



1965

307776

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DEL ACIDO
3-GLICIRRETINOXIPROPAN-SULFONICO CON BASES ORGANICAS NITROGE-
NADAS FARMACOLOGICAMENTE ACTIVAS", a favor de la razón social
"FIDES" - LABORATORIO M. CUATRECASAS, S.A., domiciliada en
BARCELONA, calle de Vizcaya, n.º 417-419.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Esta patente hace referencia, conforme indica su enun-
ciado, a un procedimiento químico original para la fabricación
de nuevos derivados del ácido glicirretínico, de manera espe-
cial las sales de su éster 3-propansulfónico, que resultan
5. del tratamiento ulterior de dicho éster con bases orgánicas
nitrogenadas farmacológicamente activas. Los productos obte-



5. nidos encuentran amplio campo de aplicaciones terapéuticas en el tratamiento de las afecciones originadas para la tos y la bronquitis, en el tratamiento de la úlcera péptica, de la gastritis crónica, en determinadas dermatosis, en la enfermedad de Addison, en la artritis reumatoide, como protectores solares, etc. etc., y que reemplazan ventajosamente a los preparados empleados hasta la fecha.

10. De las raíces, rizomas y estolones de la Glycythiza glabra L., variedad alfa typica Regel y Herder (familia de las leguminosas-papilionáceas; vulg. regáliz de España, palo dulce, orosuz) se puede extraer, especialmente durante el período de vegetación que sigue a la floración, alrededor de un 2-10% de glicirridina.

15. La glicirridina, que se presenta en forma de polvo cristalino de color blanco y sabor dulce, fué aislada primeramente por Tschirch y Cedenberg (1907), pero el método de extracción preconizado da un rendimiento muy bajo de un producto coloreado, altamente contaminado con otra substancia de consistencia gomosa, y difícil de purificar. Hasta la fecha
20. no se ha publicado ningún otro método diferente de extracción, pero todos los investigadores posteriores que han trabajado con este producto describen a la glicirricina como una sal compleja del ácido glicirricínico. La principal cuestión de controversia radica sin embargo en la identidad de los cationes;
25. Tschirch y Cedenberg (1907) aseguran que la glicirricina es una sal doble de calcio y potasio, pero Paris (1956) y Pointet-Guillot (1958) la han descrito como una sal doble de calcio y amonio, mientras que Tocco-Tocco (1924) y Orsi (1958) afirman que se trata de una sal mixta de potasio y



amonio.

5. El ácido libre se comporta como un ácido tribásico, el cual se presenta en forma de cristales incoloros que funden a 206°C (la forma tetrahidratada). Se ha demostrado que el ácido glicirricínico es una saponina triterpenoide, cuya hidrólisis ácida o enzimática rinde dos moléculas de ácido glucurónico, siendo la saponina correspondiente el ácido glicirretínico, Por lo tanto, químicamente hablando, el ácido glicirricínico es el ácido diglucopiranosidurónico del
10. ácido glicirretínico. Por su estructura este último es un terpeno pentacíclico monobásico.

15. La glicirricina ha sido empleada en Medicina como agente demulcente y expectorante suave. Mezclada con sedantes y con otras sustancias expectorantes se usó extensamente en la confección de pastillas, tabletas y jarabes antitusígenos. Una decocción de glicirricina con linaza ha sido también muy empleada en el tratamiento doméstico de la tos y de la bronquitis. Igualmente importante fué su empleo como agente edulcorante para caliar el sabor nauseoso de algunos medicamentos.
20. Por estos motivos la glicirricina (y también su extracto líquido) siguieron consumiéndose en grandes cantidades, por tratarse de un agente medicinal de acción terapéutica suave.

25. Sin embargo, hace alrededor de cuatro lustros, se descubrió que la glicirricina tenía además una actividad terapéutica más potente. La atención sobre las nuevas posibilidades de la glicirricina nació como consecuencia de un trabajo de Revers, publicado en Holanda (1946). Este médico reivindicó



que la glicirrina causa una rápida curación de las úlceras pépticas, y que fué también útil en el tratamiento de la gastritis crónica. Su efecto sobre las úlceras duodenales fué menos acusado. En un trabajo posterior Revers (1948) confirmó estos resultados. por estas mismas fechas, Verheyen (1948) afirmó que la glicirricina presenta una acción espasmolítica, puesta en evidencia por el incremento de la corriente sanguínea en los tejidos estomacales.

10. Numerosos investigadores han corroborado los buenos resultados que da la glicirricina en el tratamiento de la úlcera péptica y, hasta la fecha, aún han ido apareciendo periódicamente una gran cantidad de trabajos (más de 200) relacionados con este tópico, indicando con ello un renovado interés en un viejo remedio.

15. Durante el trienio 1950 - 1953, Borst et al. demostraron que la glicirricina administrada per os, tiene una acción parecida a la de la desoxicorticosterona, y que tal acción es debida única y exclusivamente a su contenido de ácido glicirricínico. Esta acción se pone de manifiesto por la retención de agua, sodio e ion cloruro; por el incremento concomitante del peso corporal; y por el aumento de las presiones venosa, sanguínea y arterial. Estos efectos fueron en todos los aspectos similares a los causados por la inyección de desoxicorticosterona, pero más prolongados. Así mismo, estos autores mencionan que (Lancet, 1953) dos de sus pacientes aquejados de enfermedad de Addison y de artritis reumatoide, mejoraron sensiblemente durante el tratamiento con glicirricina.

25. La confirmación de estos efectos de la glicirricina sobre sujetos normales fué presentada en un cuidadoso estudio



realizado por Card et al. en 1953.

Groen y sus colaboradores (1951 - 1956) han descrito el éxito obtenido en el control de dos casos de enfermedad de Addison tratada por la administración oral de glicirricina.

5. Así mismo, Borst y sus asociados publicaron que un paciente afectado por la enfermedad de Simmond respondió favorablemente al tratamiento mixto con glicirricina y cortisona (o ACTH). Referencias posteriores relacionadas con los efectos similares entre la glicirricina y la desoxicorticosterona, han sido publicados por Hassan et al. (1954) y por Menkyna (1953).

Más recientemente, Adamson y Tillman (1955) han publicado los excelentes resultados obtenidos en el tratamiento de ciertas dermatosis con glicirricina, admitiendo que son parecidos a los causados por la hidrocortisona.

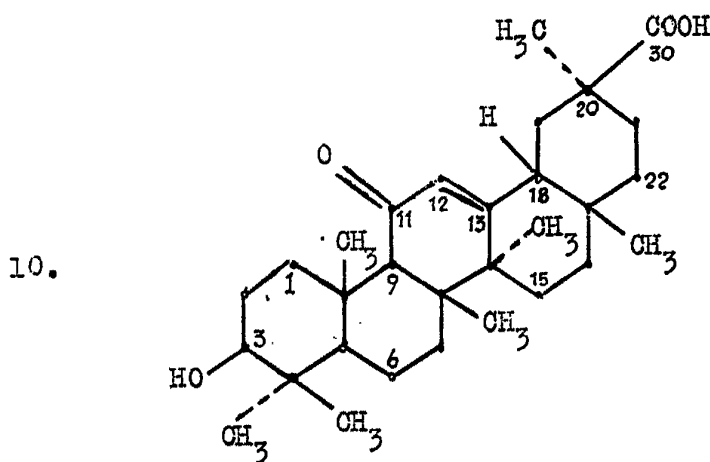
15. Una vez establecida con certeza la estructura química de la glicirricina, y obtenido el ácido glicirricínico puro a partir de ella, se repitieron con él muchos de los ensayos clínicos antes enumerados. Como resultado de estas nuevas investigaciones se comprobó claramente que todas las propiedades farmacológicas de la glicirricina eran atribuibles de una manera cuantitativa a su contenido de ácido glicirricínico.

20. Con posterioridad, y una vez demostrado químicamente que el ácido glicirricínico es una saponina formada por una molécula de ácido glicirretínico y dos moléculas de ácido glucurónico, se volvieron a estudiar algunos de los casos clínicos antes mencionados, pero empleando ácido glicirretínico puro.
25. Los resultados demostraron (Finney, 1958) sin ningún género de dudas, que el principio activo responsable de todas las



propiedades farmacológicas de la glicirricina era el ácido glicirretínico, y no el ácido glicirricínico como poco antes se había afirmado.

5. El ácido glicirretínico es un terpeno pentacíclico, cuya fórmula desarrollada es:



15. siendo su fórmula empírica $C_{30}H_{46}O_4$, a la que corresponde un peso molecular de 470,67. La estructura química del ácido glicirretínico fué establecida como resultado de las exhaustivas y elegantes investigaciones de Ruzicka, Jeger et al. [Hely. Chim. Acta, 26, 2278 (1943)]. Químicamente está relacionado con el ácido oleanólico, siendo exactamente el ácido 3-beta-hidroxi-11-oxo-18-beta-olean-12-en-30-oico.

20.

Se presenta en forma de polvo microcristalino blanco o incoloro. Es inodoro, estable a la luz y al aire. El punto de fusión del ácido glicirretínico no está aun bien determinado. La literatura consigna valores comprendidos entre 270 y 300°C,



- dependiendo probablemente de la proporción en que se encuentren los estereoisómeros presentes. Por dicho motivo, los derivados del ácido glicirretínico (y más aún si éste proviene de fuentes diversas) tienen puntos de fusión poco característicos, no siendo por lo tanto esta constante física indicadora de la pureza del producto obtenido.
- 5.
- La rotación específica del ácido glicirretínico, determinada a 20°C (c = 1), frente a la raya D amarilla del espectro del sodio, presenta los siguientes valores: 86,0° en etanol, 145,5° en dioxano y 163,0° en cloroformo.
- 10.
- Su espectro de absorción ultravioleta, determinado en solución etanólica, presenta un máximo de absorción a 248 milimicras, al que corresponde un $E_{1\%}^{1\text{cm.}} = 250$.
- 15.
- El ácido glicirretínico es muy poco soluble en agua. Es soluble en alcohol, acetona, éter, piridina y ácido acético. Es muy soluble en cloroformo, dioxano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido. Es completamente insoluble en éter de petróleo.
- 20.
- Enumeradas ya muy someramente las principales propiedades farmacológicas del ácido glicirretínico, parece en principio muy interesante la obtención de derivados de este ácido. A priori, estos nuevos derivados han de ser potencialmente muy activos, y todavía lo han de ser muchísimo más si la molécula que se haga reaccionar con el ácido glicirretínico, ya está provista de propiedades farmacológicas, como es el caso de muchas bases orgánicas nitrogenadas, usadas en Medicina como antihistamínicos, vitaminas, anestésicos locales, analgésicos, etc. etc.
- 25.

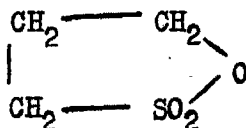


De los cuatro grupos funcionales presentes en la molécula del ácido glicirretínico (grupos hidroxilo en C-3, carbonilo en C-11, doble enlace en C-12,13 y carboxilo en C-30), el más reaccionable químicamente en este último. En teoría, el grupo carboxilo del ácido glicirretínico puede reaccionar con una base orgánica nitrogenada formándose la sal correspondiente; ahora bien, dada la configuración espacial (estereoisomería) del ácido glicirretínico, el grupo carboxilo de la posición 30 está muy impedido estéricamente y, como consecuencia de ello, si las bases orgánicas nitrogenadas que se quieren hacer reaccionar con él son muy débiles, las reacciones son extremadamente lentas y los rendimientos muy bajos.

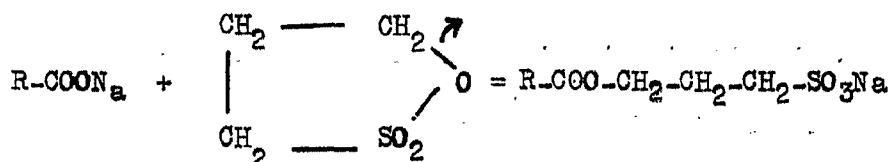
El objeto de la presente patente consiste en obtener en un primer paso un derivado completamente nuevo e inédito del ácido glicirretínico que, teniendo también como éste un carácter ácido, pero mucho más acusado (y conservando inalteradas sus propiedades farmacológicas), reaccione después muy fácilmente con cualquier base orgánica nitrogenada provista de propiedades terapéuticas. Tras numerosos ensayos en los que se han obtenido muchos derivados de esta naturaleza, se ha escogido como elemento representativo de esta serie al ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico, compuesto original no descrito en la literatura química, y que resulta de reaccionar el ácido glicirretínico con la 1,3-propansultona.

La 1,3-propansultona es un intermediario químico muy versátil, cuya fórmula desarrolla^{da} es:

307776

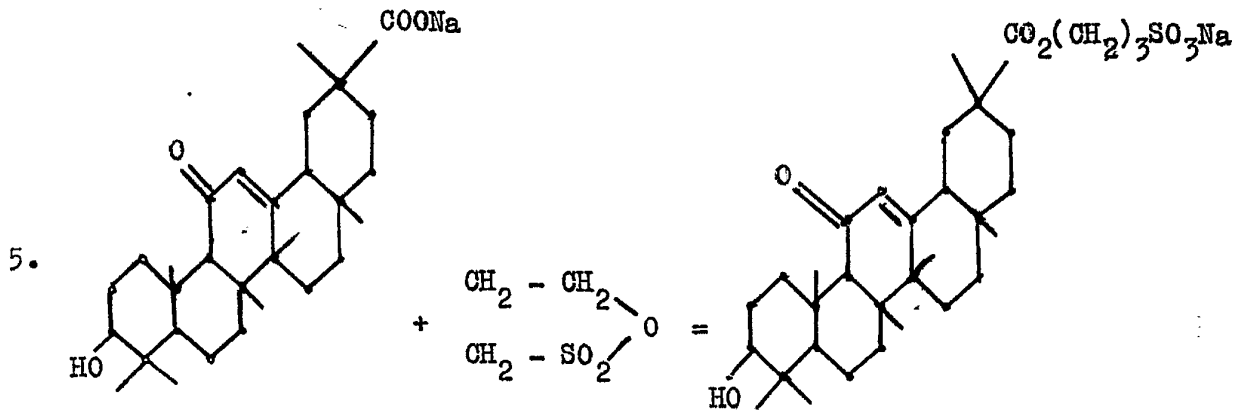


5. Este producto puede reaccionar con una gran variedad de compuestos orgánicos, introduciendo en ellos la nueva función propensulfónica. La 1,3-propansultona es químicamente el éster interno (lactona, en este caso sultona) del ácido 3-hidroxi-propensulfónico. Dicha sultona reacciona, por ejemplo, con la sal sódica de un ácido carboxílico de fórmula general R-COOH según el siguiente esquema:
- 10.



15. formándose la sal sódica del correspondiente éster del ácido 3-hidroxi-1-propensulfónico.

Aplicando esta misma reacción al ácido glicirretínico se verificará que:

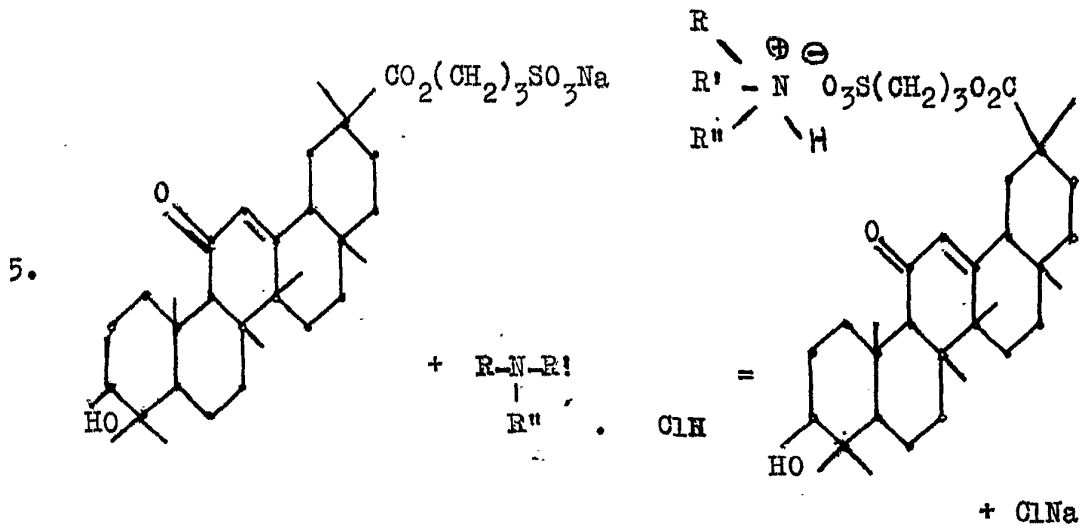


10. obteniéndose la sal sódica del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico, compuesto completamente nuevo, no descrito en la bibliografía.

Esta sal sódica del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico puede reaccionar fácilmente con el hidrocloreuro de cualquier

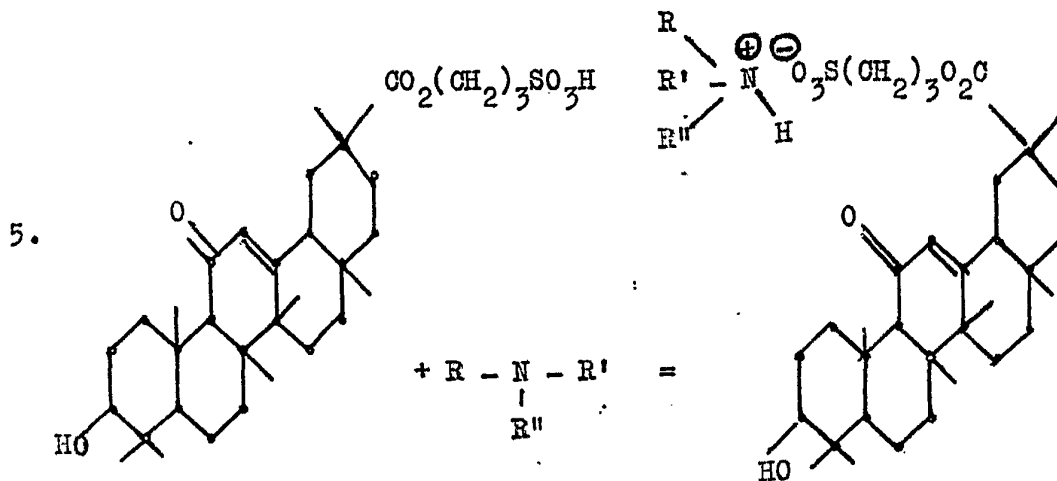
15. base orgánica nitrogenada, por ejemplo, con un $\begin{matrix} \text{R}-\text{N}-\text{R}' \\ | \\ \text{R}'' \end{matrix}$. ClH,

formándose la correspondiente sal:



10.

Además, este tipo de sales también pueden obtenerse fácilmente haciendo reaccionar el ácido 3-glicirretinóxipropansulfónico libre con la correspondiente base orgánica nitrogenada, verificándose entonces lo que sigue:



10. Todas estas reacciones pueden verificarse en un solo paso, sin necesidad de aislar los productos intermedios, dados los rendimientos y la pureza con que se obtienen.

Como ejemplos que sirven para ilustrar el alcance de la presente Patente, pero que no significan ninguna limitación a ella, a continuación se detallan someramente el método y algunas de las sales nuevas obtenidas.

15.



E J E M P L O 1.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE PIRIDOXINA

5. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

10. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol) de 1,3-propensultona. La mezcla se refluxa por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

15. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 2,05 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de piridoxina disueltos en 20 ml. de agua destilada. Se produce instantáneamente

20. un abundante precipitado de color blanco el cual, una vez finalizada la adición del hidrocloreuro de piridoxina y agitado por espacio de otros 15 minutos, se filtra en un embudo fritado, se lava con poca agua destilada y etanol y, por último, se seca al vacío durante 5 horas a 60°C.

25. Análisis: % de N.... Calculado: 1,83 Hallado: 2,05



E J E M P L O 2.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE LIDOCAINA

5. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

10. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol) de 1,3-propansulfona. La mezcla se refluxa por espacio de 1,5 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

15. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 2,70 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de lidocaína disuelto en 25 ml. de agua destilada. Se produce instantáneamente un abundante precipitado de color blanco el cual, una vez finalizada la adición del hidrocloreuro de lidocaína y agitado por espacio de otros 20 minutos, se filtra en un embudo fritado, se lava con poca agua y etanol y, por último, se seca al vacío durante 5 horas a 60°C.

Análisis: % de N..... Calculado: 3,38 Hallado: 3,21

25.

E J E M P L O 3.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE CODEINA



5. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 93%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido potásico 1 N (10 ml.; 0,56 g. de KOH) hasta coloración rosa muy débil.

10. A la solución de glicirretinato potásico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol) de 1,3-propansulfona. La mezcla se refluxa por espacio de 1,45 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

15. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato potásico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 3,71 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de codeína disuelto en 20 ml. de agua destilada. Se produce instantáneamente un abundante precipitado de color blanco el cual, una vez finalizada la adición del hidrocloreuro de codeína y agitado por espacio de otros 30 minutos, se filtra en un embudo fritado, se lava con poca agua y etanol y, por último, se seca al vacío durante 6 horas a 60°C.

Análisis: % de N..... Calculado: 1,57 Hallado: 1,86

E J E M P L O 4.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE PROCAINA

25. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico



puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

5. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol de 1,3-propansulfona. La mezcla se refluxa por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

10. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 2,72 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de procaina disuelto en 25 ml. de agua destilada.
15. Se produce instantáneamente un abundante precipitado de color blanco el cual, una vez finalizada la adición del hidrocloreuro de procaina y agitado por espacio de otros 25 minutos, se filtra en un embudo fritado, se lava con poca agua y etanol y, por último, se seca al vacío durante 5 horas a 60°C.

20. Análisis: % de N..... Calculado: 3,37 Hallado: 3,56

E J E M P L O 5.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE NOSCAPINA

25. Se procede con las mismas cantidades y en las mismas condiciones experimentales que las consignadas en los dos primeros párrafos de los cuatro ejemplos antes descritos, siguiendo la tercera y última fase de la reacción tal como se detalla a conti-



nuación:

- La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 4,50 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de noscapina disuelto en 30 ml. de agua destilada. Tratando el precipitado obtenido según se ha descrito anteriormente, se forma una sal cuyo análisis dió los siguientes valores:
- 5.
- 10.

Análisis: % de N..... Calculado: 1,39 Hallado: 1,70

E J E M P L O 6.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE DIFENHIDRAMINA

- Se opera con las mismas cantidades y en idénticas condiciones experimentales que las consignadas en todos los ejemplos antes descritos, hasta la primera parte del tercer párrafo. Luego se continúa la última fase de la reacción tal como se detalla a continuación:
- 15.

- Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 2,91 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de difenhidramina disuelto en 25 ml. de agua destilada. El análisis del producto final, tratado como en los casos anteriores, da los valores que se consignan seguidamente:
- 20.

- Análisis: % de N..... Calculado: 1,65 Hallado: 1,79
- 25.



E J E M P L O 7.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE DEXTROMETORFANO

5. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

10. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol de 1,3-propansulfona. La mezcla se refluxa por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

15. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 3,64 g. de hidrobromuro de dextrometorfano (0,01 mol), disuelto en 30 ml. de agua destilada. El análisis del producto final, tratado como
20. en todos los ejemplos anteriores, arrojó los valores que se consignan a continuación:

Análisis: % de N..... Calculado: 1,59 Hallado: 1,81

E J E M P L O 8.

25. 3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE TRIPELENAMINA

En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de



capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

5. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g (0,01 mol de 1,3-propansultona. La mezcla se re-fluye por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

10. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 2,91 g. (0,01 mol) de hidrocioruro de tripelenamina disuelto en 20 ml. de agua destilada. Una vez purificado y seco el producto dió al analizarlo los valores siguientes:

15. Análisis: % de N..... Calculado: 4,95 Hallado: 5,13

E J E M P L O 9.

20. 3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE DIMENOXADOL

En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96%, y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.; 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

25. A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le



adicionan 1,22 g. (0,01 mol de 1,3-propansultona. La mezcla se refluye por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

5. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capacidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 3,63 g. (0,01 mol) de hidrocloreuro de dimenoxadol disuelto en 25 ml. de agua destilada. Una vez purificado y seco la sal obtenida arrojó los siguientes valores analíticos:
- 10.

Análisis: % de N..... Calculado: 1,52 Hallado: 1,73

E J E M P L O 10;

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE CLEMIZOL

15. En una matraz esmerilado de fondo redondo, de 250 ml. de capacidad se colocan 4,70 g. (0,01 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 75 ml. de agua destilada y 25 ml. de etanol del 96% y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido sódico 1 N (10 ml.;
20. 0,40 g. de NaOH) hasta coloración rosa muy débil.

A la solución de glicirretinato sódico que resulta se le adicionan 1,22 g. (0,01 mol de 1,3-propansultona. La mezcla se refluye por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente.

25. La solución de 3-glicirretinoxipropansulfonato sódico formado se filtra sobre un vaso de precipitados de 250 ml. de capa-



2 ENF. 1945

5. cidad, para eliminar cualquier vestigio de impureza insoluble. Se adapta al conjunto un agitador mecánico y, una vez empezada la agitación, se le gotea una solución de 3,62 g. (0,01 mol) de hidrocioruro de clemizol disuelto en 25 ml. de agua destilada. Una vez purificado y seco, el producto final dió al analizarlo los siguientes valores:

Análisis: % de N.... Calculado: 4,57 Hallado: 4,71

E J E M P L O 11.

3-GLICIRRETINOXIPROPANSULFONATO DE PROMETAZINA

10. Todos los compuestos anteriormente descritos pueden también obtenerse por la siguiente técnica alternativa, ligera variante de la utilizada en los diez ejemplos precedentes, y que se detalla en el caso presente a título de ejemplo.
15. En un matraz esmerilado de fondo redondo, de 500 ml. de capacidad, se colocan 9,40 g. (0,02 mol) de ácido glicirretínico puro. A continuación se añaden 150 ml. de agua destilada y 50 ml. de etanol del 96% y la suspensión formada se neutraliza lenta y exactamente (fenolftaleína) con hidróxido potásico 1 N (20 ml.; 1,12 g. de KOH) hasta coloración rosa débil.
20. A la solución de glicirretinato potásico que resulta se adicionan 2,44 g. (0,02 mol) de 1,3-propansulfona. La mezcla se refluye por espacio de 2 horas. La solución clara resultante se deja enfriar a la temperatura ambiente y se acidifica con ácido sulfúrico 1 N (aprox. 20 ml.) hasta rojo Congo. Se concentra
25. hasta muy pequeño volumen en un aparato rotatorio de vacío, y el ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico que se separa se filtra, se lava con muy poca agua, con un poco de etanol absoluto y se



seca durante 5 horas al alto vacío a 50°C.

5,92 g. (0,01 mol) de este ácido 3-glicirretinoxipropan-sulfónico se disuelven en 100 ml. de etanol absoluto, se añaden 2,84 g. (0,01 mol) de prometazina (base), y la mezcla se refluje 5. 30 minutos. Se evapora por completo el disolvente al vacío, con lo cual aparece un abundante precipitado blanco de 3-glicirretinoxipropan-sulfonato de prometazina, el cual se acaba de secar al alto vacío durante 6 horas a 50°.

Análisis: % de N..... Calculado: 3,19 Hallado: 3,41



NOTA REIVINDICATORIA

El invento, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollado en otras formas de realización que difieran en mínimos detalles de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

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

1. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas, que se caracteriza esencialmente, por partir del ácido glicirretínico y convertirlo primeramente, por la acción de un hidróxido alcalino, en la sal alcalina correspondiente, y tratamiento ulterior de esta sal con la 1,3-propansultona, para obtener las sales alcalinas del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico.

2. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas, según la reivindicación 1, que se caracteriza, esencialmente, por partir de las sales alcalinas del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico, y tratamiento ulterior con un hidrocloruro, hidrobromuro, u otra sal inorgánica cualquiera de una base orgánica nitrogenada farmacológicamente ac-

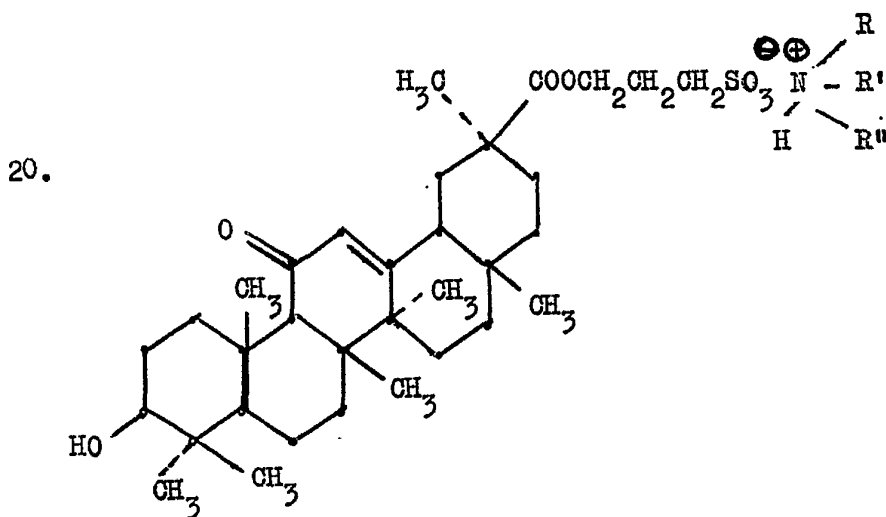


tiva, para obtener su 3-glicirretinoxipropansulfonato correspondiente.

3. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza esencialmente, por partir del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico libre y de una base orgánica nitrogenada farmacológicamente activa, para obtener directamente su 3-glicirretinoxipropansulfonato correspondiente.

10. 4. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza, esencialmente, por obtenerse sales del ácido 3-glicirretinoxipropansulfónico de fórmula química general:

15.





y en la que R, R' y R'' pueden ser átomos de hidrógeno, grupos alcohilo, grupos arilo, grupos aralcohilo, o formando parte de ellos el átomo de nitrógeno con carácter básico.

5. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinóxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas, según las reivindicaciones 1 a 4, que se caracteriza esencialmente, por operar en medio hidro-alcohólico.

6. Procedimiento para la preparación de sales del ácido 3-glicirretinóxipropansulfónico con bases orgánicas nitrogenadas farmacológicamente activas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de veinticinco páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

15. Madrid, a 2 ENE. 1965

p.a. JAIME ISERN
P. P.

v.f.