



(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 27993 A1** (51) Cl. internationale : **C07C 51/41**

(43) Date de publication :
03.07.2006

(21) N° Dépôt :
28814

(22) Date de Dépôt :
17.02.2006

(30) Données de Priorité :
25.07.2003 US 60/489,918

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/GB2004/003182 23.07.2004

(71) Demandeur(s) :
**PROMETIC BIOSCIENCES INC., 6100 AVENUE ROYALMONT MONTREAL, QUEBEC
H4P 2R2 (CA)**

(72) Inventeur(s) :
**DUCEPPE, JEAN-SIMON ; EZZITOUNI, ABDALLAH ; PENNEY,
CHRISTOPHER ; ZACHARIE, BOULOS**

(74) Mandataire :
SABA & CO

(54) Titre : **PREPARATION DE SELS METALLIQUES D'ACIDES GRAS A CHAINE
MOYENNE**

(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de sels métalliques d'un acide gras monocarboxylique à longueur de chaîne moyenne, qui consiste à mettre l'acide gras sans précurseur, dissous dans un solvant convenable, en contact avec le sel métallique approprié. Dans le procédé selon l'invention, l'on utilise comme réactif soluble une concentration relativement élevée d'acide gras libre. Ledit procédé permet de produire d'importantes quantités de sels d'acides gras métalliques d'une grande pureté, et ce pour un coût raisonnable.

ABREGE

La présente invention se rapporte à un procédé de préparation de sels métalliques d'un acide gras monocarboxylique à longueur de chaîne moyenne, qui consiste à mettre l'acide gras sans précurseur, dissous dans un solvant convenable, en contact avec le sel métallique approprié. Dans le procédé selon l'invention, l'on utilise comme réactif soluble une concentration relativement élevée d'acide gras libre. Ledit procédé permet de produire d'importantes quantités de sels d'acides gras métalliques d'une grande pureté, et ce pour un coût raisonnable.

27993

I

PCT/GB2004/003182

03 JUL 2006

Iv/28814

5

10 PREPARATION DE SELS METALLIQUES D'ACIDES GRAS A CHAINE
MOYENNE

Domaine de l'invention

15 La présente invention concerne la préparation de
sels métalliques d'un acide gras monocarboxylique à
longueur moyenne de chaîne.

Arrière-plan de l'invention

20 Les acides gras à chaîne moyenne et leurs sels
métalliques sont des matériaux non toxiques, qui sont
utilisés dans les industries alimentaires et
pharmaceutiques. Selon l'article 184 du Code of Federal
Regulations (CFR), la US Food and Drug Administration a
accordé à l'acide gras en C_8 , à chaîne moyenne, acide
25 caprylique ou acide octanoïque, une notification GRAS
(Generally Recognized As Safe). De manière similaire,
selon l'article 172(CFR), les acides gras (par exemple,
acide caprylique, acide caprique, acide laurique) et
leurs sels métalliques, sont reconnus comme des additifs
30 sûrs pour un usage dans l'alimentation. Comme indiqué par
Dimitrijevic et coll., Journal of Pharmacy and
Pharmacology, 53 : 149-154 (2001), le sel de sodium de
l'acide gras en C_{10} , à chaîne moyenne, acide caprique ou
acide décanoïque, est approuvé pour un usage humain en
35 Suède et au Japon, comme agent augmentant l'absorption
pour produits médicamenteux rectaux.

Le document WO 02183120 décrit que les acides gras à chaîne moyenne et leurs sels métalliques (en particulier, acide caprique, acide caprylique et leurs sels de sodium) sont capables d'induire l'hématopoïèse. Les sels de sodium de l'acide caprique et de l'acide caprylique, par comparaison aux acides libres respectifs, possèdent une solubilité dans l'eau supérieure. La solubilité de l'acide caprique est de 15 mg/100 g d'eau (20°C) alors que celle de l'acide caprylique est de 68 mg/100 g d'eau (20°C).

Typiquement, la réaction d'un acide avec une base dans un milieu aqueux est rapide et directe, tant que l'acide et la base sont solubles dans l'eau. La solubilité dans l'eau limitée des acides gras à chaîne moyenne rend plus difficile la préparation à grande échelle, à haut rendement, des sels métalliques des acides gras. Des émulsions et suspensions peuvent se former, avec un moussage excessif, si le dioxyde de carbone est un produit secondaire de la réaction (par exemple, utilisation d'une base bicarbonate ou carbonate).

Résumé de l'invention

Un objet de l'invention consiste à proposer un procédé de synthèse d'un sel métallique d'un acide gras à chaîne moyenne (à savoir, une longueur de chaîne allant de six à douze atomes de carbone). Au moins un acide gras libre de la longueur appropriée (à savoir, le précurseur) est solubilisé dans un solvant. Le solvant peut comprendre un ou plusieurs alcools. L'acide gras libre est mis à réagir avec au moins un sel métallique pour produire le sel métallique de l'acide gras à chaîne moyenne. Le sel métallique peut comprendre un cation

monovalent (par exemple, sodium, potassium) ou un cation divalent (par exemple, calcium, magnésium) ; il peut être au moins un bicarbonate ou carbonate métallique. Les sels métalliques d'acide gras préférés sont le caprylate de sodium ou de potassium, et le caprate de sodium ou de potassium.

Un autre objet de l'invention est de récupérer le sel métallique d'acide gras synthétisé par le procédé ci-dessus, par précipitation et/ou filtration.

Un autre objet encore de l'invention est de déterminer la pureté des sels métalliques d'acide gras synthétisés par le procédé ci-dessus, par séparation des produits de réaction et/ou qualification de ces produits.

D'autres aspects de l'invention seront évidents à l'homme de métier à partir de la description suivante et des revendications, et de leur généralisation.

Description de formes de réalisation spécifiques

Il existe le problème de trouver un procédé de préparation de sels d'acide gras à chaîne moyenne, solubles dans l'eau, à partir d'acides gras libres, à chaîne moyenne, insolubles ou peu solubles dans l'eau. Les produits sel métallique doivent être préparés de manière appropriée, à grande échelle, avec une haute pureté et à un coût raisonnable. On a découvert de manière surprenante, que lorsqu'une solution concentrée d'acide gras à chaîne moyenne, dissous dans l'éthanol (par exemple, absolu à 95% dans l'eau) est chauffée puis mise à réagir avec presque un équivalent de bicarbonate, le produit sel métallique est obtenu avec une haute pureté et en bon rendement. Cette haute pureté et ce rendement élevé annulent toute difficulté de purification (à grande échelle) par chromatographie sur colonne et/ou

cristallisation. Comme montré dans les exemples suivants, la purification est réalisée par filtration et lavage avec des solvants (organiques) volatils.

Le nouveau procédé comprend la réaction de l'acide gras libre précurseur, dissous dans un solvant approprié, avec le sel bicarbonate ou carbonate approprié. Le procédé utilise une concentration relativement élevée d'acide gras libre comme réactif soluble avec une quantité par conséquent, faible de mousse provenant de la formation du dioxyde de carbone. Par conséquent, le procédé permet la préparation à grande échelle appropriée de produits sel d'acide gras.

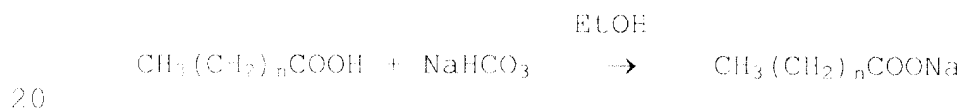
Les acides gras à chaîne moyenne se réfèrent aux acides monocarboxyliques ayant des longueurs de chaîne carbonée de 6 (acide caproïque, acide hexanoïque), 8 (acide caprylique, acide octanoïque), 10 (acide caprique, acide décanoïque) et 12 (acide laurique, acide dodécanoïque). Bien que des longueurs de chaîne d'un nombre pair d'atome de carbone, et la préparation de leurs sels métalliques constituent une forme de réalisation préférée de l'invention, elle n'est pas limitée aux chaînes à nombre pair d'atomes de carbone. Les chaînes à nombre impair d'atomes de carbone comprennent 7 carbones (acide heptanoïque), 9 carbones (acide nonanoïque) et 11 carbones (acide undécanoïque).

Une concentration de réactif acide gras libre d'au moins 0,5 M est préférée pour la synthèse ; de même, on préfère une concentration maximale de 1,5 M. La solubilité de l'acide gras à chaîne moyenne est typiquement, non supérieure à 1,5 g/100 g d'eau (20°C) pour C6 à C12. Dans les formes de réalisation particulièrement préférées, le sel métallique d'un acide

gras à chaîne moyenne se réfère au sel de sodium ou de potassium de l'acide caprique ou de l'acide caprylique.

La température de réaction se situe de préférence, de 50°C au reflux (78°C) et de manière plus préférée, au reflux du solvant éthanol à 95% et eau à 5%. Des températures inférieures à 50°C sont moins souhaitables vu qu'elles réduisent la vitesse de la réaction et résultent en un rendement réduit du sel métallique (produit) par rapport à l'acide gras libre (réactif). Des rendements de plus de 50%, de préférence plus de 60%, de manière plus préférée plus de 80%, et de manière encore plus préférée, de plus de 90%, peuvent être atteints.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer l'invention, mais ils ne sont pas destinés à limiter l'invention. La réaction des exemples peut être résumée par l'équation ci-dessous ($n = 4-10$) :



Exemple 1 : Décanoate de sodium (sel de sodium de l'acide caprique, $n = 8$)

A un ballon à trois cols de douze litres, équipé d'un thermomètre, d'un agitateur mécanique et d'un réfrigérant, on ajoute l'acide décanoïque (500 g, 2,9 moles) et l'éthanol absolu (5,5 litres). On agite le mélange vigoureusement pendant 5 minutes. On dilue alors la solution limpide avec de l'eau (275 ml). On ajoute le bicarbonate de sodium solide (218 g, 2,6 moles) en une fois et on chauffe la suspension résultante au reflux pendant 12 heures. A la fin de la réaction, on observe que le pH est neutre. On refroidit lentement la solution limpide, en trois heures jusqu'à 42°C sous agitation

vigoureuse. On dilue le mélange résultant avec le t-butylméthyléther (1,1 litre) et on poursuit l'agitation pendant 4 heures supplémentaires. La température chute à 30°C. On filtre le précipité blanc sous aspiration (trompe à eau) à l'aide d'un entonnoir fritté en polypropylène (7 litres) et on sèche le solide humide, à l'air pendant 1,5 heure. On rompt le produit en petits morceaux à l'aide d'une spatule et on maintient sous haut vide à 20°C pendant 16 heures. On isole le sel de sodium de l'acide pur sous la forme d'un solide blanc. Rendement en produit : 439 g (87%). $P_f = 248-250^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 2,0 (t, $J = 7,43$ Hz, 2H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,1 (m, 12H) ; 0,71 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (D_2O , 400 MHz) δ : 184,3 ; 38,0 ; 31,5 ; 29,1 ; 29,0 ; 28,9 ; 28,8 ; 26,3 ; 22,4 ; 13,8.

La pureté du décanoate de sodium est établie par analyse HPLC.

A) Analyse de l'anion décanoate du décanoate de sodium

Instrumentation : HPLC (Waters 600 et 717 plus) équipé d'un détecteur de conductivité (Waters 432) et d'une colonne de chromatographie ionique basée sur la résine PRP-X100 (150 mm x 41 mm DE). La phase mobile est un mélange de méthanol à 2,5% dans une solution d'acide p-hydroxybenzoïque 4 mM. Le pH de la solution finale est ajusté à 8,5. On réalise l'analyse à 40°C à un débit de 2 ml/minute.

Le pic du sel décanoate apparaît à un temps de rétention de 17 minutes. Une courbe d'étalonnage est utilisée pour calculer la pureté du sel décanoate dans le produit final.

B) Analyse du cation sodium du décanoate de sodium

Instrumentation : HPLC (Waters 600 et 717 plus) équipé d'un détecteur de conductivité (Waters 431) et d'une colonne de chromatographie ionique basée sur la résine PRP-X200 (250 mm x 41 mm DE). La phase mobile est un mélange de méthanol à 30% dans une solution d'acide nitrique 4 mM. On réalise l'analyse à 40°C à un débit de 2 ml/minute.

Le pic du cation sodium apparaît à un temps de rétention de 4 minutes. Une courbe d'étalonnage est utilisée pour calculer le sodium dans le sel décanoate dans le produit final.

C) Identification de l'acide caprique n'ayant pas réagi

Instrumentation : HPLC préparative (Waters 4000) équipée d'un contrôleur d'indice de réfraction (Waters 2414) et d'un module de compression radiale (Waters 8x100). On utilise une colonne préparative C₁₈ (Nova-Pak HR 8x100) avec un intégrateur Shimadzu CR501 chromatopac. La phase mobile est préparée par mélange d'acétonitrile avec du tétrahydrofurane et de l'eau en un rapport de 5:1:4.

Le pic d'acide caprique n'ayant pas réagi apparaît à un temps de rétention de 7 minutes. Une courbe d'étalonnage est utilisée pour calculer l'acide caprique n'ayant pas réagi présent dans le produit final décanoate de sodium.

Exemple 2 : Dodécanoate de sodium (sel de sodium de l'acide laurique ; n = 10)

Le sel de sodium de l'acide dodécanoïque (acide laurique) est préparé comme décrit à l'exemple 1 en utilisant 20,0 g d'acide dodécanoïque (100 mmoles) et 8,0 g de bicarbonate de sodium (95 mmoles). Rendement en

produit : 19,1 g (91%). $P_f = 244-246^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 2,04 (t, $J = 7,34$ Hz, 2H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,15 (m, 16H) ; 0,73 (m, 3H). RMN ^{13}C (D_2O , 400 MHz) δ : 183,98 ; 38,8 ; 31,9 ; 29,5 ; 29,4 ; 29,3 ; 29,2 ; 26,7 ; 22,8 ; 14,3.

Exemple 3 : Hexanoate de sodium (sel de sodium de l'acide caproïque ; $n = 4$)

Le sel de sodium de l'acide hexanoïque (acide caproïque) est préparé comme décrit à l'exemple 1 en utilisant 20,0 g d'acide hexanoïque (172 mmoles) et 14,0 g de bicarbonate de sodium (164 mmoles). Rendement en produit : 21,3 g (94%). $P_f = 232-234^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 2,02 (t, $J = 7,43$ Hz, 2H) ; 1,4 (m, 2H) ; 1,16 (m, 4H) ; 0,75 (t, $J = 6,75$ Hz, 3H). RMN ^{13}C (D_2O , 400 MHz) δ : 183,9 ; 38,3 ; 31,8 ; 26,3 ; 22,6 ; 14,1.

Exemple 4 : octanoate de sodium (sel de sodium de l'acide caprylique ; $n = 6$)

Le sel de sodium de l'acide octanoïque (acide caprylique) est préparé comme décrit à l'exemple 1 en utilisant 20,0 g d'acide octanoïque (139 mmoles) et 11,1 g de bicarbonate de sodium (132 mmoles). Rendement en produit : 20,4 g (93%). $P_f = 243-245^\circ\text{C}$; RMN ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 2,1 (m, 2H) ; 1,42 (m, 2H) ; 1,15 (m, 8H) ; 0,75 (m, 3H). RMN ^{13}C (D_2O , 400 MHz) δ : 183,9 ; 38,3 ; 31,8 ; 29,5 ; 29,0 ; 26,7 ; 22,8 ; 14,3.

Exemple 5 : Décanoate de calcium (sel de calcium de l'acide caprique ; $n = 8$)

A un ballon à trois cols de un litre, équipé d'un thermomètre, d'un agitateur mécanique et d'un

réfrigérant, on ajoute l'acide décanoïque (20,0 g, 116 mmoles) et l'éthanol absolu (0,19 litre). On agite le mélange vigoureusement pendant 5 minutes. On dilue alors la solution limpide avec de l'eau (30 ml). On ajoute le carbonate de calcium solide (5,5 g, 55 mmoles) en une fois et on chauffe la suspension blanche résultante au reflux pendant 12 jours. On ajoute de l'eau à la réaction, chaque jour, excepté le dernier. Le dernier jour, on ajoute un excès d'eau (100 ml) pour achever la réaction. On refroidit le mélange à 45°C (bain d'eau) et à l'aide d'un entonnoir fritté. Ceci donne un solide blanc, qui est lavé avec de l'éthanol absolu (50 ml), le t-butylméthyléther (2 x 50 ml) et séché à l'air pendant 2 heures. On dissout alors le solide, dans le méthanol bouillant (1,3 litre) et la solution trouble est filtrée sur un tampon de Célite. Le filtrat limpide est refroidi et concentré à 300 ml. On filtre le précipité blanc sous aspiration (trompe à eau) à l'aide d'un entonnoir fritté (1 litre) et on sèche à l'air pendant 3 heures. On maintient le solide résultant sous haut vide à 20°C pendant 18 heures. Le sel de calcium de l'acide pur est isolé sous la forme d'un solide blanc neige. Rendement en produit : 14,0 g (63%). $P_f = 172-176^\circ\text{C}$; RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 2,18 (t, $J = 7,63$ Hz, 4H) ; 1,61 (m, 4H) ; 1,30 (m, 24H) ; 0,91 (t, $J = 7,04$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (D_2O , 400 MHz) δ : 183,0 ; 38,0 ; 32,4 ; 30,2 ; 30,1 ; 30,0 ; 29,8 ; 26,9 ; 23,1 ; 13,9.

Toutes les modifications et substitutions qui entrent dans la signification des revendications et dans la gamme de leurs équivalents légaux se trouvent dans leur cadre. Les revendications présentant « comprenant » permettent l'incorporation d'autres éléments, qui sont dans le cadre des revendications ; l'invention peut

également être décrite par des revendications ayant la phrase de transition « consistant essentiellement en » (à savoir, permettant l'incorporation d'un autre élément, qui se trouve dans le cadre d'une revendication s'il n'affecte pas matériellement la mise en pratique de l'invention) et le terme de transition « consistant » (à savoir, permettant les seuls éléments indiqués dans une revendication, autre que les impuretés ou les activités inconséquentes, qui sont associés de manière ordinaire, avec l'invention) à la place du terme « comprenant ». L'une quelconque de ces trois transitions peuvent être utilisés dans les revendications de l'invention.

Il convient de noter qu'un élément décrit dans cette description ne doit pas être envisagé comme une limitation de l'invention, sauf s'il est explicitement indiqué dans les revendications. Ainsi, les revendications sont la base pour déterminer le cadre de la protection légale, plutôt qu'une limitation de la description, qui est lue dans les revendications. Au contraire, la technique antérieure est explicitement exclue de l'invention, dans la mesure des formes de réalisation spécifiques qui anticiperaient l'invention ou détruiraient la nouveauté.

Aucune relation particulière entre ou parmi les limitations d'une revendication n'est entendue, sauf si une telle relation est explicitement indiquée dans la revendication (par exemple, l'arrangement des composants dans un produit revendiqué ou l'ordre des étapes dans un procédé revendiqué n'est pas une limitation de la revendication, sauf indication explicite contraire). Toutes les combinaisons et permutations possibles des éléments individuels décrits ici sont considérées comme étant des aspects de l'invention. De manière similaire,

les généralisations de la description de l'invention sont considérées comme faisant partie de l'invention.

5 A partir de ce qui précède, il sera évident pour l'homme de métier, que l'invention peut être réalisée dans d'autres formes spécifiques, sans s'écarter de son esprit ou de ses caractéristiques essentielles. Les formes de réalisation décrites doivent être considérées
10 seulement, comme illustratives, non restrictives, car le cadre de la protection légale procurée pour l'invention sera indiqué par les revendications annexées, plutôt que par la description.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation d'un sel métallique d'un acide gras à chaîne moyenne, dans lequel le procédé comprend la solubilisation d'au moins un acide gras libre dans un solvant, où ledit acide gras libre a une longueur de chaîne allant de six à douze carbones, et la réaction dudit acide gras libre avec au moins un sel métallique, pour produire un sel métallique d'acide gras.
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le solvant comprend un alcool.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le sel métallique comprend un cation monovalent ou un cation bivalent.
4. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le sel métallique comprend le sodium ou le potassium.
5. Procédé selon la revendication 3, dans lequel le sel métallique comprend le calcium ou le magnésium.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel l'acide gras libre est mis à réagir avec au moins un bicarbonate métallique ou au moins un carbonate métallique.
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le sel métallique d'acide gras est le caprylate de sodium ou de potassium.
8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel le sel métallique d'acide gras est le caprylate de sodium.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le sel métallique d'acide gras est le caprate de sodium ou de potassium.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le sel métallique d'acide gras est le caprate de sodium.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel la concentration de l'acide gras libre dans le solvant est d'au moins 0,5 M.

5 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, comprenant en outre, la récupération du sel métallique d'acide gras par précipitation et filtration.

10 13. Procédé de quantification de la pureté du sel métallique d'acide gras préparé par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, où le procédé comprend la séparation du produit depuis les réactifs par chromatographie liquide sous haute pression (HPLC).

(TROIS CENT QUATRE VINGT CINQ LIGNES)
(TREIZE PAGES)

PROMETIC BIOSCIENCES INC.
P.P. SABA & CO., Casablanca

