
Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7908977**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Werkwijze voor het bereiden van ursodesoxycholzuur.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07J9/00.
- ⑦1 Aanvrager: Roussel-Uclaf S.A. te Parijs.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 7908977.
- ②2 Ingediend 13 december 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 15 december 1978.
- ③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 7835358 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 17 juni 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

ROUSSEL-UCLAF, Société Anonyme volgens Frans recht, te Parijs, Frankrijk.

Werkwijze voor het bereiden van ursodesoxycholzuur.

De uitvinding heeft betrekking op een nieuwe werkwijze voor het bereiden van ursodesoxycholzuur.

Het is bekend volgens een aantal reacties ursodesoxycholzuur te bereiden uitgaande van chenodesoxycholzuur. Een dergelijke werkwijze is in het bijzonder beschreven door Kamazawa en med. C.A.,
5 51 (1957) 17965.

De laatste fase van deze werkwijze bestaat uit het reduceren van 3α -hydroxy-7-ketocholaanzuur met behulp van natrium in propanol, waardoor ursodesoxycholzuur wordt verkregen.

10 Het is eveneens bekend 3α -hydroxy-7-ketocholaanzuur te reduceren met natrium in aanwezigheid van t.butanol (Japanse octrooi-aanvraag 154.865/1975).

Het is ook bekend dat deze reductie met kalium in aanwezigheid van t.butanol kan worden uitgevoerd (Japanse octrooiaanvraag
15 82722/1975).

Er wordt op gewezen dat het gebruik van kalium h t treffen van grote voorzorgsmaatregelen nodig maakt en ernstige nadelen biedt voor het op industriële schaal uitvoeren van de werkwijze.

De reductie door natrium of kalium in aanwezigheid van
20 een alcohol van het 7-ketoderivaat leidt overwegend tot het overeenkomstige 7β -hydroxyderivaat, dat wil zeggen ursodesoxycholzuur, doch leidt eveneens tot de vorming, in een belangrijke hoeveelheid, van het overeenkomstige 7β -hydroxyderivaat, dat wil zeggen chenodesoxycholzuur.

Men heeft nu een nieuwe werkwijze voor het reduceren
25 van 3α -hydroxy-7-ketocholaanzuur gevonden die het mogelijk maakt de opbrengst van het 7β -hydroxyderivaat te verhogen ten opzichte van de opbrengsten die tot nu toe met de bekende werkwijzen werden verkregen. Zo bevat het reductieprodukt verkregen met behulp van de werkwijze volgens de uitvinding ongeveer 90% van het 7β -hydroxyderivaat (ursodesoxychol-

30

7908977

zuur) en slechts ongeveer 10% van het 7 α -hydroxyderivaat (chenodesoxychol-
zuur). Met de werkwijze volgens de uitvinding is het dus uitgaande van
3 α -hydroxy-7-ketocholaanzuur mogelijk^{ge} worden een ruw ursodesoxychol-
zuur te verkrijgen dat slechts ongeveer 10% chenodesoxycholzuur bevat,
5 terwijl het uitvoeren op industrieelniveau van de hiervoor beschreven,
bekende werkwijzen tot een ruw ursodesoxycholzuurprodukt leidt waarvan
het gehalte aan chenodesoxycholzuur groter is dan 10%.

De werkwijze volgens de uitvinding heeft dus ten doel
een nieuwe werkwijze te geven voor het bereiden van 3 α ,7 β -dihydroxycholaan-
10 zuur door 3 α -hydroxy-7-ketocholaanzuur in aanwezigheid van een protonen-
donor met lithium in vloeibare ammoniak te reduceren. De uitvinding is
in het bijzonder gericht op een dergelijke werkwijze waarbij de protonen-
donor een alkanol of een ammoniumzout is.

De alkanol kan in het bijzonder methanol, ethanol,
15 propanol of t.butanol zijn. Een geschikt ammoniumzout is in het bijzonder
ammoniumacetaat of ammoniumchloride. Bij voorkeur gebruikt men als
protonendonor methanol.

De reductiewerkwijze volgens de uitvinding wordt in
aanwezigheid van een organisch oplosmiddel uitgevoerd, zoals een oplos-
20 middel van het type ether-oxyde. Onder de voorkeursomstandigheden voert
men de werkwijze volgens de uitvinding uit in aanwezigheid van tetrahydro-
furan.

De reductie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur
tussen -70 °C en de kooktemperatuur van vloeibare ammoniak. Bij voorkeur
25 voert men de reactie bij de kooktemperatuur van vloeibare ammoniak uit.

Op een gebruikelijke wijze kan ursodesoxycholzuur
uit het lithiumzout ervan dat tijdens de reductiereactie wordt gevormd
worden vrijgemaakt met behulp van een mineraalzuur, zoals waterstofchloride
of zwavelzuur. Het verdient aanbeveling hiervoor waterstofchloride te
30 gebruiken.

Voorbeeld I

Men mengde onder roeren 100 g 3 α -hydroxy-7-ketocholaan-
zuur met 1000 ml tetrahydrofuran en 30 ml methanol en roerde dit mengsel
35 totdat men een oplossing verkreeg, welke oplossing men tot -32 °C afkoelde.

7908977

Daarna voegde men bij deze temperatuur in één keer 1000 ml vloeibare ammoniak toe, waarna men aan dit mengsel bij -32°C gedurende 45 min. tot 1 uur 10 g lithium in kleine stukjes toevoegde. Vervolgens roerde men het reactiemengsel 1 uur bij -32°C , voegde gedurende 15 min. 100 ml methanol toe, verdampte de ammoniak gedurende 1 uur met behulp van een waterbed van $+30^{\circ}\text{C}$, voegde in één keer 400 ml gedemineraliseerd water toe en zuurde door toevoegen van 200 ml waterstofchloride 22°Bé aan tot een pH van ongeveer 2.

Daarna extraheerde men het reactiemengsel viermalen met telkens 200 ml ethylacetaat, waste de organische fase met gedemineraliseerd water en dampte de organische fase onder verminderde druk bij 60°C droog. Men nam het verkregen residu drie malen op in telkens 100 ml ethylacetaat, dampte onder verminderde druk bij 70°C droog en verkreeg aldus 104 g ruw ursodesoxycholzuur in kristallijne toestand.

$\alpha_{\text{D}} = +50^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1\%$, ethanol).

Volgens dunnelaagchromatografie bevat het verkregen ruwe ursodesoxycholzuur ongeveer 8% chenosesoxycholzuur.

7908977

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor het bereiden van $3\alpha,7\beta$ -hydroxycholaanzuur, met het kenmerk, dat men 3α -hydroxy-7-ketocholaanzuur in aanwezigheid van een protonendonor reduceert met lithium in vloeibare ammoniak.
- 5 2. Werkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men als protonendonor een alkanol gebruikt.
3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat men als alkanol methanol toepast.
- 10 4. Werkwijze volgens een der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat men de reactie uitvoert in aanwezigheid van tetrahydrofuran.
5. Werkwijze als beschreven in de beschrijving en/of voorbeeld.

6/1
7908977