

1912/10/20  
PATENTE DE INVENCION

F. 1835/P

345183

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para preparar derivados del ácido glicirretínico"

-----

*Solicitante:* BIOREX LABORATORIES LIMITED,  
entidad británica, residente en  
47-51 Exmouth Market, Rosebery Avenue,  
LONDRES, E.C.1. Inglaterra.

-----

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados de ácido glicirretínico.

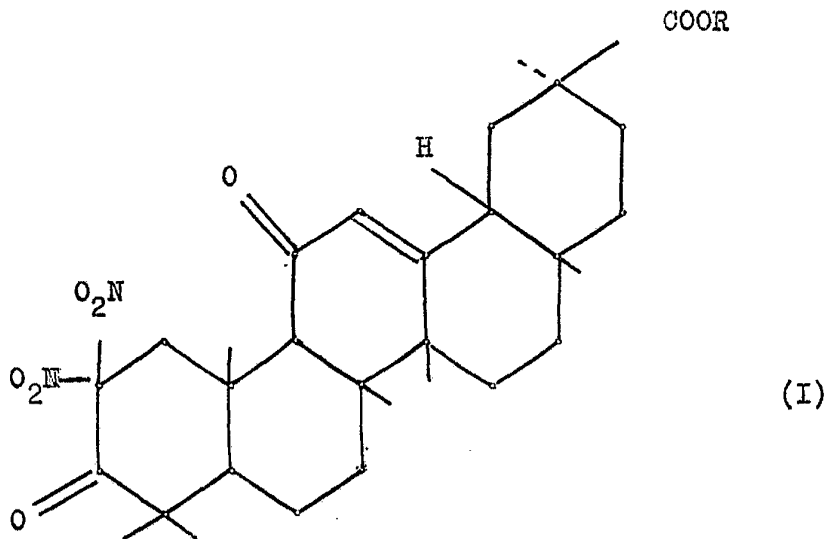
Los nuevos derivados del ácido glicirretínico según el presente invento son compuestos de fór-

5.



mula general

345183



- en la que R significa hidrógeno o un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, sustituido o insustituido.
5. El sustituyente R es preferentemente un radical alquilo, alqueniilo o alquinilo que contengan hasta 6 átomos de carbono, que puede sustituirse por átomos de halógeno, por ejemplo, preferiblemente átomos de cloro o de bromo. Como ejemplos de
10. tales radicales se pueden mencionar: los radicales metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, bromometilo, 2-cloroetilo, 3-cloro-n-propilo, 6-cloro-n-hexilo, alilo, vinilo y propinilo.
15. Con el fin de preparar los compuestos de fórmula general (I) en la que R es un átomo de hidró-

345183

-3-



- geno, se hace reaccionar ácido glicirretínico o ácido 3-ceto-glicirretínico con ácido nítrico. Si se desea, la reacción puede llevarse a cabo en un diluyente inerte apropiado, que puede ser ácido acético o dioxano.
5. Cuando se desee obtener ésteres de fórmula general (I), se usan los correspondientes glicirretinatos o 3-ceto-glicirretinatos como materias primas.
10. Los compuestos de fórmula general (I) son estables a los ácidos pero son sensibles a las bases.
- Los nuevos compuestos de fórmula general (I) son valiosos compuestos intermedios para la preparación de compuestos farmacéuticamente activos.
15. Los ejemplos siguientes se exponen con la finalidad de ilustrar el presente invento:
- Ejemplo 1 -
- Se mezclaron 100 gms de ácido 18 $\beta$ -glicirretínico con 100 cc de ácido acético y 100 cc. de ácido nítrico concentrado. La temperatura se elevó espontáneamente al punto de ebullición (unos 90°C) y se completó la violenta reacción en unos 5 minutos. Se añadieron con cuidado 200 ml de alcohol a la mezcla caliente de la reacción para eliminar el exceso de ácido nítrico y se filtró el material insoluble,
20. se lavó con alcohol y se desecó para obtener 83 gms de ácido 2,2-dinitro-3,11-dioxo-18 $\beta$ -olean-12-en-30-oico casi puro (I) (R = H), con una temperatura de fusión de 246 - 248°C (descomposición), en forma de cristales color amarillo pálido. La recrista-
- 25.
- 30.

345183

-4-



lización en acetona acuosa o dimetilformamida acuosa dió un material blanco de la misma temperatura de fusión;  $[\alpha]_D^{25} = +162 = 1^\circ$  (C. = 1% en acetona).

Análisis:

5.  $C_{30}H_{42}N_2O_8$  (M.W. 558).  
Calculado: C 64,5%; H 7,6; N 5,0%  
Hallado : 65,0%; 7,7%; 4,9%

Ejemplo 2 -

10. Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 pero empleando 18  $\beta$ -glicirretinato de metilo como materia prima. De esta forma se obtuvo 2,2-dinitro-3,11-dioxo-18 -olean-12-en-30-oato de metilo (I) (R = CH<sub>3</sub>) que, después de su recristalización en metanol-cloroformo, tenía una temperatura de fusión de 205 - 206°C (descomposición);  $[\alpha]_D^{25} = +158 = 1^\circ$  (C = 1% en cloroformo).
- 15.

Análisis:

- $C_{31}H_{44}N_2O_8$  (M.W. 572)  
Calculado: C 65,0%; H 7,7%; N 4,9%  
20. Hallado : 65,0%; 7,7%; 5,15%

N O T A

25. 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 nº 42008/66 de 20 de Septiembre de 1966 y completada el 23 de junio de 1967
- 30.

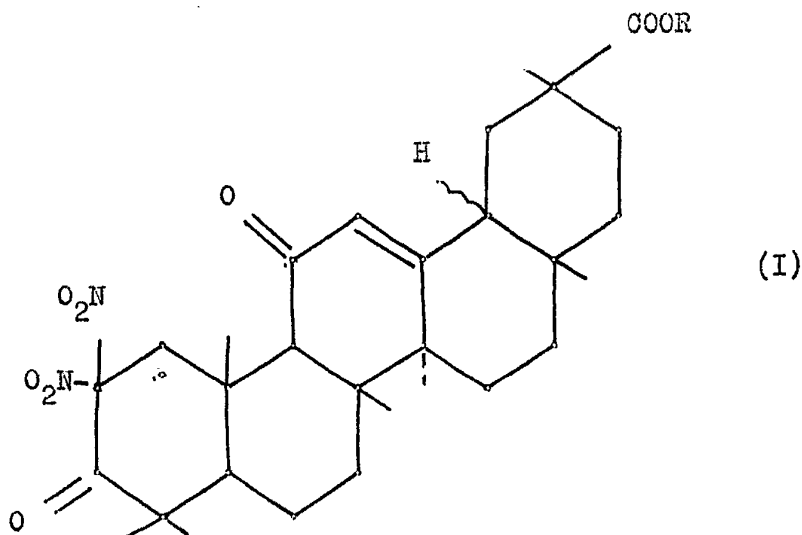
345183



-5-

acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL ACIDO GLICIRRETINICO"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª - Procedimiento para preparar derivados del ácido glicirretínico, de fórmula general:



10. en la que R significa hidrógeno o un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada, saturado o insaturado, sustituido o insustituido, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido elegido del grupo consistente en ácido glicirretínico y ácido

15. 3-ceto-glicirretínico, libres o apropiadamente esterificados, con ácido nítrico.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción con el

345183



ácido nítrico se realiza en presencia de un diluyente inerte.

5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado porque como diluyente inerte se emplea dioxano o ácido acético.

4ª - Procedimiento para preparar derivados del ácido glicirretínico, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

10. Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

BIORX LABORATORIES LIMITED,

GOMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

10 NOV 1967