

28 ENE 1960

255359



P.- 18.749

Nº 355/4/E.

255359

MEMORIA DESCRIPTIVA  
para solicitar  
P A T E N T E    D E    I N V E N C I O N  
e n  
E S P A Ñ A  
por VEINTE años

a nombre de U C L A F, entidad francesa, establecida en 35,  
boulevard des Invalides, Paris, Francia, por:

"UN PROCEDIMIENTO EN PREPARACION DE HEPARAMINA"

=====

En su patente Nº 250.529 del 4 de Julio de 1959, la  
empresa solicitante ha descrito un procedimiento de prepara-  
ción de derivados N-acilados de la N-desulfo heparina, leno-  
minada "heparamina", estando dotados estos derivados de acti-  
5 vidad antilipémica.

El mencionado procedimiento consistía en someter el  
ácido heparínico a la acción de un alcohol inferior para ob-  
tener, después de escisión alcalina, la heparamina, que se  
trataba a continuación por los agentes acilantes clásicos  
10 capaces de acilar un grupo amina, tales como los halogenuro-  
de ácidos y, en particular, los cloruros o los anhídridos  
simples y mixtos.



93.359 18 FEB 5

En su solicitud de patente citada, la solicitante ha descrito el procedimiento de obtención de la N-<sub>3,5</sub>-dimetilbenzoil heparamina y también el procedimiento de obtención de la N-beta-naftoil heparamina. Esta misma Patente Número 5 250.529 tenia asimismo por objeto el paso de la heparina a la heparamina por alcoholisis y escisión alcalina efectuadas a la temperatura ambiente.

La presente invención tiene por objeto un perfeccionamiento aportado a la primera fase de preparación de los derivados N-acilados de la heparamina.

Según el procedimiento antiguo, se sometia la heparina bajo forma de ácido libre a la alcoholisis, lo cual provocaba una esterificación parcial de los carboxilos y necesitaba a continuación un tratamiento alcalino para saponificar los 15 esteres formados.

La presente invención tiene por objeto un procedimiento simplificado de preparación de heparamina que permite evitar la saponificación complementaria.

Con este fin, se somete la heparina en forma de sal de 20 un amonio cuaternario de cadena larga directamente a la alcoholisis, efectuándose esta última a reflujo de un alcohol terciario de pequeña velocidad de esterificación en presencia de un ácido fuerte.

Un modo preferido de ejecución del procedimiento de la 25 invención consiste en emplear amonios cuaternarios de cadena larga tales como el bencildimetil 2-/2-(p-1,1,3,3-tetrametil butilfenoxi) etoxi/ etil amonio de fórmula bruta  $C_{27}H_{27}ClNO_2$ ,  $H_2O$  y de fórmula desarrollada:



255279

78 EN 6



por empastado con 3 veces 50 cc. de agua y se seca.

b) Alcoholisis

Se disuelven 10 gr. de heparinato de hiamina obtenido como se ha dicho anteriormente, en 200 cc. de butanol terciario anhidro. La solución se adiciona con 3 gr. de ácido p-toluenosulfónico disueltos en 100 cc. de una mezcla en partes iguales de benceno y de butanol terciario anhidro. La adición se hace en 15 minutos a reflujo de la solución de la sal de heparina. La mezcla reaccional se mantiene a ebullición todavía durante los 15 minutos siguientes y después se enfría. Precipita la heparamina. Después de dejar en reposo durante 1 noche, se filtra, se lava con butanol terciario y se redissuelve por agitación en una mezcla constituida por 100 cc. de butanol terciario, 20 cc. de una solución acuosa al 20 % de acetato sódico y 10 cc. de una solución acuosa de hiamina al 10%. Después de decantar la fase acuosa, se extrae la fase orgánica 3 veces por 10 cc. de una solución acuosa de acetato sódico al 20 %. Las fases acuosas reunidas se precipitan añadiendo 5 volúmenes de metanol y, después de aspirar a la trompa y lavar con metanol, se recoge la heparamina bruta que se purifica por precipitación en forma de sal de hiamina recogida con butanol terciario, se pasa a fase acuosa y se reprecipita después de haber ajustado el pH a 9,5.

Rendimiento: 3,2 gr. de producto puro (o sea aproximadamente 75 %).

Análisis

Calculado: Amina libre por potenciométrica (on N) 2,6  
Azufre 10,43

Encontrado: 2,65

30 10,1



- 5 -

255359

Este producto da negativa la reacción de los esteres con ácido hidroxámico.

5 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Francia el 29 de Enero de 1959, bajo el Nº P.V. 785.290 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

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

15 1º. - Un procedimiento de preparación de heparamina a partir de heparina en forma de sal de un amonio cuaternario de cadena larga, caracterizado porque se somete dicha sal de heparina a la acción en caliente de un alcohol terciario de poca velocidad de esterificación en presencia de un ácido fuerte y se aísla la sal sólida de heparamina por precipitación con un disolvente orgánico en el cual es insoluble

20 2º. - Un procedimiento según se reivindica en el punto 1 caracterizado porque se emplea como amonio cuaternario de cadena larga la hiamina 1622

25 3º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque la alcoholización de heparinato de hiamina se efectúa al reflujo del butanol terciario en presencia de ácido p-toluenosulfónico.

4º. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos anteriores, caracterizado porque la sal sódica de heparamina se precipita por adición de metanol.

30 5º.- Un procedimiento de preparación de heparamina



- 6 -

255359

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

Esta Memoria consta de seis hojas escritas a máquina  
por una sola de sus caras.

Madrid, 28 ENE 1960

P. A.

MLM/.