

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102012902073640A1

Publication Date

20140131

Applicant

ERREGIERRE S.P.A.

Title

PROCESSO DI PREPARAZIONE DI ACIDO URSODESOSSICOLICO AD
ELEVATA PUREZZA

Domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

PROCESSO DI PREPARAZIONE DI ACIDO URSODESOSSICOLICO AD ELEVATA PUREZZA.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce ad un processo di preparazione di acido ursodesossicolico ad elevata purezza.

La presente invenzione origina nel settore farmaceutico e specificatamente nel campo dei procedimenti chimici per la preparazioni di principi attivi.

STATO DELL'ARTE

L'acido ursodesossicolico è un principio attivo di notevole interesse in terapia umana per le sue molteplici funzioni, ad esempio favorisce la solubilizzazione dei calcoli biliari, abbassa la percentuale di colesterolo nel sangue, e la glicemia, inoltre viene impiegato come diuretico e come accelerante del metabolismo dei lipidi.

Sono noti vari processi di preparazione dell'acido ursodesossicolico. Tutti i processi noti presentano l'inconveniente di portare alla produzione di una miscela di acido ursodesossicolico chenodesossicolico, litocolico, colico ed isourso in quantità variabili da processo a processo.

Esistono vari metodi di purificazione dell'acido ursodesossicolico dai suddetti componenti.

Persiste tuttavia la necessità di avere a disposizione un procedimento per la preparazione di acido ursodesossicolico ad elevata purezza ed i cui costi siano il più possibile contenuti.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione risolve i problemi suddetti mediante un processo per la sintesi di acido ursodesossicolico, detto processo comprendente i seguenti passaggi:

- (I) preparazione del 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile attraverso esterificazione di acido colico per ottenere l'intermedio metile colato che non viene isolato e viene acetilato in posizione 3 e 7 per ottenere l'

- intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile che viene isolato per cristallizzazione;
- (II) preparazione del 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile attraverso ossidazione dell'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile sul gruppo ossidrilico in posizione 12 a dare l'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile che viene isolato per cristallizzazione;
 - (III) preparazione dell'acido chenodesossicolico grezzo attraverso riduzione di Wolff-Kishner del gruppo chetonico in posizione 12 dell'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile, e concomitante reazione di idrolisi dei gruppi esterei in posizione 3,7 e 24; per ottenere l'acido chenodesossicolico grezzo;
 - (IV) preparazione dell'Acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico attraverso ossidazione del gruppo ossidrilico in posizione 7 presente sull'intermedio acido chenodesossicolico grezzo, a dare l'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico;
 - (V) preparazione dell'Acido ursodesossicolico sale d'imidazolo attraverso riduzione del gruppo chetonico presente in posizione 7 dell'intermedio acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico a dare l'acido ursodesossicolico grezzo sotto forma di miscela di acido ursodesossicolico ed acido chenodesossicolico, e successivo trattamento con imidazolo a dare l'Acido ursodesossicolico sale d'imidazolo che viene isolato per cristallizzazione;
 - (VI) preparazione dell'Acido ursodesossicolico metil estere attraverso esterificazione dell'intermedio acido ursodesossicolico sale d'imidazolo a dare l'acido ursodesossicolico metil estere che viene isolato per cristallizzazione;
 - (VII) preparazione dell'Acido ursodesossicolico attraverso idrolisi dell'intermedio acido ursodesossicolico metil estere e successiva acidificazione a dare l'acido ursodesossicolico.

Sorprendentemente la fase finale (ovvero steps V-VII) di purificazione dell'acido ursodesossicolico grezzo (contenente dopo riduzione dello step V circa il 13-15% di impurezza acido chenodesossicolico) passando prima attraverso una salificazione con imidazolo ed una successiva purificazione via "metil estere" consente di ottenere un prodotto finito avente un bassissimo contenuto di

impurezze note "cheno" (inferiore a 0,35%), "lito" (inferiore a 0,05%) "colico" (inferiore a 0,1%) ed "isourso" (inferiore a 0,05%).

Per queste impurezze le monografie ufficiali (USP e Ph.Eur.) consentono i seguenti contenuti di impurezze: "cheno" inferiore a 1,5% (USP), "lito" inferiore a 0,1% (Ph.Eur.) "colico" inferiore a 0,5% (Ph.Eur.) ed "isourso" inferiore a 0,1% (Ph.Eur.).

Dettagli ed ulteriori vantaggi della presente invenzione sono descritti di seguito.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Per un aspetto preferito la presente invenzione riguarda un processo come sopra descritto comprende un step (VIII) di recupero dell'acido colico in cui le acque madri di cristallizzazione provenienti dagli steps (I) e (II) vengono convenientemente conservate, riunite e sottoposte ad uno step di recupero dell'acido colico mediante reazione di riduzione, preferibilmente con sodioboridruro in ambiente basico, e successivo trattamento basico, preferibilmente con sodio idrato, e acidificazione, preferibilmente con acido fosforico, per ottenere un certo quantitativo di acido colico recuperato corrispondente circa al 20-30% dell'acido colico di partenza utilizzato nello step (I). Questo quantitativo di acido colico recuperato come sopra descritto può essere utilizzato in successivi cicli di lavorazione abbattendo in maniera significativa i costi di produzione e ottenere rese complessive dei primi due step superiori al 90%.

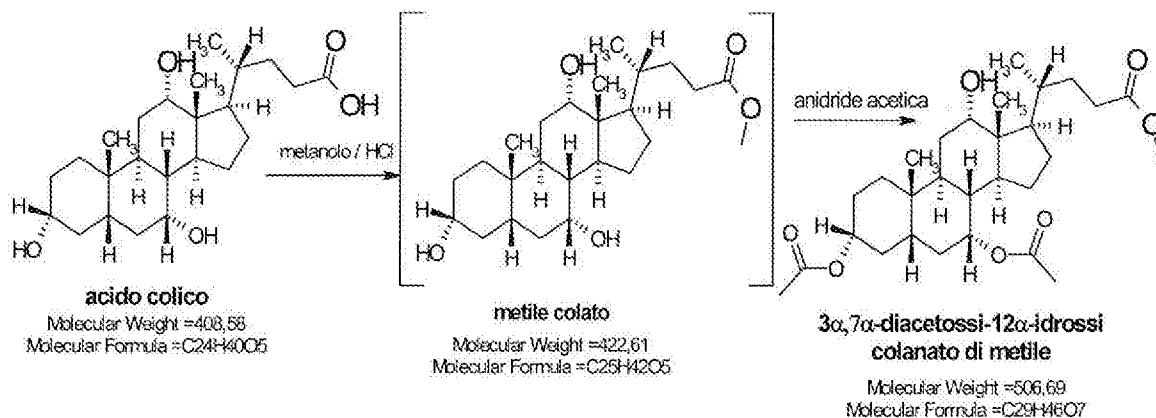
Per un altro aspetto preferito la presente invenzione riguarda un processo come sopra descritto comprendente uno step (IX) di recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico in cui le acque madri di cristallizzazione provenienti dagli steps (V) e (VI) vengono conservate e le acque madri provenienti dallo step (VI), previa distillazione del solvente (etile acetato), vengono sottoposte a trattamento basico, preferibilmente in acqua con un idrato alcalino come sodio idrato, e successivamente vengono unite alle acque madri provenienti dallo step (V) per ottenere una miscela che, previa acidificazione, viene sottoposta a ossidazione, preferibilmente per trattamento con sodio bromato in presenza di sodio bromuro in ambiente acido per ottenere un certo quantitativo di acido 3 α -idrossi-7-

chetocolanico corrispondente circa al 20-30% dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico di partenza usato nello step (V).

Questo quantitativo di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico recuperato come sopra descritto può essere utilizzato in successivi cicli di lavorazione abbattendo in maniera significativa i costi di produzione e ottenere rese complessive degli ultimi 4 steps superiori al 85%.

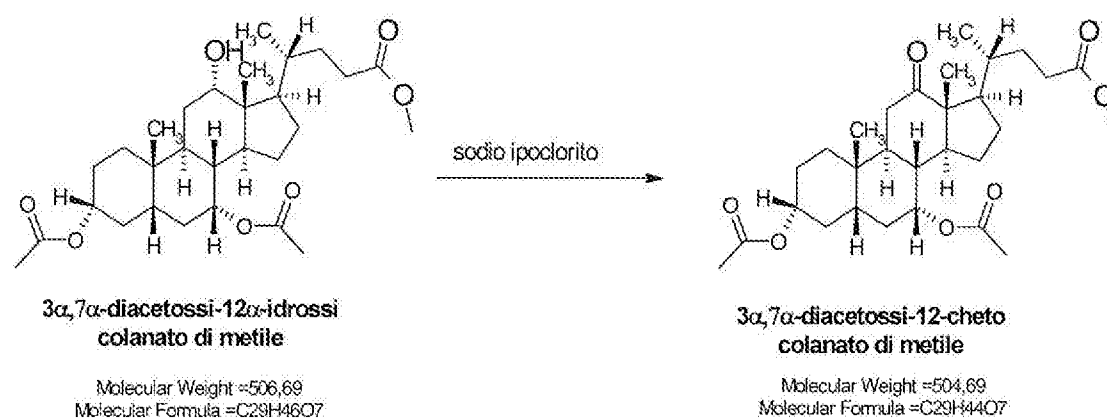
In maniera particolarmente preferita quindi il processo dell'invenzione comprende sia lo step (VIII) di recupero dell'acido colico, come sopra descritto, che lo step (IX) di recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico, come sopra descritto.

Preferibilmente lo step (I) avviene secondo il seguente schema:



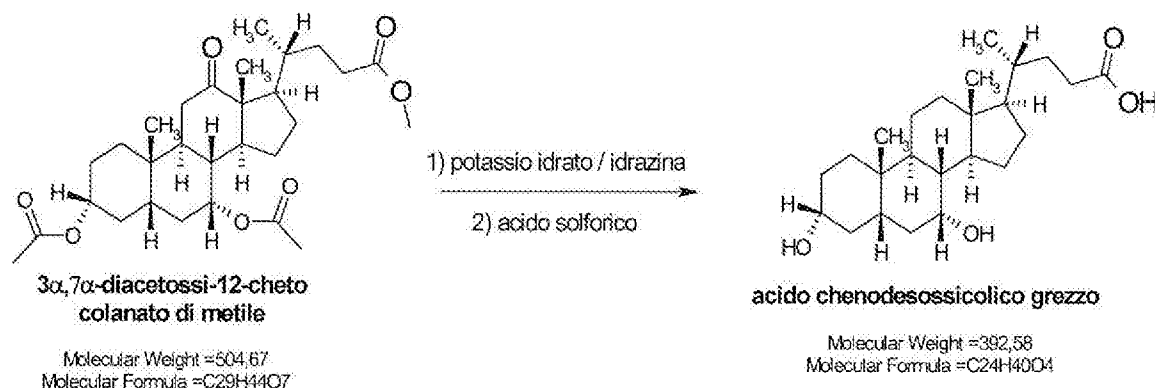
in cui la reazione di esterificazione sull' acido colico avviene ad opera del metanolo, catalizzata dall' acido cloridrico, a dare l' intermedio non isolato metile colato; il quale viene acetilato in posizione 3 e 7 con anidride acetica, in presenza del catalizzatore 4-dimetilaminapiridina, a dare l' intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile.

Preferibilmente lo step (II) avviene secondo il seguente schema:



in cui la reazione di ossidazione dell' intermedio 3α,7α-diacetossi-12α-idrossicolanato di metile sul gruppo ossidrilico in posizione 12, avviene ad opera del sodio ipoclorito, a dare l'intermedio 3α,7α-diacetossi-12-chetocolanato di metile.

Preferibilmente lo step (III) secondo avviene secondo il seguente schema:



in cui la reazione di riduzione di Wolff-Kishner del gruppo chetonico in posizione 12 dell' intermedio 3α,7α-diacetossi-12-chetocolanato di metile, ed in cui la reazione di idrolisi dei gruppi esterei in posizione 3,7 e 24, vantaggiosamente viene effettuata in presenza di potassio idrato ed idrazina; per trattamento successivo con acido solforico (neutralizzazione) si ottiene l' acido chenodesossicolico grezzo.

Preferibilmente lo step (IV) avviene secondo il seguente schema:

**acido chenodesossicolico grezzo**

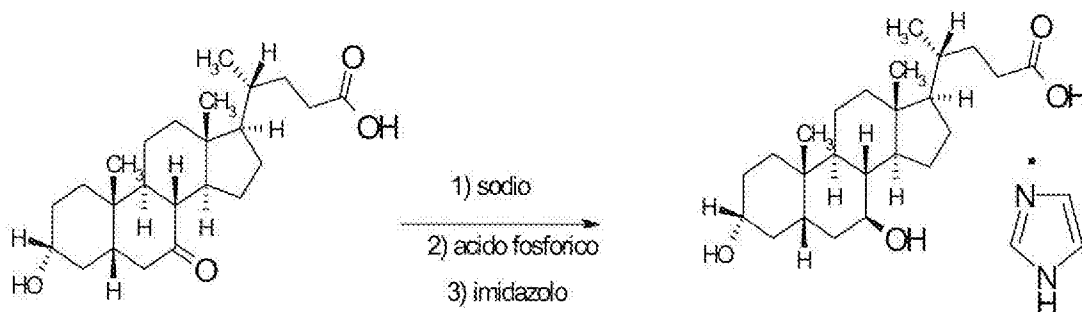
Molecular Weight =392,58
Molecular Formula =C₂₄H₄₀O₄

acido 3α-idrossi-7-chetocolanico

Molecular Weight =390,57
Molecular Formula =C₂₄H₃₈O₄

in cui la reazione di ossidazione del gruppo ossidrilico in posizione 7 presente sull'intermedio acido chenodesossicolico avviene mediante trattamento con sodio bromato in presenza di sodio bromuro in ambiente acido, preferibilmente da acido solforico.

Preferibilmente lo step (V) avviene secondo il seguente schema

**acido 3α-idrossi-7-chetocolanico**

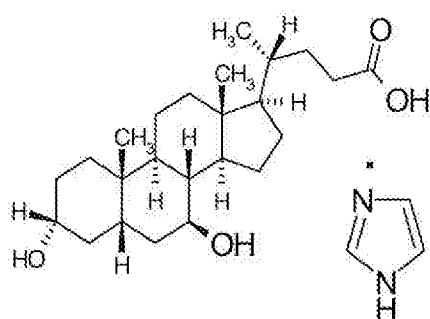
Molecular Weight =390,57
Molecular Formula =C₂₄H₃₈O₄

acido ursodesossicolico sale d' imidazolo

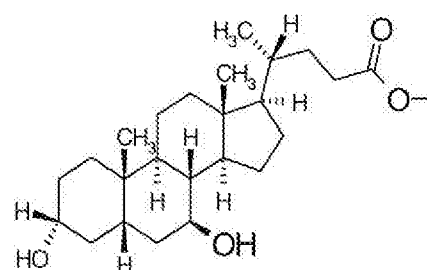
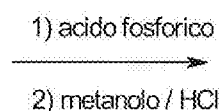
Molecular Weight =392,58 68,08
Molecular Formula =C₂₄H₄₀O₄ . C₃H₄N₂

in cui la riduzione del gruppo chetonico presente in posizione 7 dell'intermedio acido 3α-idrossi-7-chetocolanico avviene ad opera del sodio metallico a dare l'acido ursodesossicolico grezzo (miscela di acido ursodesossicolico ed acido chenodesossicolico), seguita dal successivo trattamento con imidazolo a dare l'Acido ursodesossicolico sale d' imidazolo.

Preferibilmente lo step (VI) avviene secondo il seguente schema:

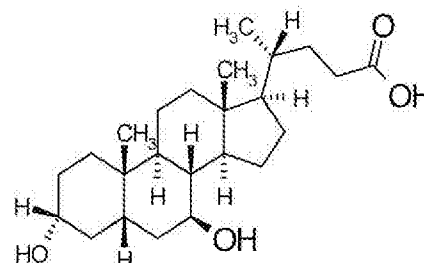
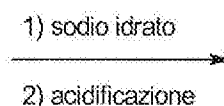
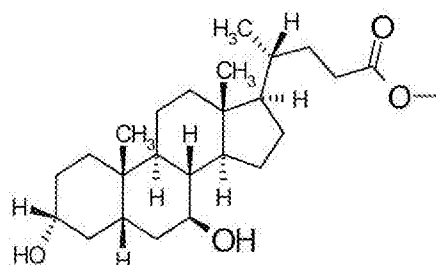
**acido ursodesossicolico sale d' imidazolo**

Molecular Weight =392,58 68,08
Molecular Formula =C₂₄H₄₀O₄ · C₃H₄N₂

**acido ursodesossicolico metil estere**

Molecular Weight =406,61
Molecular Formula =C₂₅H₄₂O₄

in cui la reazione di esterificazione dell'intermedio acido ursodesossicolico sale d' imidazolo avviene previa acidificazione con acido fosforico del sale d'imidazolo e successiva esterificazione ad opera del metanolo in presenza di catalisi acida (preferibilmente da acido cloridrico), a dare l' acido ursodesossicolico metil estere. Preferibilmente lo step VII avviene secondo il seguente schema:

**acido ursodesossicolico metil estere**

Molecular Weight =406,61
Molecular Formula =C₂₅H₄₂O₄

acido ursodesossicolico

Molecular Weight =392,58
Molecular Formula =C₂₄H₄₀O₄

in cui la reazione d'idrolisi dell'intermedio acido ursodesossicolico metil estere avviene ad opera del sodio idrato e la successiva acidificazione avviene con acido acetico ed acido fosforico a dare l' acido ursodesossicolico.

La presente invenzione verrà ora illustrata facendo riferimento ai seguenti esempi che vengono forniti a meri fini illustrativi e non devono essere intesi in senso limitativo dell'ambito di protezione quale risulta definito dalle accluse rivendicazioni.

ESEMPIO 1

Step I: Preparazione del 3 α ,7 α -Diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile

In un reattore sono stati caricati 1200 kg di alcool metilico, 750 kg di acido colico e 7,5 kg di acido cloridrico 37%. La temperatura della miscela è stata fino ad ebollizione e lasciata a ricadere per 1 ora, quindi sono stati aggiunti 9,9 kg di sodio acetato. L'alcool metilico è stato distillato fino a giungere ad un residuo pastoso, quindi sono stati aggiunti 1250 kg di toluene e 22,5 kg di 4-dimetilaminopiridina. La massa è stata alla temperatura di circa 20°C, quindi sono stati aggiunti 449 kg di anidride acetica e la massa è stata mantenuta a circa 20°C per 10 ore, quindi sono stati aggiunti 450 kg di acqua deionizzata.

La massa è stata scaldata a circa 50°C, ed a questa temperatura le fasi sono state separate e la fase acquosa è stata eliminata.

La fase organica è stata sottoposta a distillazione sottovuoto fino a giungere ad una massa densa. Al residuo sono stati aggiunti 1125 kg di etile acetato. La massa è stata scaldata a circa 50°C fino dissoluzione completa.

La soluzione è stata raffreddata fino alla temperatura di -10°/-5°C a cui è avvenuta precipitazione del prodotto. La sospensione è stata centrifugata ed il residuo solido lavato con 250 kg di Etile acetato.

Le acque madri di centrifugazione sono state conservate per essere utilizzate nel passaggio di recupero dell' acido colico come di seguito dettagliato nell'esempio 8. Tutto il prodotto umido ottenuto (3 α ,7 α -Diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile) viene utilizzato nello step successivo

ESEMPIO 2

Step II: Preparazione del 3 α ,7 α -Diacetossi-12-chetocolanato di metile

In un reattore sono stati caricati 1125 kg di etile acetato, l'intera quantità di 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile, proveniente dall'esempio 1 come sopra descritto 75 kg di acido acetico 80%. Alla miscela è stata portata alla temperatura di 30°-40°C ed sono stati aggiunti 750 kg di sodio ipoclorito 15%. La massa è stata mantenuta alla temperatura di 30°-40°C per un' ora, quindi la fase acquosa è stata separata ed eliminata.

La fase organica è stata distillata fino a giungere ad un residuo pastoso, quindi sono stati aggiunti 900 kg di alcool metilico e la massa è stata portata tra -5°/0°C, per ottenere precipitazione del prodotto, quindi la sospensione è stata centrifugata ed il residuo lavato con Kg 300 di metanolo.

Sono stati ottenuti circa kg 620 di prodotto secco. Resa: 66,9% calcolata sui. 750 kg di acido colico di partenza.

Le acque madri di centrifugazione sono conservate per essere utilizzate nel passaggio di recupero dell' acido colico come di seguito dettagliato nell'esempio 8.

ESEMPIO 3

Step III- Preparazione dell'Acido chenodesossicolico grezzo

In un reattore sono stati caricati 110 kg di 3 α ,7 α -Diacetossi-12-chetocolanato di metile (proveniente dall'esempio 2), 59 kg di potassio idrato scaglie, 220 kg di glicole trietilenico e 112 kg di idrazina idrato 80%. La massa è stata scaldata a ricadere (120°-130°C) per 1 ora, quindi la miscela di reazione è stata sottoposta a distillazione fino a giungere ad una temperatura tra 200°-210°C che è stata mantenuta per 3 ore.

La massa di reazione è stata trasferita in un altro reattore contenente 1300 kg di acqua. La soluzione ottenuta è stata acidificata colando 110 kg di acido solforico 34%. Sono stati poi aggiunti 1,00 kg di acido chenodesossicolico (innesco).

La massa è stata portata a 65°-85°C e mantenuta per 30 minuti. La sospensione quindi è stata portata a 40°-50°C, centrifugata ed il precipitato lavato con 360 kg di acqua deionizzata.

Tutto il prodotto umido ottenuto (acido chenodesossicolico grezzo) viene utilizzato nello step successivo.

ESEMPIO 4

Step IV- Preparazione dell'Acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico

In un reattore sono stati caricati 144 kg di alcool butilico secondario, 112 kg di metilene cloruro, l'intera quantità acido chenodesossicolico, proveniente dall'esempio 3, 6,2 kg di acido solforico 34% e 0,50 kg di sodio bromuro. La massa è stata raffreddata a circa 0°C e mantenendo questa temperatura sono stata aggiunta una soluzione di 50,0 kg di acqua deionizzata e 14,9 kg di sodio bromato.

La massa è stata mantenuta a circa 0°C per 2 ore, poi la miscela è stata scaldata a 55°C fino a dissoluzione completa, la fase acquosa inferiore è stata separata ed eliminata.

La fase organica è stata portata a secco per distillazione, quindi sono stati aggiunti 120 kg di etile acetato. La sospensione è stata quindi portata a 0°C, ed è stata centrifugata ed il residuo solido lavato con 40,0 kg di etile acetato.

Sono stati ottenuti circa 75 kg di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico.

Resa: 88,1% calcolata su kg 110 di 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile usati di partenza nello step III (esempio 3).

ESEMPIO 5

Step V- Preparazione dell'Acido ursodesossicolico sale d'imidazolo

In un reattore sono stati caricati 1095 kg di alcool butilico secondario e 75 Kg di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico. La massa è stata portata a temperatura di riflusso quindi a porzioni sono stati aggiunti 77 kg di sodio metallico.

La massa è stata mantenuta a ricadere per circa 30 minuti, quindi sono stati aggiunti 375kg di acqua deionizzata.

La massa è stata portata alla temperatura di 65°-75°C, la fase acquosa è stata separata ed eliminata.

Successivamente sono stati aggiunti 150 Kg di acqua deionizzata e 26,0 kg di acido fosforico 85%. La massa è stata scaldata a circa 30°C, la fase acquosa è stata separata ed eliminata.

Alla fase organica sono stati aggiunti 16,2 kg di imidazolo.

L'alcool butilico secondario è stato distillato fino a giungere ad un residuo denso ma agitato, quindi sono stati aggiunti 300 kg di etile acetato e 75 kg di acqua deionizzata. La miscela è stata scaldata a circa 65°C, fino a dissoluzione completa, quindi è stata portata a 30°-40°C e agitata fino ad auto-innesco con precipitazione del prodotto.

La sospensione è stata alla temperatura di 5°-10°C, quindi centrifugata e il residuo solido è stato lavato con 37,5 kg di acqua deionizzata e 55 kg di etile acetato.

Tutto il prodotto umido ottenuto (acido ursodesossicolico sale d'imidazolo) viene utilizzato nello step successivo (esempio 6).

L'intermedio così ottenuto presenta il seguente contenuto di impurezze note: "cheno" (inferiore a 1,0%), "lito" (inferiore a 0,05%) "colico" (inferiore a 0,1%) ed "isourso" (inferiore a 0,5%).

Le acque madri di centrifugazione sono state conservate ed usate nell'esempio 9 per recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico.

ESEMPIO 6

Step VI- Preparazione dell'Acido ursodesossicolico metil estere

In un reattore sono stati caricati 75 kg di acqua deionizzata, l'intera quantità di acido ursodesossicolico sale d'imidazolo, proveniente dall'esempio 6, 75 kg di alcool butilico secondario e 15,0 kg di acido fosforico 85%. La miscela è stata scaldata (circa 70°C) fino a dissoluzione completa. La fase acquosa inferiore è stata separata ed eliminata. La fase organica è stata portata a secco per distillazione, ed il residuo è stato ripreso con 135 kg di alcool metilico e 1,50 kg di acido cloridrico 37%.

La massa è stata scaldata fino a temperatura di riflusso e mantenuta per 2 ore, distillata a secchezza, ed il residuo è stato ripreso con 113 kg di etile acetato.

La massa è stata raffreddata a 10°-15°C, quindi la sospensione è stata centrifugata ed il solido lavato con 37,5 Kg di etile acetato.

Tutto il prodotto umido ottenuto (acido ursodesossicolico metil estere) viene utilizzato nello step successivo (esempio 7).

Le acque madri di centrifugazione sono state conservate ed usate nell'esempio 9 per recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico.

ESEMPIO 7

Step VII - Preparazione dell'Acido ursodesossicolico

In un reattore sono stati caricati 135 kg di acqua deionizzata, l'intera quantità di acido ursodesossicolico metil estere, proveniente dall'esempio 7, 32,3 kg di sodio idrato 30%. La massa è stata scaldata fino a ricadere (circa 97°C) e mantenuta per 2 ore, quindi sono stati aggiunti 300 kg di acqua deionizzata.

La soluzione è stata portata a 60-65°C poi sono stati aggiunti 113 kg di etile acetato. Mantenendo la temperatura tra 60-65°C è stata colata una miscela di 16,2 kg di acido acetico 80% e 16,2 kg di acido fosforico 85%.

La sospensione è stata agitata a 60°-65°C per almeno 15 minuti, quindi è stata raffreddata a 20°-25°C e agitata a tale temperatura per almeno 30 minuti. La sospensione è stata centrifugata ed il solido lavato con 37,5 kg di etile acetato e 150 kg di acqua deionizzata.

Il prodotto è stato essiccato a 80-90°C e sono stati ottenuti circa 49,1 kg di acido ursodesossicolico, avente un contenuto di impurezze come segue: "cheno" (inferiore a 0,35%), "lito" (inferiore a 0,05%) "colico" (inferiore a 0,1%) ed "isourso" (inferiore a 0,05%).

Resa: 65,1% calcolata su kg 75 di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico di partenza usati nella fase V (esempio 6).

ESEMPIO 8

Recupero dell'ACIDO COLICO dalle acque madri di centrifugazione provenienti da step I (esempio 1) e step II (esempio 2).

In un reattore sono state caricate tutte le acque madri di centrifugazione (etile acetato) provenienti dallo step I (esempio 1). La miscela è stata sottoposta a distillazione fino a raggiungere un residuo denso, quindi sono state aggiunte tutte le acque madri di centrifugazione (metanoliche) provenienti dallo step II (esempio 2). La miscela è stata sottoposta a distillazione, quindi alla temperatura di circa 20 °C è stata aggiunta una soluzione costituita da 20 kg di acqua deionizzata, 0,23 kg di sodio idrato 30%, e 3,53 kg di sodio boro idruro.

La massa è stata mantenuta alla temperatura di circa 20°C per 2 ore, quindi è stata scaldata a ricadere ed sono stati aggiunti 450 kg di sodio idrato 30% e la massa è stata mantenuta a ricadere per 4 ore, quindi sono stati aggiunti 750 kg di acqua deionizzata.

Sono stati distillati 900 kg di miscela acqua-alcool metilico, e poi a circa 60°C sono stati aggiunti 375 kg di etile acetato e 285 kg di acido fosforico 85%.

La fase acquosa è stata separata ed eliminata, la fase organica è stata quindi raffreddata a circa 5°C per ottenere la precipitazione di acido colico che è stato centrifugato e lavato con 113 kg di etile acetato e 300 kg di acqua deionizzata.

Il prodotto è stato essiccato e sono stati ottenuti circa 200 kg di acido colico di recupero. Resa: 26,7% calcolata su 750 kg di acido colico usati di partenza nell'esempio 1.

Con questo recupero, il bilancio effettivo dei primi due steps del processo risulta essere il seguente:

Kg di acido colico effettivamente consumati: $750-200= 550$ Kg

Kg di 3 α ,7 α -Diacetossi-12-chetocolanato di metile ottenuti = 620 Kg

Resa effettiva degli steps I e II: 91,3%

ESEMPIO 9

Recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico dalle acque madri di centrifugazione provenienti dagli steps V e VI (esempi 5 e 6)

In un reattore sono state caricate tutte le acque madri di centrifugazione (etile acetato) provenienti dallo step VI (esempio 6) e il solvente è stato distillato fino ad ottenere un residuo secco che è stato ripreso con 45,0 kg di acqua deionizzata e 5,3 kg di sodio idrato 30%.

La massa è stata scaldata, con il vapore diretto (circa 97°C), fino a ricadere e mantenuta per 1 ora, quindi sono state aggiunte tutte le acque madri di centrifugazione provenienti dall'esempio 5 e 15,0 kg di acido fosforico 85%.

La fase acquosa inferiore è stata separata ed eliminata. La fase organica è stata portata a secco per distillazione ed il residuo è stato ripreso con 37,5 kg di alcool butilico secondario, 30,0 kg di metilene cloruro, 1,5 kg di acido solforico 34% e 0,15 kg di sodio bromuro.

La miscela è stata raffreddata a circa 0°C e mantenendoli è stata colata una soluzione di 12 kg di acqua deionizzata e 2,25 kg di sodio bromato.

La miscela è stata mantenuta a circa 0°C per 2 ore, poi sono stati aggiunti 0,75 kg di ammoniaca 30% e la miscela è stata scaldata a 55°C fino a dissoluzione completa. La fase acquosa inferiore è stata separata ed eliminata.

La fase organica è stata portata a secco per distillazione, quindi sono stati aggiunti 45 kg di etile acetato e la miscela è stata raffreddata a 20-30°C, quindi la sospensione è stata centrifugata ed il solido lavato con kg 15 di etile acetato.

Sono stati ottenuti circa 20 kg di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico di recupero.

Resa: 26,7% calcolata su kg 75 di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico di partenza usati nello step V (esempio 5).

Con questo recupero, il bilancio effettivo degli ultimi quattro step del processo risulta essere il seguente:

Kg di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico effettivamente consumati: $75-20=55$ Kg

Kg di acido ursodesossicolico (prodotto finito dello step VII, esempio 7) ottenuti = 49,1 Kg

Resa effettiva di questi quattro steps: 88,7%

RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la sintesi di acido ursodesossicolico, detto processo comprendente i seguenti passaggi:

- (I) preparazione del 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile attraverso esterificazione di acido colico per ottenere l'intermedio metile colato che non viene isolato e viene acetilato in posizione 3 e 7 per ottenere l'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile che viene isolato per cristallizzazione;
- (II) preparazione del 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile attraverso ossidazione dell'intermedio dell'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12 α -idrossicolanato di metile sul gruppo ossidrilico in posizione 12 a dare l'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile che viene isolato per cristallizzazione;
- (VIII) preparazione dell'acido chenodesossicolico grezzo attraverso riduzione di Wolff-Kishner del gruppo chetonico in posizione 12 dell'intermedio 3 α ,7 α -diacetossi-12-chetocolanato di metile, e reazione di idrolisi dei gruppi esterei in posizione 3,7 e 24 per ottenere l'acido chenodesossicolico grezzo;
- (I) preparazione dell'Acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico attraverso ossidazione del gruppo ossidrilico in posizione 7 presente sull'intermedio acido chenodesossicolico grezzo, a dare l'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico;
- (II) preparazione dell'Acido ursodesossicolico sale d'imidazolo attraverso riduzione del gruppo chetonico presente in posizione 7 dell'intermedio acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico a dare l'acido ursodesossicolico grezzo sotto forma di miscela di acido ursodesossicolico ed acido chenodesossicolico, e successivo trattamento con imidazolo a dare l'Acido ursodesossicolico sale d'imidazolo che viene isolato per cristallizzazione;
- (III) preparazione dell'Acido ursodesossicolico metil estere attraverso esterificazione dell'intermedio acido ursodesossicolico sale d'imidazolo a dare l'acido ursodesossicolico metil estere che viene isolato per cristallizzazione;

- (IV) preparazione dell'Acido ursodesossicolico attraverso idrolisi dell'intermedio acido ursodesossicolico metil estere e successiva acidificazione a dare l'acido ursodesossicolico.
2. Un processo secondo la rivendicazione 1 comprendente inoltre uno step (VIII) di recupero dell'acido colico in cui le acque madri di cristallizzazione provenienti dagli steps (I) e (II) vengono conservate e riunite vengono sottoposte ad uno step di recupero dell'acido colico mediante reazione di riduzione, e successivo trattamento basico e acidificazione, per ottenere un certo quantitativo di acido colico recuperato corrispondente circa al 20-30% dell'acido colico di partenza utilizzato nello step (I).
3. Processo secondo la rivendicazione 2 in cui nello step (VIII) la riduzione è effettuata utilizzando sodioboroidruro in ambiente basico.
4. Un processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-2 comprendente inoltre uno step (IX) di recupero dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico in cui le acque madri di cristallizzazione provenienti dagli steps (V) e (VI) vengono conservate e le acque madri provenienti dallo step (V), previa distillazione del solvente, vengono sottoposte a trattamento basico e successivamente vengono unite alle acque madri provenienti dallo step (VI) per ottenere una miscela che, previa acidificazione, viene sottoposta a ossidazione, per ottenere un certo quantitativo di acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico corrispondente circa al 20-30% dell'acido 3 α -idrossi-7-chetocolanico di partenza usato nello step (V).
5. Processo secondo la rivendicazione 4 in cui nello step (IX) l'ossidazione avviene per trattamento con sodio bromato in presenza di sodio bromuro in ambiente acido.
6. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-5 in cui nello step (I) la reazione di esterificazione sull'acido colico avviene ad opera del metanolo, catalizzata dall'acido cloridrico, e le acetilazioni in posizione 3 e 7 avviene con anidride acetica, in presenza del catalizzatore 4-dimetilaminapiridina.
7. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-5 in cui nello step (II) la reazione di ossidazione avviene ad opera del sodio ipoclorito.

8. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-7 in cui nello step (III) la reazione di riduzione è effettuata in presenza di potassio idrato ed idrazina, e la successiva reazione di de-esterificazione è effettuata per trattamento con acido solforico.
9. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-8 in cui nello step (IV) la reazione di ossidazione avviene mediante trattamento con sodio bromato in presenza di sodio bromuro in ambiente acido.
10. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-9 in cui nello step (V) la riduzione del gruppo chetonico avviene ad opera del sodio metallico.
11. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-10 in cui nello step (VI) la reazione di esterificazione dell'intermedio acido ursodesossicolico sale di imidazolo avviene previa acidificazione con acido fosforico del sale d'imidazolo e successiva esterificazione ad opera del metanolo in presenza di catalisi acida.
12. Processo secondo una qualunque delle rivendicazioni 1-11 in cui nello step (VI) la reazione d'idrolisi dell'intermedio acido ursodesossicolico metil estere avviene ad opera del sodio idrato e la successiva acidificazione avviene con acido acetico ed acido fosforico.

(AC/Pa)



CLAIMS

1. A process for the synthesis of ursodeoxycholic acid, said process comprising the following steps:
 - (I) preparing methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12 α -hydroxycolanate through colic acid esterification to obtain the methyl colate intermediate which is not isolated and is acetylated in position 3 and 7 to obtain the methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12 α -hydroxycolanate intermediate which is isolated by crystallization;
 - (II) preparing methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12-ketocolanate by oxidizing the methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12 α -hydroxycolanate intermediate on the hydroxyl group in position 12 to give the methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12-ketocolanate intermediate which is isolated by crystallization;
 - (II) preparing the raw chenodeoxycholic acid through Wolff-Kishner reduction of the ketone group in position 12 of the methyl 3 α ,7 α -diacetoxy-12-ketocolanate intermediate, and reacting by means of hydrolysis the ester groups in position 3,7 and 24 to obtain the raw chenodeoxycholic acid;
 - (I) preparing the 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid by oxidizing the hydroxyl group in position 7 present on the raw chenodeoxycholic acid intermediate to give 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid;
 - (II) preparing the ursodeoxycholic acid imidazole salt through the reduction of the ketone group present in position 7 of the 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid intermediate to give the raw ursodeoxycholic acid in the form of a mixture of ursodeoxycholic acid and chenodeoxycholic acid, and then treating with imidazole to give the ursodeoxycholic acid imidazole salt which is isolated by crystallization;
 - (III) preparing the ursodeoxycholic acid methyl ester through esterification of the ursodeoxycholic acid imidazole salt intermediate to give the ursodeoxycholic acid methyl ester which is isolated by crystallization;
 - (IV) preparing the ursodeoxycholic acid by means of hydrolysis of the ursodeoxycholic acid methyl ester intermediate, and then acidifying to give the ursodeoxycholic acid.
2. A process according to claim 1 further comprising a step (VIII) of recovering the colic acid, wherein the crystallization mother liquor from steps (I) and (II) is

stored and combined, and subjected to a step of recovering the colic acid by means of a reduction reaction and subsequent basic treatment and acidification, to obtain a certain amount of recovered colic acid corresponding to about 20-30% of the starting colic acid used in step (I).

3. A process according to claim 2, wherein in step (VIII) the reduction is carried out using sodium borohydride in a basic environment.

4. A process according to any one of the claims 1-2 further comprising a step (IX) of recovering the 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid, wherein the crystallization mother liquor from steps (V) and (VI) is stored and the mother liquor from step (V), after distillation of the solvent, is subjected to a basic treatment and then combined with the mother liquor from step (VI) to obtain a mixture that, after acidification, is subjected to oxidation in order to obtain a certain amount of 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid corresponding to about 20-30% of the starting 3 α -hydroxy-7-ketocolanic acid used in step (V).

5. A process according to claim 4, wherein in step (IX) the oxidation takes place by means of a treatment with sodium bromate in the presence of sodium bromide in an acid environment.

6. A process according to any one of the claims 1-5, wherein in step (I) the esterification reaction on the colic acid takes place with methanol, catalyzed by hydrochloric acid, and the acetylation in position 3 and 7 takes place with acetic anhydride in the presence of the 4-dimethylaminopyridine catalyst.

7. A process according to any one of the claims 1-5, wherein in step (II) the oxidation reaction takes place with sodium hypochlorite.

8. A process according to any one of the claims 1-7, wherein in step (III) the reduction reaction is carried out in the presence of potassium hydrate and hydrazine, and the subsequent de-esterification reaction is carried out by means of a treatment with sulphuric acid.

9. A process according to any one of the claims 1-8, wherein in step (IV) the oxidation reaction takes place by means of a treatment with sodium bromate in the presence of sodium bromide in an acid environment.

10. A process according to any one of the claims 1-9, wherein in step (V) the ketone group reduction takes place with metal sodium.

11. A process according to any one of the claims 1-10, wherein in step (VI) the esterification reaction of the ursodeoxycholic acid imidazole salt intermediate takes place after acidification of the imidazole salt with phosphoric acid and subsequent esterification with methanol in the presence of acid catalysis.

12. A process according to any one of the claims 1-11, wherein in step (VI) the hydrolysis reaction of the ursodeoxycholic acid methyl ester intermediate takes place with sodium hydrate and the subsequent acidification takes place with acetic acid and phosphoric acid.