0,2). Análisis: C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>Br. Calculado: C = 65,80; H = 7,92; Br = 14,59. Encontrado, C = 66,30; H = 8,01; Br = 15,25. El sólido se descompone en reposo y se vuelve marrón claro.
15. Del mismo modo puede prepararse, partiendo de 18 $\alpha$ -keto G.A. (IX) el ácido 2-bromo-3,11-diketo-18 $\alpha$ -olean-12-en-20-carboxílico (monobromo-18 $\alpha$ -keto G.A.) (XI).

EJEMPLO 6.

25. Preparación de ácido 2,12,13-tribromo-3,11-diketo-18 $\alpha$ -olean-20-carboxílico (tribromo-18 $\beta$ -G.A.) (II).
30. Se añaden lentamente 40 c.c. de una solución molar de bromo en ácido acético, a 9,4 g. de 18 $\beta$ -keto-G.A. en 300 c.c. de ácido acético glacial a la temperatura



259842

ambiente. La mezcla se deja durante 30 minutos y se añaden lentamente 500 c.c. de agua fría. El precipitado resultante se separa por filtración y se seca a la temperatura ambiente en vacío. Se obtiene 12 g. de material bruto. La

- 5. substancia se purifica disolviéndola en una mezcla de cloroformo y metanol y dejando que la solución se evapore. Se obtiene agujas incoloras de un punto de fusión de 255-6°C. La substancia se descompone lentamente en reposo. Análisis:  $C_{30}H_{43}O_4 Br_3$ . Calculado. Br. = 33.89%;
- 10. Encontrado, Br = 32,08%. En este tribromo-compuesto, el bromo está sustituido en la posición 2 y además añadido a las posiciones 12 y 13, eliminándose por tanto el doble enlace 12,13.

- 15. El 18 $\alpha$ -keto G.A. (IX) puede tribromarse del mismo modo y, en este caso, el producto será el mismo obtenido por la tribromación del 18 $\beta$ -keto G.A., o sea el compuesto II. Cuando el tribromo-18 $\beta$ -keto G.A. se recristaliza en un disolvente, tal como el ácido acético glacial o el metanol, la deshidrobromación se realiza,
- 20. al parecer, en las posiciones 12,13 y 18,19 para dar ácido 2-bromo-3,11-diketo-olean-12,16-dieno-20-carboxílico, o sea monobromo- $\Delta^{18}$ -keto-G.A. Esta substancia cristaliza en ácido acético en forma de placas incoloras, de punto de fusión 272-274°C. Análisis bromo (encontrado) 14,55%;
- 25. (Calculado) 14,66%.

EJEMPLO 7.

Preparación de ácido 3,11-diketo-18 $\beta$ -olean-1,12 dieno-20-carboxílico (  $\Delta^1$ -18 $\beta$ -keto G.A.) (VI)

Se mezclan 11 g. de monobromo-18 $\beta$ -keto-G.A.

- 30. puro, con 75 c.c. de dimetilformamida y 25 c.c. de quinal-



259842

- dina y la solución dorada obtenida se hierve en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción verde oscuro, se vierte en una mezcla de 20 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y 200 c.c. de agua, y
5. el precipitado resultante se separa por filtración, se lava cuidadosamente con agua y se seca en baño de vapor. El material bruto así obtenido se cristaliza por disolución en una mezcla de acetona y benceno y se evapora a volumen reducido. El  $\Delta^{1-18}\beta$ -keto-G.A. puro, de punto de fusión
10. 291-2°C. cristaliza en forma de romboides incoloros;  $(\alpha)_D^{20} = + 233^\circ$  en cloroformo punto de ebullición (C = 2);  $\alpha_D^{20} = 4,68^\circ (\pm 0,01^\circ)$  2dm.). Análisis  $C_{30}H_{42}O_4$ ; calculado C = 77,21; H 9,07; Encontrado C 77,20; H = 9,14.
- Utilizando el mismo método el monobromo-18 $\alpha$ -
15. keto-G.A. proporciona  $\Delta^{1-18}\alpha$ -keto-G.A. en forma de placas incoloras de punto de fusión 333-4°C.;  $(\alpha)_D^{20} = + 146^\circ$  en cloroformo, punto de ebullición (C = 1,6):  $\alpha_D^{20} = + 2,41^\circ (\pm 0,01^\circ)$  (2 dm.).
- EJEMPLO 8.
20. Preparación de ácido 3,11-diketo-olean-1,12-18-trieno-20-carboxílico ( $\Delta^{1,18}$ -keto-G.A.) (III).
- Se mezclan 12 g. de tribromo-18 $\beta$ -keto G.A., que puede prepararse como se describe en el ejemplo
25. y la solución dorada obtenida se mezcla en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla verde bruta, obtenida, se vierte en una mezcla de 20 c.c. de ácido clorhídrico concentrado y 200 c.c. de agua, y el precipitado resultante se separa por filtración se lava perfectamente
30. con agua y se seca en un baño de vapor. El material bruto



259842

se recristaliza por disolución en cloroformo metanólico y evaporación a una masa reducida; punto de fusión 306-7°C. Se obtiene el mismo producto si en lugar de  $\Delta^{1,18}$ -keto-G.A. se utiliza 11 g. de monobromo- $\Delta^{18}$ -keto-G.A.

5. EJEMPLO 9.

Preparación de cloruro de ácido 3,11-diketo-18 $\beta$ -olean-1,12-dieno-20-carboxílico cloruro de ( $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A.) (VIa)

10. El  $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A. que puede prepararse del modo descrito en el ejemplo , se trata con cloruro de oxalilo a temperatura elevada. De este modo, el grupo ácido 20-carboxílico se convierte en grupo cloruro de ácido.

15. Del mismo modo, el 18 $\beta$ -keto G.A., el 18 $\alpha$ -keto G.A., el  $\Delta^{1,18\alpha}$ -keto G.A. y  $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A. pueden convertirse en los cloruros de 20-ácido correspondientes.

EJEMPLO 10,

Preparación de 2-11-diketo-20-etinil-carbonil-18 $\beta$ -olean-1,12-dieno (etinilketo- $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A.) (VII)

20. El cloruro de ácido de  $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A., que puede prepararse del modo descrito en el ejemplo 9, se hace reaccionar con un equivalente molecular de acetilida de sodio en presencia de benceno. De este modo el grupo cloruro de ácido se convierte en grupo etinil keto, dando origen a etinil keto  $\Delta^{1,18\beta}$ -keto G.A. (VII).

25. Del mismo modo puede prepararse 3,11-diketo-20-(etinil-carbonil)-olean-1,12,18-trieno (etinilketo- $\Delta^{1,18}$ -keto G.A.) (IV) partiendo del cloruro de ácido de  $\Delta^{1,18}$ -keto-G.A. (IIIa), 3,11-diketo-20-(etinil-carbonil)-18 $\beta$ -olean-12-eno (etinilketo-18 $\beta$ -keto G.A.) (VIII)

30.



259842

- partiendo del cloruro de ácido de  $18\beta$ -keto G.A. (Ia),  
 3,11-diketo-20-(etinil-carbonil)- $18\alpha$ -olean-12-eno  
 (etinilketo- $18\alpha$ -keto G.A.) (X) partiendo del cloruro de  
 ácido de  $18\alpha$ -keto G.A. (IXa) y el 3,11-diketo-20-(etinil-  
 5. carbonil)- $18\alpha$ -olean-1,12-dieno (etinilketo- $\Delta^1$ - $18\alpha$ -  
 keto G.A.) (XIII) partiendo del cloruro de ácido de  
 $\Delta^1$ - $18\alpha$ -keto G.A. (XIIa).

EJEMPLO 11.

10. Preparación de 3,11-diketo-20-( $\omega$ -acetoxi-  
 acetil)-olean-1,12,18-trieno (acetoacetil-  
 $\Delta^{1,18}$ -keto G.A.) (XIV).

El cloruro de 20-ácido de  $\Delta^{1,18}$ -keto G.A. (IIIa),  
 que puede prepararse del modo descrito en el ejemplo 9 se  
 hace reaccionar con diazometano para dar la diazoketona

15. correspondiente que, a su vez se hace reaccionar con ácido  
 acético en presencia de acetato potásico. De este modo el  
 cloruro de 20-ácido se convierte en el derivado acetoxi-  
 acetil correspondiente (XIV). Del mismo modo puede  
 prepararse el 3,11-diketo-20-( $\omega$ -acetoxiacetil)- $18\beta$ -  
 20. olean-1,12-dieno (acetoacetil- $\Delta^1$ - $18\beta$ -keto G.A.) (XV)  
 partiendo del cloruro de ácido de  $\Delta^1$ - $18\beta$ -keto G.A. (VIa)  
 y 3,11-diketo-20-( $\omega$ -acetoxiacetil)- $18\alpha$ -olean-1,12-  
 dieno (acetoacetil- $\Delta^1$ - $18\alpha$ -keto G.A.) (XVI) partiendo del  
 cloruro de ácido de  $\Delta^1$ - $18\alpha$ -keto G.A.).

25. Debe tenerse presente que todos los nuevos  
 derivados de ácido glicirretínico que quedan comprendidos  
 en el campo de este invento, pueden solubilizarse por  
 métodos conocidos. Puede ser de interés especial para este  
 objeto el Reactivo 'T' de Girard, ( $H_2N.NH.CO.CH_2N +$   
 30.  $(CH_3)_3.(Cl^-)$ ). Sin embargo, pueden usarse también compuestos

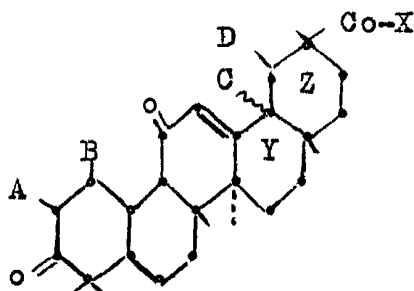


análogos de hidracina amonio. Por otra parte, además de los nuevos compuestos, dentro del alcance de esta solicitud, es también posible solubilizar de este modo, 3,11-diketo-20-( $\alpha$ -acetoxi-acetil)-18 $\alpha$ - y 18 $\beta$ -olean-12, eno; estos dos compuestos se han descrito ya por Logemann y otros (vease párrafos anteriores).

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 24 de julio de 1959, nº 25564/59, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de preparación de derivados de ácido glicirretínico"; caracterizándose por lo siguiente :

1º.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido 3,11-diketo-glicirretínico de la fórmula general





259842

en la que A, B, C y D son átomos de hidrógeno, o A y B y/o C y D pueden juntos representar otro enlace y X es un radical hidroxil, etinilo o acetilacilo ( $-\text{CH}_2\text{O}\cdot\text{acilo}$ ) y en la que los anillos Y y Z están en relación de cis- o trans- uno con otro, caracterizado porque se introducen dobles enlaces en el sistema de anillos de ácido 3,11-diketo- $18\alpha$ - o  $18\beta$ -glicirretínico, y/o el grupo ácido carboxílico de dicho ácido se convierte en un radical etinilo o acetilacilo.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el ácido 3,11-diketo- $18\alpha$ - o  $18\beta$ -glicirretínico se broma para dar los 2-bromo- o 2,12,13-tribromo compuestos correspondientes, que luego se desbroman para proporcionar, respectivamente el 1,12-dieno o 1,12,18-trieno.

3<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el grupo ácido carboxílico se convierte en grupo cloruro de ácido, y el cloruro de ácido resultante, a su vez, se convierte en un grupo etinilo.

4<sup>a</sup>.- Procedimiento, según reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque el grupo ácido carboxílico se convierte en grupo cloruro de ácido, el cloruro de ácido resultante se convierte en la diazoketona correspondiente, y esta última se hace reaccionar luego con un ácido apropiado para dar el acetil-acil-compuesto correspondiente.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de derivados de ácido glicirretínico; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria e ilustrado por el esquema de fórmulas adjunto.

Esta memoria consta de quince hojas escritas a máquina por una sola cara.