

PATENTE DE INVENCION

Case F.2813/P.



Int. Cl.: C07C / A61K 418529

Memoria Descriptiva
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO
GLICIRRETINICO.

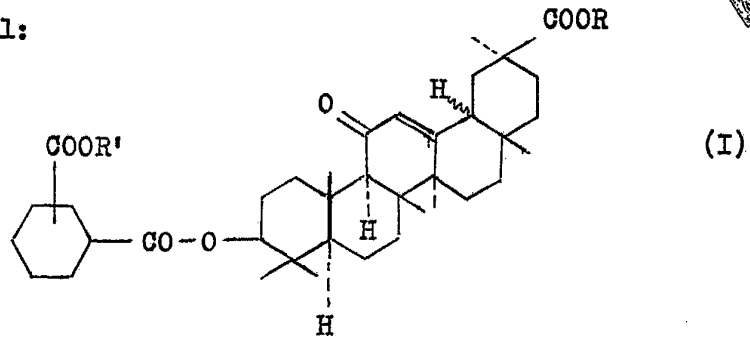
=====
Solicitante: BIOREX LABORATORIES LIMITED, entidad británica, resi-
dente en Biorex House, Canonbury Villas, London N1 2HB,
Inglaterra.

=====
La presente invención se relaciona con un proce-
dimiento para preparar nuevos derivados del ácido glicirre-
tínico farmacéuticamente interesantes.

Los nuevos derivados del ácido glicirretínico
5. obtenidos por la presente invención, son compuestos de fór-



mula general:



5. en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R' es también un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, y las sales de dichos compuestos en donde R y/o R' es un átomo de hidrógeno.

10. Puesto que el radical ciclohexilo en los nuevos compuestos de fórmula general (I) puede encontrarse en la forma cis o trans, debe entenderse que la presente invención concierne a las dos formas isoméricas, así como a las mezclas isoméricas de las mismas.

15. Los radicales alquilo R y R' en los nuevos compuestos (I) contienen preferiblemente hasta 6 átomos de carbono y pueden ser, por ejemplo, radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo.

20. El procedimiento de la invención para preparar los nuevos compuestos (I) comprende hacer reaccionar ácido glicirretínico o un éster alquilico del mismo con un ácido ciclohexano-dicarboxílico o con un derivado reactivo de un ácido ciclohexano-dicarboxílico, por ejemplo, un haluro o anhídrido de ácido del mismo.

La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte, prefiriéndose la piridina.

Para la preparación de sales de compuestos (I) en



- donde R y/o R' es un átomo de hidrógeno, el ácido libre se hace reaccionar, en forma conocida, con un compuesto básico inorgánico u orgánico adecuado por ejemplo, un compuesto básico de metal alcalino o alcalinotérreo, prefiriéndose el hidróxido sódico, o una amina orgánica no tóxica, por ejemplo, una mono-, di- ó trialquilamina o una mono-, di- ó trialcanolamina. Esta reacción se efectúa preferentemente en presencia de un disolvente inerte en el cual la sal es insoluble o solo escasamente soluble.
- 5.
10. Si se desea, los grupos ácido carboxílico libres presentes en los productos obtenidos, pueden esterificarse de forma conocida, preferentemente por reacción con un diazoalcano adecuado.
15. Se ha descubierto que los nuevos compuestos según la invención poseen valiosas propiedades farmacéuticas y, en particular, tienen una buena actividad anti-inflamatoria.
20. La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los nuevos compuestos en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéutico sólido o líquido.
- Los siguientes ejemplos se ofrecen al objeto de ilustrar la presente invención.
- EJEMPLO 1
25. Una solución de 24 g de ácido 18 β -glicirretínico y 10 g de anhídrido de ácido cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico, en 30 ml de piridina seca, se hierve bajo reflujo durante 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con 300 ml de acetona. Se añaden entonces 36 ml de ácido clorhídrico concentrado y 95 ml de agua y el producto se filtra,
30. se lava con una pequeña cantidad de acetona acuosa al 70 % y



5. luego con una cantidad copiosa de agua, tras lo cual se seca en un vacío a 100°C. Se obtienen 29,8 g de ácido mono-(3-glicirretil)-cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico, p.f. 288 - 290°C (descomposición); $[\alpha]_D^{24} = 118^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 % en cloroformo, conteniendo 2 % de etanol).

EJEMPLO 2

10. Se agitan 12,5 g de ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico con 30 ml de acetona, para dar una pasta lisa. Se añade lentamente, con agitación, un equivalente de hidróxido sódico en 45 ml de agua. Tras calentar, se obtiene una solución clara. Se añaden 250 ml de acetona caliente y la sal disódica se filtra de la solución enfriada y se lava con 20 ml de acetona al 85 % y luego con 100 ml de acetona. Después de secar en un vacío a 100°C, se obtienen
15. 11,8 g de la sal disódica del ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico; $[\alpha]_D^{24} = + 124^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1 % en metanol/solución acuosa al 0,2 % de carbonato sódico (1:1)).

EJEMPLO 3

20. Una solución de 500 mg de ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico en cloroformo, se trata con un exceso de una solución etérea de diazometano, tras lo cual la solución se evapora hasta sequedad. La cristalización del residuo de evaporación en acetona/éter de petróleo (p.e. 60 - 80°C) proporciona agujas cristalinas del éster
25. dimetilico del ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-cis-ciclohexano-1,2-dicarboxílico; espectro IR: 1620, 1660 cm^{-1} (en-ona), 1710, 1720, 1730 (carbonilos éster).

EJEMPLO 4

30. Se repite el ejemplo 1 pero empleando ácido trans-



ciclohexano-1,2-dicarboxílico en lugar del isómero cis. De este modo, se obtiene el ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico; p.f. 299 - 300°C (descomposición); $[\alpha]_D^{24} = + 115^\circ + 2^\circ$ (c = 1 % en cloroformo).

5.

EJEMPLO 5

Se repite el ejemplo 3 pero empleando el ácido mono-(3-18 β -glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico en lugar del isómero cis. El producto se cristaliza en metanol. De este modo, se obtiene el éster dimetílico del ácido

10.

mono-(3-18 β -glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico; p.f. 160 - 165°C.

EJEMPLO 6

Se hierve bajo reflujo, durante 2 horas, 7 g de glicirretato de metilo y 3 g de ácido trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico en 10 ml de piridina. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluye con 90 ml de acetona y 7 ml de ácido clorhídrico y se añaden 30 ml de agua. El producto se filtra, se lava con 20 ml de acetona acuosa al 60 % y entonces con una cantidad copiosa de agua, tras lo cual se seca en un vacío a 100°C. De este modo, se obtienen 8,4 g de ácido mono-(metil-3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico; p.f. 243 - 244°C.

15.

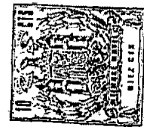
20.

EJEMPLO 7

Se disuelve 1 g de ácido mono-(3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico en 2 ml de diclorometano y 2 ml de n-hexanol, tras lo cual se diluye con 20 ml de n-hexanol conteniendo 2 % de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 12 horas, tras lo cual se añaden 30 ml de éter de petróleo y la solución se lava con agua. El éter de petróleo se evapora para dar una solución

25.

30.



de producto en n-hexanol. Esta solución se procesa cromatográficamente, empleando un plato de gel de sílice y una mezcla de n-butanol y amoniaco (5:1) como desarrollador. El producto se extrae del plato con una mezcla de cloroformo y metanol (2:1) y se recristaliza en una mezcla de acetona y éter de petróleo. De este modo, se obtiene el éster monohexílico del ácido mono-(3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,2-dicarboxílico, p.f. 194 - 195°C.

EJEMPLO 8

10. a) Se calientan bajo reflujo, 15 g de ácido trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico con 150 ml de etanol conteniendo 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. La solución se concentra a 30 ml en un vacío y se añaden a la misma 50 ml de agua. El producto se extrae con éter de petróleo y la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora. El residuo se recristaliza en metanol para dar 16 g de trans-ciclohexano-1,4-dicarboxilato de dimetilo, p.f. 67 - 69°C.

15. b) Se disuelven 15,6 g del éster dimetílico obtenido en a) en 100 ml de metanol y se añaden 78 ml de una solución 0,1N de hidróxido sódico (es decir, suficiente para saponificar la mitad de los grupos éster), tras lo cual la solución se calienta hasta que el pH desciende a 8,5. La solución resultante, que contiene una mezcla de diácido, monoéster y diéster, se evapora a un pequeño volumen y se extrae con éter de petróleo para separar el diéster no hidrolizado (3,8 g). La solución acuosa, conteniendo el diácido y monoéster como sales sódicas, se diluye a 200 ml con agua, se añaden 30 ml de metanol y entonces, mientras se agita, 50 ml de ácido sulfúrico 0,1N, es decir suficiente para neutralizar

20.

25.

30.



- solo parte de las sales sódicas presentes y retener la sal del diácido, más soluble, en solución, cuando se añade gota a gota. El monoéster cristaliza en forma de agujas que son filtradas, lavadas y secadas. Se obtienen 6 g del éster monometílico del ácido trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico, p.f. 129 - 130°C.
- 5.
- c) Se calientan bajo reflujo 5,2 g del éster monometílico obtenido en b) con 15 ml de cloruro de tionilo, durante 1 hora. El exceso de cloruro de tionilo se hierve y se añade al residuo 10 ml de tolueno. La solución se evapora para eliminar trazas de cloruro de tionilo y el residuo, que contiene el cloruro de ácido del éster monometílico del ácido trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico, se utiliza directamente para la siguiente etapa.
- 10.
- d) El producto cloruro de ácido obtenido en c) se hierve durante 2 horas con 10 g de ácido 18 β -glicirretínico y 30 ml de piridina. Se añaden 30 ml de metanol, junto con cloroformo suficiente para dar una solución clara, y la solución se calienta para descomponer el cloruro de ácido sin reaccionar. Se añaden otros 100 ml de cloroformo y la solución obtenida se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, se seca entonces con sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo se purifica cromatográficamente, empleando como desarrollador cloroformo/éter (3:1). El producto deseado se separa del plato cromatográfico empleado, por extracción con cloroformo/metanol. Después de separar el disolvente, el producto obtenido se recristaliza en acetato de etilo/éter de petróleo. De este modo, se obtiene el éster monometílico del ácido mono-(3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico en forma de agujas; p.f. 310 - 312°C.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



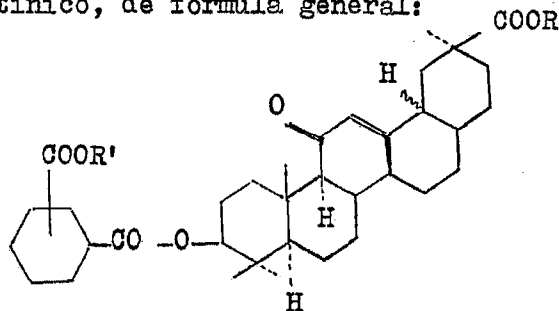
EJEMPLO 9

5. Se calienta a 60°C, durante 1 hora, con etanol acuoso conteniendo 5 % de hidróxido potásico, 50 mg del éster monometílico del ácido mono-(3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico, se diluye con agua y el producto se filtra, se lava con agua y se seca. El producto se recristaliza en acetona, con decoloración con carbón vegetal, para dar el ácido mono-(3-glicirretil)-trans-ciclohexano-1,4-dicarboxílico puro; p.f. 300 - 305°C (descomposición).

N O T A
=====

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 el nº 41.244/72 de 6 de septiembre de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO GLICIRRETINICO; caracterizándose por lo siguiente:

25. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido glicirretínico, de fórmula general:





5. en la que R es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo y R' es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo, así como las sales de los compuestos en donde R y/o R' es un átomo de hidrógeno; caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido glicirretínico, o un éster alquílico del mismo, con un ácido ciclohexano-dicarboxílico, o un derivado reactivo del mismo, tras lo cual, si se desea, los grupos ácido carboxílico libres presentes o bien se esterifican para dar los correspondientes ésteres alquílicos o bien se salifican por reacción con un compuesto básico inorgánico u orgánico.
- 10.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido glicirretínico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 9 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, - 8 SET. 1973

BIOREX LABORATORIES LIMITED.

I. GOMEZ ACIEN Y MOUET

Ap. Firmado: L. Orestes Fernández