

260955
PATENTE DE INVENCIÓN

8472/59.



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de nuevos derivados
de ácido glicirretínico".

=====

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

=====

Esta solicitud se refiere a la producción de sales nuevas y útiles de ácido glicirretínico, y más especialmente, de sales de bases orgánicas de ácido glicirretínico.

5. Así, de acuerdo con este invento, se proporciona

260955



- un procedimiento para la obtención de sales de ácido glicirretínico y bases orgánicas, en el que el ácido glicirretínico se hace reaccionar con una base orgánica, con preferencia en un medio acuoso u orgánico. Las sales
5. obtenidas pueden también combinarse con ácidos para proporcionar las correspondientes sales ácidas de adición y, además, el grupo hidroxilo libre de la mitad del ácido glicirretínico puede esterificarse con un ácido carboxílico mono o polibásico.
10. En algunos casos, resulta útil emplear una elevada temperatura con objeto de acelerar la formación de sales.
- Como ejemplos de medios orgánicos susceptibles de emplearse, pueden citarse los alcoholes inferiores, tales como el metanol, el etanol y el isopropanol, y el
15. cloroformo.
- Las bases orgánicas preferidas son la mono-etanolamina, las monoetanolaminas sustituidas tales como la colina, dietanolamina, dietanolaminas sustituidas,
20. trietanolamina, trietanolaminas sustituidas, piperacina, N-metil glucamina y la isoniazida. En el caso de los derivados de isoniazida, pueden reaccionar ulteriormente de modo conocido, para dar las hidrazonas correspondientes.
- Con estos nuevos compuestos se han realizado
25. ensayos médicos, farmacológicos, y veterinarios, así como pruebas preliminares, en animales pequeños y grandes, así como ensayos farmacológicos utilizando ratones, ratas, cobayas y gatos. Estos ensayos evidencian que los nuevos derivados son activos para suprimir las inflamaciones,
30. que sanan presiones artificiales producidas en la



260955

- epidermis de los animales, y que inhiben las reacciones de alergenos inyectados, tal como el aspergilos. Cuando se aplican localmente, estos nuevos compuestos dan lugar a la remisión rápida de cualquier inflamación producida
5. por la introducción de substancias irritantes en el ojo del conejo. Al aplicarse por inyección sistémica o por administración oral, estos nuevos compuestos rebajan la formación de tejido granulomatoso, producido por bolitas de algodón plantadas subcutáneamente en ratones en los
10. ensayos descritos por Meier, R., Schule, W., y Dessuller, P., *Experientis*, 1950, 6, 469. Estos nuevos derivados reducen la formación de exudado inflamatorio y de la membrana granulomatosa en ensayo del granuloma descrito por Selye, H., *Brit. Med. J.*, 1949, 2, 1.129.
15. Cuando se inyectan sistemáticamente en cobayas infectados con B.C.G. los derivados suprimen la reacción para la tuberculina intradérmicamente inyectada en el ensayo descrito por Long, D.A. y Miles, A.A. *Lancet*, 1950, 1, 492.
20. Además, cuando se inyectan parenteralmente o se administran por vía oral, los derivados tienen una suave acción depresiva en los ratones y potencian las acciones de las drogas deprimentes de control del sistema nervioso, tales como la hexobarbitona.
25. Los nuevos derivados tienen suaves acciones analgésica y antipirética.
- Estos nuevos compuestos son valiosos para combatir los estados inflamatorios de todos los tipos y denominaciones, tal como las condiciones inflamatorias
30. de la epidermis, ojo, nariz, boca, cavidades dentarias,

2000

13 SEP



genitales, estados reumáticos, desarreglos rectales, indisposiciones inflamatorias y ulcerativas del sistema digestivo, colitis ulcerativa, estados alérgicos, vaginitis, vulvitis, dismenorrea, metritis, leucorrea, mastitis, y otros procesos inflamatorios ya sean debidos a causas primarias o secundarias, o al resultado de dichas causas.

5.

Estos nuevos compuestos han demostrado también su valor en el tratamiento de emergencias graves, en las que se presenta un estado análogo al "choque" a causa de su elevada solubilidad en agua.

10.

Estos nuevos compuestos son también valiosos al inyectarse en articulaciones inflamadas, y se ha comprobado que se obtiene una mitigación sintomática.

Además, estos nuevos compuestos son valiosos para una serie de enfermedades en las que puede indicarse un sedante, analgésico o antipirético suave.

15.

Los derivados de ácido glicirretínico de acuerdo con este invento, inhiben los esteroides y su metabolismo, tal como las secreciones hormonales de las glándulas, reduciendo la actividad secretora glandular. Son útiles en el tratamiento de disfunciones ano-genitales, tales como vulvitis, vaginitis, ulceraciones de la cavidad vaginal y del cuello del útero, bien sola o bien combinada con leucorrea, disfunciones menstruales, prurito ano-genital, y en el tratamiento de dolencias tales como carcinomas en los que la inhibición de los esteroides o la reducción de secreción hormonal glandular es de valor terapéutico, así como en los estados inflamatorios y ulcerativos del sistema digestivo.

20.

25.

Los nuevos compuestos tienen un efecto potenciador

30.

260855



que acusa sinergismo con drogas antibióticas, (tal como la neomicina) drogas keratoplásticas (tal como el alquitrán), drogas keratolíticas (tal como el ácido salicílico), analgésicos, antisépticos, bactericidas, quimioterapéuticos, 5. bacteriostáticos, anti-histamínicos, sedativos, fungicidas, insecticidas, corticoesteroides y xantoglabrol.

El sinergismo se ha demostrado también en combinación con los corticoesteroides tales como la hidrocortisona, la prednisona y la prednisolona, en la terapia 10. de reposición de enfermos adrenalectomizados, así como en la enfermedad de Addison, lupus eritematoso diseminado y asma bronquial aguda.

En el caso de los derivados de isoniazida, estos productos han demostrado poseer una acción bacterios- 15. tática contra micro-bacterias y son especialmente útiles en el tratamiento de varias formas de tuberculosis, poseyendo la acción ideal de suprimir la reacción inflamatoria causada por el tubérculo, y el efecto bacterizida de la isoniazida. Pueden administrarse solos o en 20. combinación con otros quimioterapéuticos o antibióticos, tales como la estreptomina, o con ácido para-amino salicílico y sus sales, y la combinación es más eficaz que cualquier droga utilizada sola. Son también útiles en los casos de lepra, lupus vulgaris, esclerosis múltiple 25. y condiciones tuberculares, bien empleados solos o en combinación con drogas tales como ladapsona (o drogas anti-leprosas), sulfamidas, antibióticos, bactericidas y bacteriostáticos y, a causa del hecho de su combinación, puede obtenerse una acción mucho más rápida empleando 30. cualquiera de estas drogas en su estado natural.



260955

5. Los nuevos compuestos pueden incorporarse en distintas formas terapéuticas tales como ungüentos, soluciones, inyecciones, emulsiones, suspensiones, pastas, enemas, conos, ceratos, emplastos, polvos, aplicaciones pesarios, supositorios y pulverizaciones, siempre en combinación con soportes adecuados.

10. Además, las sales de colina y de etanolamina, son especialmente útiles para inhibir reacciones alérgicas y la anafilaxis, y tienen aplicación en condiciones tales como en casos de fiebre del heno, asma, bronquitis, broncoespasmos, bronquiectasias, urticarias y otros estados alérgicos. Pueden ser útiles también en el tratamiento de condiciones inflamatorias ocasionadas, por ejemplo, por arteriosclerosis coronaria y cirrosis hepática.

15. Los ejemplos siguientes se facilitan con objeto de aclarar este invento.

EJEMPLO 1.

20. En las cantidades mínimas de etanol, se disolvieron 4,7 g. de ácido glicirretínico, y a continuación se añadieron a la disolución 1,37 g. de isoniazida.

25. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y la sal obtenida se recristalizó en metanol acuoso. Se obtuvo glicirrecinato de isoniazida, en forma de agujas blandas incoloras; punto de fusión $292-294^{\circ} (\alpha) = + 162^{\circ}$ (1% en cloroformo).

EJEMPLO 2.

30. Se disolvió en metanol 1 g. de glicirretinato de isoniazida, obtenida como en el ejemplo 1, y se añadió una cantidad exactamente equivalente de cloruro de hidrógeno en forma de una solución acuosa diluída. La



260955

mezcla se evaporó a sequedad para dar un polvo suave incoloro. Punto de fusión 285-290°C. $(\alpha)_D = + 150^\circ$ (1% en cloroformo).

EJEMPLO 3.

5. En 200 c.c. de agua en ebullición se disolvieron 2 g. de hexahidrato de piperazina, se añadieron 9 g. de ácido glicirretínico en forma de pasta acuosa, y luego 200 c.c. de alcohol rectificado. Por ebullición en un baño de agua, se disolvió prácticamente todo el
10. ácido y la suspensión se filtró, evaporándose el filtrado en un baño de agua hirviendo. La eliminación del agua se completó por secado en vacío sobre hidróxido potásico sólido, y la sal sólida de piperazina del ácido glicirretínico que se obtuvo, se molió luego perfectamente
15. hasta formar un polvo fino. Esta sal es más soluble en agua que el ácido glicirretínico.

EJEMPLO 4.

20. Se añadió una solución de 8 g. de N-metil glucamina en 50 c.c. de agua, a 29 g. de ácido glicirretínico, previamente molido para formar una pasta con 100 c.c. de agua. Después de calentar a unos 50°C. y de agitar durante pocos minutos, la suspensión se filtró y el filtrado se evaporó en un baño de agua. El residuo que era la sal de N-metil glucamina del ácido glicirretínico, se separó más aún del agua por secado en vacío
25. sobre ácido sulfúrico concentrado. La sal es muy fácilmente soluble en agua y está constituida por un polvo blanco.

EJEMPLO 5.

30. Se disolvieron 4,7 g. de ácido glicirretínico

260355



en la cantidad mínima de cloroformo y se añadieron 20 c.c. de etanol, y después 0,24 c.c. de una solución al 60% de bicarbonato de colina en agua. La mezcla se evaporó a sequedad proporcionando la sal de colina del ácido glicirretínico, en forma de un polvo blanco.

5.

EJEMPLO 6.

Se añadieron 3,1 g. de metanolamina en 30 c.c. de cloroformo, a 23,5 g. de ácido glicirretínico previamente disuelto en 100 c.c. de cloroformo. Después de calentar a 50°C. y de agitar durante unos minutos, se filtró la suspensión y el filtrado se evaporó en un baño de agua. El residuo era la sal de monoetanolamina de ácido glicirretínico, que es un polvo blanco no soluble en agua, punto de fusión 150°C. La sal de dietanolamina se preparó utilizando 5,3 g. de dietanolamina en 30 c.c. de cloroformo.

10.

15.

EJEMPLO 7.

Una cantidad exactamente pesada de succinato ácido de ácido 18-glicirretínico, se disuelve en la cantidad mínima de etanol industrial caliente (aproximadamente 96% de etanol), se enfría a unos 30°C. y se añaden exactamente dos equivalentes de bicarbonato de colina en solución. (El bicarbonato de colina contenido en la solución usada, se determina preparando una solución acuosa de, aproximadamente, una concentración del 60% y filtrándola y comparándola con ácido clorhídrico N/10 normal utilizando como indicador la fenolftaleína). La mezcla se evapora a sequedad en vacío, por debajo de 30°C. Una solución acuosa de la sal, al 5%, debe ser incolora y tener un pH de 7-8 aproximadamente. La sal verdadera es

20.

25.

30.

260955

13 SEP



incolora e inodora, y se descompone a unos 223°C. (α)_D = + 98° (L,2;C.1.6% en agua).

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del
5. 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, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y
10. por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácido glicirretínico"; caracterizándose por lo siguiente:
15. 1ª.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácido glicirretínico, caracterizado porque el ácido glicirretínico "per se" o el ácido glicirretínico en el que el grupo hidroxilo se ha esterificado con ácido mono- o poli-carboxílico, se hace reaccionar con una base orgánica, preferiblemente en un medio acuoso u orgánico,
20. y, si se desea, las sales ácidas de adición de los productos preferidos, de un modo en esencia conocido.
25. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza a una temperatura elevada.
30. 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª o 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza en agua, metanol, etanol, isopropanol o cloroformo.
- 4ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la base orgánica es mono-, di- o trietanolamina, que puede estar

13 SEP. 1960



260955

sustituída, piperazina, N-metil glucamina o isoniazida.

5. 5º.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque la base orgánica es colina, piperazina, N-metil glucamina o isoniazida.

10. 6º.- Procedimiento de obtención de nuevos derivados de ácido glicirretínico; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 de septiembre de 1960.

BIOREX LABORATORIES LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO

