

23



P A T E N T E 1 7 9 0 3 3
 D E
 I N T R O D U C C I O N 1 7 9 0 3 3

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE LOS ACIDOS BILIARES DE FUNCION CETONICA", a favor de la razón social española, PRODUCTOS FARMACEUTICOS ORFI, S.A.

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Se sabe que los ácidos biliares de función cetónica (ácido dehidrólico, ácidos dehidrodesoxicólicos, ácidos dehidrolitocólicos, etc., se preparan por oxidación de los ácidos biliares hidroxilados, constituyentes naturales de la bilis de los animales, y de los que los principales son: el ácido cólico o colálico, los ácidos desoxicólicos (ácido quenodesoxílico, etc.), los ácidos litocólicos, etc.

10. Hasta ahora, el principal agente de oxidación utilizado era el ácido crómico, o los cromatos alcalinos, cuya acción no puede hacerse más que si los ácidos a oxidar están en solución. Pero, como los ácidos biliares hidroxilados son insolubles en el agua, resulta que la previa disolución exigida se efectúa, generalmente, en el ácido acético cristalizabile.

15. Este procedimiento es costoso, porque es necesario



179033

emplear un gran exceso de ácido acético para mantener el ácido biliar en solución, y la recuperación del disolvente es particularmente difícil en este caso.

5. También se ha tratado de realizar la oxidación crómica, en solución acuosa, precipitando el ácido biliar en un líquido indiferente no miscible con el agua, o también sobre una materia inerte, con objeto de repartir el ácido a oxidar sobre una gran superficie facilitando el ataque; pero, aparte de que la reacción debe ser conducida a una temperatura próxima a los 30-40°C., lo que exige, bien un calentamiento, o bien un enfriamiento, la separación final, al estado de pureza, del producto de la oxidación, es laboriosa.

Es conocido igualmente el medio de realizar la oxidación, mediante el permanganato de potasio.

15. Estos dos oxidantes, ácido crómico y permanganato, presentan el inconveniente de provocar una oxidación que difícilmente permite ser controlada por el operador, sea porque se produce de una manera incompleta, sea porque se forman al contrario, si se emplea un exceso de oxidante o se deja subir la temperatura, los productos de oxidación más avanzados, como, por ejemplo, los ácidos biliánicos o ciliánicos.

20. En los dos casos, el rendimiento industrial de la operación es malo, y la separación del ácido útil formado y la de los subproductos que quedan inoxidados o superoxidados, se hace necesaria. Esta purificación es costosa, hace bajar aún más el rendimiento, y no puede ser prolongada hasta la obtención del producto puro si nó muy difícilmente.
25. Se observa, en efecto, que las muestras de ácido dehidrocólico, por ejemplo, entregadas al comercio, tienen siempre un
- 30.

23 JUL 1903



punto de fusión (229-234°), inferior en algunos grados al punto de fusión (240°) del ácido puro.

En fin, estos agentes oxidantes tienen un poder colorante considerable, y los productos obtenidos no son nunca perfectamente blancos, lo que redundaría en disminuir su valor comercial.

5.

Para remediar estos diversos inconvenientes es necesario:

10.

1º.- Encontrar un oxidante que actúa cuantitativamente, en frío, en un medio simplemente acuoso y que se decolore fácilmente sin temor a que el producto terminado retenga vestigios.- 2º. Determinar las condiciones de empleo de este oxidante para que, una vez comenzada la oxidación, se detenga por sí misma, automáticamente, para el producto a preparar.

15.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica en general y del ácido dehidrónico en particular, que responde a estas condiciones. Este procedimiento se caracteriza esencialmente por emplear el bromo como agente de oxidación de los ácidos biliares hidroxilados.

20.

El procedimiento, según la invención, se efectúa con arreglo a los siguientes principios generales: 1º.- Los ácidos biliares hidroxilados son previamente, antes de toda oxidación, transformados en una de sus sales (de sodio o de potasio, por ejemplo), o en uno de sus ésteres, solubles en el agua. Entonces ya es posible la oxidación directa de un medio acuoso sin el empleo de ningún otro oneroso disolvente.- 2º. El agente de oxidación empleado es el bromo, cuya acción puede ser dirigida con mucha seguridad. La decolora-

25.

30.

179033 23



ción ulterior puede ser obtenida fácilmente por la adición de una pequeña cantidad de bisulfito.- 3º. La oxidación es realizada en un medio cuyo pH es mantenido constante durante toda la duración de la operación, mediante la eliminación del ácido bromhídrico conforme se va formando, sea por el empleo de una solución-tampón, sea por cualquier otro medio conocido.- 4º. La reacción se hace en frío.

5.

La ventaja del procedimiento reside en su realización

10.

en solución acuosa concentrada, en fase homogénea, sin caldeo ni vigilancia de ninguna clase, y la muy grande pureza del producto bruto a que conduce, y el cual, por una sola

15.

recristalización en alcohol, alcanza el punto de fusión de 239'5°C. Por otra parte, permite realizar la oxidación por etapas y obtener derivados mono y dicetónicos, a partir de los ácidos biliares di y trihidroxilos. En fin, la oxidación por el procedimiento descrito está suficientemente dirigida para permitir la cetonización de los ácidos biliares en presencia de taurina y de glicolo, es decir, de los ácidos

20.

biliares naturales brutos, lo que hasta ahora no se había realizado. Además, el procedimiento es evidentemente aplicable a los ácidos biliares hidróxilos, de los que, una o varias funciones alcohol son esterificadas o disimuladas por otro método.

25.

A título de ejemplo se describe ahora la preparación del ácido dehidrocólico a partir del ácido cólico. Se neutraliza una molécula de ácido cólico o colálico, mediante la cantidad de álcali estrictamente necesaria. Se obtiene así una solución de colato o colalato, a la cual se añade en

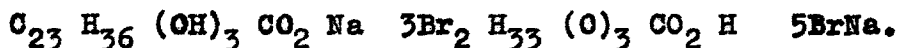
30.

frío 5 moléculas de bicarbonato de sodio, por ejemplo (solución-tampón); después se vierten 6 átomos de bromo líquido.

179033



La reacción se efectúa según el esquema siguiente:



Se deja por 24 horas a la temperatura ordinaria

5. agitando de vez en cuando. El bromo, en masa en el fondo del vaso, desaparece desde luego rápidamente, después poco a poco, a consecuencia de la reacción del bicarbonato de sodio sobre el ácido bromhídrico conforme este último se va formando, el gas carbónico se desprende y el ácido dehidrocólico precipita progresivamente en muy grande estado de pureza. Al cabo de 24 horas la mayor parte de éste (87 % del rendimiento teórico) es precipitado. El producto es seguidamente oreado y lavado con una solución comercial de bisulfito diluido a la décima parte, después, en agua. Se obtiene así un cuerpo muy blanco con punto de fusión de 230°, que se puede purificar por una recristalización (punto de fusión 239'5°). El filtrado contiene todavía un poco de bromo, no precipitando ni decolorando en 24 horas. Se añade gota a gota bisulfito diluido al 1/10 hasta la desaparición del bromo. En fin, se acidula por el ácido sulfúrico diluido; una nueva porción del ácido dehidrocólico algo menos pura que la primera precipita de nuevo; se obtiene todavía un 9 % próximamente del rendimiento teórico. El rendimiento total se encuentra así llevado al 96 %.
- 10.
- 15.
- 20.
25. Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada a la realización práctica indicada en la descripción, pues la patente se extiende a todas aquellas formas equivalentes de realización basadas en la solución lograda por el invento.

179033 23

NOTA



Descrito el objeto de la invención, lo que se declara como no practicado ni puesto en Ejecución en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

5. 1ª.- Procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica, caracterizado esencialmente por el hecho de efectuar la oxidación de los ácidos biliares hidroxilados, mediante el bromo, absorbiendo el ácido bromhídrico que se forma durante la reacción, a medida que se produce, valiéndose para éllo de una solución de bicarbonato de sodio, o por cualquier otro medio conveniente, para que se conserve un pH constante en la mezcla durante la reacción; trabajando preferentemente a la temperatura ordinaria.
10. 2ª.- Procedimiento según la anterior reivindicación, en el que, para preparar los ácidos biliares para disponerlos al tratamiento por el bromo, se les transforma en una solución acuosa de una de sus sales (de sodio o de potasio, por ejemplo), o de uno de sus ésteres, solubles en el agua.
15. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido biliar de función cetónica precipitado es lavado y eventualmente purificado por cristalización; tratándose el licor residual separado del precipitado, por el bisulfito de sodio, diluido hasta la desaparición del bromo, siendo después asidulado de manera de dar todavía un precipitado complementario de ácido biliar en función cetónica.
20. 4ª.- Procedimiento de preparación de los ácidos biliares de función cetónica.
- 25.

Según se describe y reivindica en la presente memoria

179033³³



descriptiva, que consta de siete hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a de Julio de 1947.-

PRODUCTOS FARMACEUTICOS ORFI, S.A.

p.a.

JAIME ISERN