

4 1 2 8 0 4

21



P.- 53.881

Demande française
Nº 72.09/62

F. C. 5-4-75

Int. Cl. C 07c // B 01 F

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de PIERRE FABRE S.A.

sociedad anónima francesa

establecida en 48, rue de Bassano, París 8º, Francia.

por: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ESTERES DE ACIDOS
GRASOS POR TRANSESTERIFICACION CON ALCOHOLES
TERMICAMENTE LABILES"
(Clase Internacional C07c)

412804

21



La presente invención tiene por objeto un nuevo procedimiento de obtención de ésteres de ácidos grasos y especialmente de ésteres con alcoholes térmicamente inestables o lábiles. Los productos así obtenidos son útiles en la industria farmacéutica.

Los procedimientos de obtención de ésteres de ácidos grasos utilizados hasta el presente se caracterizan por el hecho de que se efectúan bajo una temperatura elevada (del orden de 200°) haciendo así las transesterificaciones con alcoholes térmicamente inestables (tales como la sorbita, la glucosa, etc...) prácticamente irrealizables.

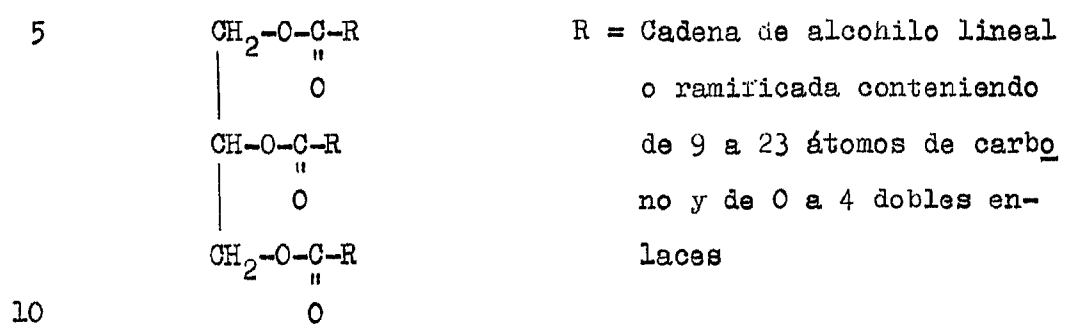
El procedimiento objeto de la presente invención presenta la ventaja de poder ser utilizado bajo una temperatura inferior a 100°, permitiendo así el empleo sin inconveniente de alcoholes que se descomponen más allá de esta temperatura.

Según la invención, la transesterificación se hace posible por la presencia de un catalizador apropiado. El sodio bajo una forma solubilizada, y más particularmente los alcoholatos de sodio y el ácido para-toluensulfónico permiten obtener los mejores resultados. Estos catalizadores son introducidos en presencia de disolventes que permiten una catálisis homogénea. Los generadores de ácidos grasos son los triglicéridos.

412804

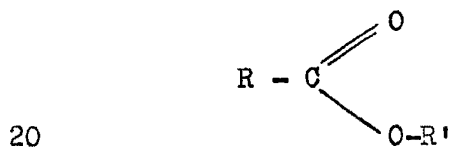


dos naturales de origen animal o vegetal; para simplificar lo expuesto, se esquematizarán estos triglicéridos por la fórmula:



Los radicales R son idénticos o diferentes, y tales como se derivan en la composición de aceites utilizados.

15 Los productos obtenidos según este procedimiento son ésteres de fórmula



en agentes tensioactivos formados de mono, diglicéridos así como de triglicéridos residuales. R es tal como se ha definido anteriormente.

25

412804

21



2 %).

El catalizador puede ser neutralizado por adición de un agente apropiado por ejemplo, en el caso del alcoholato de sodio, se puede tamponar por el ácido fosfórico.

5

Los ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitar el alcance:

1er. ejemplo:

10

Reactivos:

50 partes en peso de aceite (triglicéridos)

5 a 15 partes en peso de sorbita

0,1 a 0,3 partes de alcoholato de sodio.

Método operativo:

15

A una suspensión de sorbita en el triglicérido, se añade el catalizador en su forma solubilizada, es decir el alcoholato obtenido tratando algunos centímetros cúbicos de alcohol por la cantidad de sodio deseada.

20

La mezcla reaccionante es mantenida durante algunas horas (2 a 8 horas) a una temperatura de 60 a 80°; filtrar en caliente, dejar enfriar y neutralizar el catalizador con ácido fosfórico, por ejemplo.

25

El producto obtenido no contiene prácticamente ácidos grasos libres; su contenido en sorbita li

412804

21



bre o esterificado es de 7 a 10 % inferior al utilizado (esta diferencia proviene del producto eliminado en la filtración).

5 La mezcla equiponderal del producto obtenido con agua, da después de agitación, finas emulsiones blancas cuya estabilidad es del orden de algunos minutos a algunas horas. El índice de ácido y el índice de yodo dependen de la naturaleza del aceite utilizado.

10 El avance de la reacción es controlado por cromatografía en capas delgadas;

- Soporte: gel de sílice

- Técnica: con 3 límites de disolventes sucesivos descritos por P. FEVRE - JM. AIACHE
Ann. Pharm. Française 26 (1968) nº 6, p.
15 463-8.

- Disolvente 1 éter de petróleo 70 - éter 30.

- Disolvente 2 éter de petróleo 30 - éter 70.

- Disolvente 3 éter 100.

20 Después de sedimentar las muestras se efectúa una primera migración en el disolvente S_1 ; cuando el disolvente alcanza el límite fijado en F_1 , se seca la placa, se fija un nuevo frente F_2 a alrededor de 2 cm por debajo de F_1 , y se efectúa una nueva migración con el disolvente S_2 hasta el frente F_2 ; se vuelve a comenzar
25 de la misma manera con un disolvente S_3 hasta un límite

412804



F_3 por debajo de F_2 . Esta técnica permite una mejor ex posición de las manchas y una separación neta entre los grupos mono, di y triglicéridos.

- Revelado : Rodamina B y UV
- 5 - Los triglicéridos iniciales están situados en la proximidad del frente F_1 .
- Los diglicéridos formados están por debajo del frente F_2 , y aparecen en forma de manchas unidas.
- 10 - Los monoglicéridos están situados en un R_f cercano a 0,5 con relación al frente F_3 .

2do. ejemplo:

Reactivos:

- 15 50 partes en peso de aceite de Zea Mays
- 5 a 15 partes de glucosa
- 0,1 partes de ácido para-toluensulfónico en solución en el alcohol.

Operando como anteriormente después de 10 ho
20 ras a 70°, el producto obtenido presenta bien en cromatografía las manchas correspondientes a los tri, di y monoglicéridos; además la emulsión obtenida con el agua es estable. El producto obtenido no contiene ácidos grasos libres.

25

12-5-73

412804

21



3er. ejemplo:

- 1 mol de éster glicérico de vitamina F
- 1 mol de 3-piridilmetanol (nicotinol)
- 1 g de Na (en 10 cm³ de etanol)

5 Bajo agitación, dispersar el 3-piridilmetanol en el seno del éster glicérico de vitamina F. Se añade a continuación el etanolato de sodio.

 Después de 4 a 12 horas de calentamiento (70 a 90°), se obtiene un producto que presenta en cromatografía las manchas correspondientes a los tri, di y monoglicéridos.

10

 Por otra parte, el éster de 3-piridilmetanol formado es identificado por comparación con un auténtico producto químico obtenido por acción del cloruro de linoleoilo sobre el 3-piridilmetanol en presencia de una base orgánica.

15

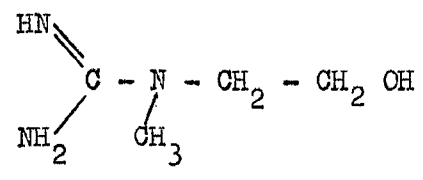
 En el mismo sistema de tres disolventes, la mancha de los ésteres de piridilmetanol es visible en UV (Rf = 0,81 con relación a F₂).

20 El procedimiento objeto de la invención ha sido aplicado a diversas transesterificaciones y más particularmente a los alcoholes terapéuticamente activos, a título de ejemplo no limitativo, citamos:

 1) La metil-1-(β hidroxil-etil)-1-guanidina:

25

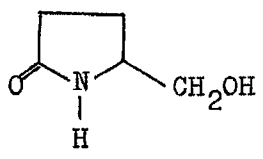
412804



5

10

- 2) La piridoxina : $\text{C}_8 \text{H}_{11} \text{NO}_3$
- 3) Los piridilmetanoles : $\text{C}_6 \text{H}_7 \text{NO}$
- 4) Los teorilini-7-hidroxi-alcanos
- 5) Sorbita
- 6) Azúcares: aldosas y cetosas
- 7) Pirrolidilmetanol



15

20

25

8) Alcohol pantotenico y ácido pantoténico.
En todos los casos se han obtenido los ésteres de los alcoholes correspondientes en una mezcla tensioactiva de glicéridos.
La presente solicitud, que corresponde a la presentada en Francia, el 20 de Marzo de 1972, bajo el Nº 72.09762, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

412804

21



REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5


1ª.- Procedimiento de obtención de ésteres de ácidos grasos por transesterificación con alcoholes térmicamente lábiles en el cual la transesterificación es efectuada a una temperatura inferior a 80º, en presencia de catalizadores.

10

2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el cual los catalizadores utilizados son el sodio y el ácido para-toluensulfónico.

15

3ª.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª ó 2ª, en el cual el catalizador es introducido en forma solubilizada que permite una catálisis homogénea, por adición de etanol, por ejemplo.


12-5-73

412804

21



73

4ª.- Procedimiento de obtención de ésteres de ácidos grasos por transesterificación con alcoholes termicamente lábiles.

5 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

21 MAYO 1973

Madrid,

P.A.

Abogado de la Memoria
[Handwritten signature]

12-5-73
JAR.