

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

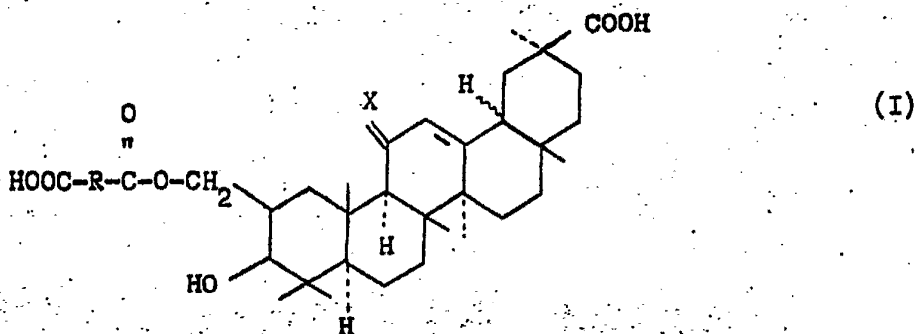


19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	444957		
		22	6 FEB. 1976		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
5296/75	7 de febrero de 1.975	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
Procedimiento para preparar derivados de ácido glicirretínico		
CONCEDIDA 17 ENE. 1977		
71 SOLICITANTE (S)		
BIOREX LABORATORIES LIMITED, entidad inglesa.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Biorex House, Canonbury Villas, Londres, N1 2HB, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
Rosalind Po Kuen Chan		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos derivados de ácido glicirretínico farmacéuticamente útiles, de fórmula general:



5 en la que R es un radical alquileo o cicloalquileo y X representa un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno; y sus sales y ésteres no tóxicos de los mismos.

10 El radical alquileo o cicloalquileo R contiene preferiblemente hasta 10 átomos de carbono y más preferiblemente contiene hasta 6 átomos de carbono.

15 Los nuevos compuestos obtenidos según la presente invención, tienen una excelente actividad anti-inflamatoria y, en contradicción con muchos derivados de ácido glicirretínico conocidos, no tienen una actividad anti-diurética significativa.

20 El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula general I, comprende hacer reacciones ácido 2-hidroximetil-18 α - ó 18 β -glicirretínico o ácido 2-hidroximetil-11-deoxo-18 α - ó 18 β -glicirretínico, con un derivado reactivo de un ácido dicarboxílico alifático o cicloalifático adecuado, por ejemplo un anhídrido del mismo.

En lugar de los ácidos libres, es posible tam-

bién usar los correspondientes ésteres como material de partida. De este modo, se obtienen compuestos de fórmula general I en la cual el grupo ácido 30-oico está esterificado.

5 Los compuestos de fórmula I así obtenidos se pueden convertir entonces en sales no tóxicas, por ejemplo por reacción con un compuesto metálico o amónico básico, tal como hidróxido o carbonato de amonio, sodio, potasio, calcio o magnesio. Se pueden preparar otras sales metálicas por reacción de una sal soluble en agua de un compuesto de fórmula I
10 con una sal metálica soluble en agua adecuada, por ejemplo, por reacción de la sal sódica de un compuesto de fórmula I con sulfato de cobre, magnesio o hierro.

15 Si se desea, los compuestos de fórmula I se pueden esterificar para dar los correspondientes diésteres, por ejemplo, por reacción con un compuesto diazo adecuado, tal como diazometano. Cuando se ha empleado como material de partida un éster, se puede usar entonces la esterificación ulterior del producto para dar un compuesto en el cual las dos agrupaciones éster son iguales o diferentes.

20 El ácido 2-hidroximetil-18 α - ó 18 β -glicirretínico usado como material de partida, se puede preparar, por ejemplo, a partir de 2-hidroximetileno-3-ceto-glicirretinato de etilo por reducción a 2-hidroximetil-glicirretinato de etilo, seguido por saponificación del mismo.

25 El ácido 2-hidroximetil-11-deoxo-18 α - y 18 β -glicirretínico, usado también como material de partida, se puede preparar de forma análoga, por ejemplo, a partir de 2-hidroximetileno-3-ceto-11-deoxo-glicirretinato de etilo.

30 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los

5 nuevos compuestos de la presente invención, en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéutico, sólido o líquido. Los nuevos compuestos son adecuados para administración local, oral y parenteral. Hablando en términos generales, los nuevos com-
puestos se administrarán en una dosis de 10 a 1000 mg.

Los siguientes ejemplos se ofrecen con el fin de ilustrar la presente invención.

EJEMPLO 1

10 a) Se mezcla una suspensión de 32 g de 2-hidro-
ximetileno-3-ceto-18 α -glicirretinato de etilo (p.f. 242 -
244 $^{\circ}$ C) en 700 ml de etanol, con una solución de 5 g de borohi-
druro sódico en 100 ml de etanol, a 0-20 $^{\circ}$ C, y se agita durante
6 horas. La mezcla de reacción se vierte entonces en una mez-
cla de hielo y ácido clorhídrico 2N y el precipitado formado
15 se filtra y disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica
se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se
evapora hasta sequedad. La goma residual se recibe en 100 ml
de benceno y se filtra a través de una columna que contiene
300 g de alúmina neutra empacada en benceno. La columna se
20 eluye con 1 litro de una mezcla de cloroformo y benceno (1:3
v/v y se desecha el eluyente. La ulterior elución con 1 litro
de una mezcla de cloroformo y benceno (1:1 v/v) y con 1 litro
de una mezcla de cloroformo y benceno (1:1 v/v) conteniendo
5 % de metanol, proporciona 25 g de producto que, después
25 de la recristalización en éter dietílico, proporciona 2-hidro-
ximetil-18 α -glicirretato de etilo; p.f. 228-231 $^{\circ}$ C;
 $[\alpha]_D = +111^{\circ}$ (c. = 1 % en cloroformo).

30 b) Se calienta bajo reflujo, durante 5 horas,
12 g de 2-hidroximetil-18 α -glicirretato de etilo en 150 ml
de hidróxido potásico metanólico al 5 %. Después de enfriar,

la mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico 2N y el precipitado obtenido se filtra, se lava con agua y se seca por succión. El producto obtenido se recrystaliza dos veces en una mezcla de diclorometano y metanol (3:1 v/v) para dar agujas de ácido 2-hidroximetil-18 α -glicirretínico; p.f. 281-291°C (descomposición); $[\alpha]_D = +93^\circ$ (c. = 0,5% en cloroformo).

c) Una solución de 11 g de ácido 2-hidroximetil-18 α -glicirretínico en 150 ml de piridina, se trata con 12 g de anhídrido glutárico purificado a 20°C durante 3 días, tras lo cual la cromatografía de capa delgada demuestra que la reacción se ha completado. La mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo y ácido clorhídrico 2N y se agita durante 30 minutos. El precipitado se filtra, se recibe en cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta sequedad. El residuo se decolora disolviéndolo en 100 ml de cloroformo, tras lo cual se filtra la solución a través de un lecho grueso de gel de sílice (BDH, malla 60-120) y lavando el lecho con 300 ml más de cloroformo. La evaporación de la solución clorofórmica proporciona ácido 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirretínico en forma de una goma, que no pudo cristalizarse. La cromatografía de capa delgada (5 % de etanol en cloroformo; $R_f = 0,49$) demuestra que el compuesto es puro.

d) Se tratan 10,6 g de ácido 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirretínico en 100 ml de metanol, con una solución de 1,38 g de hidróxido sódico en 20 ml de metanol acuoso al 90 %. La solución resultante se concentra a una baja temperatura y se añade acetona al concentrado, tras lo cual se deja cristalizar a 0°C. Los cristales obtenidos se recrystaliza-

zan en la misma mezcla disolvente para dar la sal disódica del ácido 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirretínico; p.f. 330°C; $[\alpha]_D = +77^\circ$ (c. = 1% en metanol).

5 e) Se hace reaccionar ácido 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirretínico, en éter, con diazometano, para dar el correspondiente éster dimetilico en forma de una goma, cuya estructura se confirma por su espectro RMN.

EJEMPLO 2

10 Se trata una solución de 3 g de 2-hidroximetil-18 α -glicirretato de etilo en 50 ml de ácido acético glacial, con una traza de ácido perclórico y 150 mg de catalizador Adams. La mezcla se sacude en hidrógeno durante 7 horas y a continuación se filtra. El filtrado se diluye con agua y el precipitado formado se filtra, se lava totalmente con agua y
15 se seca. El material así obtenido se calienta bajo reflujo durante 3 horas en 100 ml de una solución metanólica al 5% de hidróxido sódico. Después de enfriar, la mezcla se vierte en ácido clorhídrico diluido e hielo, seguido por extracción con diclorometano. La evaporación del extracto proporciona 2,3 g
20 de ácido 2-hidroximetil-3 β -hidroxi-18 α -olean-12-en-30-oico que funde, con sinterización, a 202-204°C; $[\alpha]_D = 75^\circ$ (c. = 1% en metanol).

25 b) Se mezclan 11,5 g de ácido 2-hidroximetil-3 β -hidroxi-18 α -olean-12-en-30-oico, en 70 ml de piperidina seca, con 12 g de anhídrido glutárico y la mezcla de reacción se agita durante 4 días a 20°C. La mezcla de reacción se vierte entonces en ácido clorhídrico diluido e hielo y se agita durante 1 hora. El precipitado formado se filtra, se lava con agua y se seca. El material seco se disuelve en éter
30 dietílico y se trata con carbón vegetal. Después de filtrar

el carbón vegetal, el filtrado se evapora para dar 12 g de ácido 2-carboxibutiroximetil-3 β -hidroxi-18 α -olean-12-en-30-oico en forma de una goma.

5 c) Una solución de 10,5 g de ácido 2-carboxi-
butiroximetil-3 β -hidroxi-18 α -olean-12-en-30-oico en 100 ml
de metanol, se trata gota a gota, mientras se agita y enfría,
con 20 ml de metanol acuoso conteniendo 1,4 g de hidróxido
sódico. El pH de la solución obtenida se ajusta a 8 y se con-
centra luego por evaporación bajo presión reducida. Se añade
10 acetona, con enfriamiento, a la solución concentrada y el
producto separado se filtra. De este modo se obtienen 11 g
de la sal disódica del ácido 2-carboxibutiroximetil-3 β -hidro-
xi-18 α -olean-12-en-30-oico; p.f. > 340°C.; $[\alpha]_D = + 70^\circ$
(c = 1% en metanol).

15 EJEMPLO 3

a) Una solución de 10 g de 2-hidroximetil-18 α -
glicirretato de etilo (véase ejemplo 1a)) y 12 g de anhídrido
glutárico, en 70 ml de piridina, se deja a temperatura ambien-
te durante 3 días y se vierte luego en ácido clorhídrico di-
20 luído. La mezcla se agita durante 30 minutos y el precipitado
obtenido se filtra y se lava con agua. A continuación se di-
suelve en éter dietílico, se seca sobre sulfato sódico anhidro
y se trata con carbón vegetal. Después de filtrar y evaporar
el filtrado, se obtiene 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirreta-
25 to de etilo en forma de una goma. La cromatografía de capa
delgada demuestra que la goma tiene una pureza superior al
99 %.

b) Se agitan 11,5 g de 2-carboxibutiroximetil-
18 α -glicirretato de etilo, en 100 ml de etanol, con una solu-
30 ción acuosa etanólica al 1 % de hidróxido sódico, hasta que el

pH de la solución es de 7,8. El disolvente se elimina y la goma residual se hierve con éter dietílico tras lo cual se decanta para dar 10,5 g de la sal sódica de 2-carboxibutiroximetil-18 α -glicirretato de etilo, en forma de un sólido amorfo; $[\alpha]_D = + 81^{\circ}$ (c. = 1% en metanol).

EJEMPLO 4

a) Una solución de 32 g de ácido pimélico en 300 g de éter dietílico seco, se añade en porciones, mientras se agita, a 40 g de dicitclohexilcarbodiimida en 100 ml de éter dietílico seco. La mezcla se agita durante 24 horas y se filtra. El filtrado se evapora para dar anhídrido pimélico en forma de un aceite espeso. Este se recibe en 150 ml de piridina seca y se trata con 12 g de ácido 2-hidroximetil-18 α -glicirretínico. La solución se agita y se deja durante 5 días tras lo cual se vierte en ácido clorhídrico diluido e hielo. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, el precipitado gomoso se separa, se disuelve en éter dietílico, se lava con ácido clorhídrico diluido diluido y agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se trata con carbón vegetal. Después de filtrar y evaporar el filtrado, se obtiene ácido 2-carboxihexanoiloximetil-18 α -glicirretínico en forma de de una goma.

b) La goma de ácido 2-carboxihexanoiloximetil-18 α -glicirretínico obtenida anteriormente en a), se trata, en 100 ml de metanol, con una solución metanólica acuosa al 1 % de hidróxido sódico hasta que el pH alcanza el valor de 7,8. La solución se concentra a un pequeño volumen y se añade acetona al concentrado, obteniéndose un precipitado sólido gomoso. Este se separa y cristaliza en metanol y acetona (1:3) para dar 8,5 g de la sal disódica de ácido 2-carboxihexanoiloximetil-18- α -glicirretínico; p.f. $> 280^{\circ}\text{C}$. (descomp.); $[\alpha]_D = + 75^{\circ}$ (c. = 1 % en metanol).

EJEMPLO 5

5 a) Una solución de 12 g de ácido 2-hidroxi-
metil-18 α -glicirretínico y 15 g de anhídrido cis-ciclohexa-
no-1,2-dicarboxílico, en 150 ml de piridina seca, se deja re-
posar a temperatura ambiente durante 4 días, tras lo cual se
vierte en ácido clorhídrico diluido e hielo. La mezcla se
agita durante 1 hora y se filtra. El material así obtenido
se recibe en cloroformo, se lava con agua, se seca sobre sulfato
10 sódico anhidro y se evapora el cloroformo, para dar una
goma que cristaliza tras la adición de éter. La recristaliza-
ción en metanol y éter dietílico (1:9) proporciona 12,8 g de
ácido 2-(2-carboxiciclohexilcarboxi)-metil-18 α -glicirreti-
nico puro; p.f. 247-249°C; $[\alpha]_D = + 84^\circ$ (c. = 1% en metanol).

15 b) Una solución de 11 g de ácido 2-(2-carboxi-
ciclohexilxarboxi)-metil-18 α -glicirretínico en 120 ml de
metanol, se trata con una solución metanólica acuosa al 5 %
de hidróxido sódico, hasta que el pH alcanza el valor de 7,8.
La solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.
La goma residual obtenida se cristaliza en metal-acetona (1:4),
20 para dar 11 g de la sal disódica del ácido 2-(2-carboxiciclo-
hexilcarboxi)-metil-18 α -glicirretínico; p.f. > 300°C.;
 $[\alpha]_D = + 77^\circ$ (c. = 1 % en metanol).

EJEMPLO 6

25 a) Una solución de 10,5 g de ácido 2-hidro-
ximetil-18 α -glicirretínico y 12 g de anhídrido succínico
en 120 ml de piridina seca, se deja a temperatura ambiente
durante 40 horas y se vierte luego en ácido clorhídrico dilui-
do e hielo. La mezcla se agita entonces durante 1 hora y se
filtra. El material obtenido se recibe en 150 ml de cloroformo,
30 se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico anhidro.

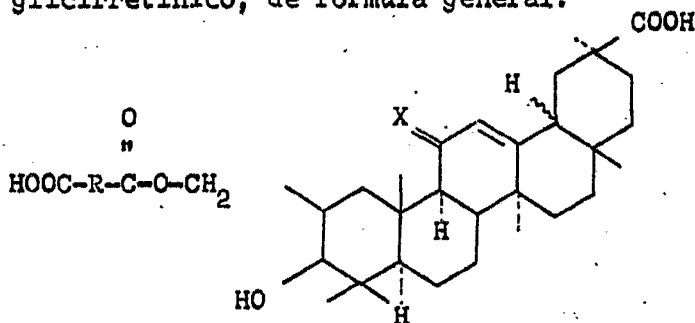
Después de filtrar y evaporar el filtrado, se obtiene una goma que se cristaliza en éter dietílico/diclorometano (3:1) para dar 11 g de ácido 2-carboxipropioniloximetil-18 α -glicirretínico; p.f. 203-204°C; $[\alpha]_D = + 104^\circ$ (c. = 1 % en cloroformo).

5 b) Una solución de 10,5 g de ácido 2-carboxipropioniloximetil-18 α -glicirretínico en 100 ml de metanol, se trata con una solución metanólica acuosa al 5 % de hidróxido sódico, hasta que el pH de la solución es de 7,6-7,8. La solución se evapora hasta sequedad bajo presión reducida y el
10 residuo se cristaliza en metanol/acetona (1:3) para dar 10,2 g de la sal disódica del ácido 2-carboxipropioniloximetil-18 - glicirretínico; p.f. > 300°C. (descomp.); $[\alpha]_D = + 84^\circ$ (c. = 0,5 % en metanol).

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.

REIVINDICACIONES

20 1.- Procedimiento para preparar derivados de ácido glicirretínico, de fórmula general:



en la que R es un radical alquileo o cicloalquileo y X re-

5 presenta un átomo de oxígeno o dos átomos de hidrógeno; y sus sales y ésteres no tóxicos de los mismos; caracterizado porque comprende hacer reaccionar ácido 2-hidroximetil-18 α - ó 18 β -glicirretínico o ácido 2-hidroximetil-11-deoxo-18 α - ó 18 β -glicirretínico, o un éster de uno de dichos ácidos, con un derivado reactivo de un ácido dicarboxílico, alifático o cicloalifático, adecuado.

10 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el ácido dicarboxílico se hace reaccionar en forma de su anhídrido.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque los grupos ácido carboxílico libres, presentes en el producto obtenido, se salifican o esterifican para dar una sal o éster no tóxico.

15 4.- Procedimiento para preparar derivados de ácido glicirretínico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, - 6 FEB. 1976

BIOREX LABORATORIES LIMITED.

J. GONZALEZ ACEVEDO Y ROBEI
D.º.º. Firmado: L. Gisela Fernández

