

Jordan original

- 1 -

258108

P - 19.368

397 E

1959 MAY 10



258108

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 DE PREPARACION DE COMPUESTOS DE AC-
TIVIDAD ANTILIPEMICA"

En su patente núm. 250.529, del 15 de Octubre de
1959, la Sociedad solicitante ha descrito un procedimiento
de preparación de derivados acilados de la N-desulfoheparina
o heparamina que consiste en preparar este último producto a
partir de la heparina y en acilarlo a continuación sometien-
do primero la heparina a la acción de un alcohol inferior
tal como el metanol para liberar las funciones amina, en es-
cindir el éster formado por la acción de una base alcalina,
en aislar la heparamina prácticamente desprovista de actividad
fisiológica, por precipitación con un disolvente hidrosolu-
ble y en acilarla por la acción de un derivado funcional de

5

10



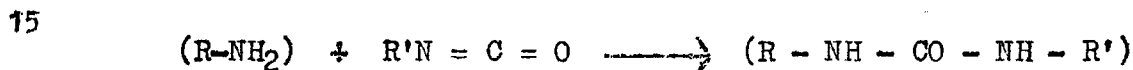
258 108

un ácido en medio acuoso.

Los derivados acilados o heparidas así obtenidos no poseen más que una actividad anticoagulante mínima y una fuerte actividad antilipémica.

5 Se ha encontrado ahora, y esto es lo que constituye el objeto de la presente invención, que la transformación de la heparamina en urea sustituida conduce igualmente a com-
puestos con fuerte actividad antilipémica mientras que su actividad anticoagulante es poco pronunciada, realizándose
10 esta transformación por la acción de un isocianato sustituido sobre la heparamina.

Siendo designado por R-NH el encadenamiento ácido glucu-
rónico-glucosamina de la heparamina, la reacción se efectúa de
acuerdo con la ecuación:



(siendo R un radical alcoholilo, arilo o aralcoholilo) por re-
acción de un isocianato R'N=C=O sobre la heparamina RNH₂.

De acuerdo con un modo preferido de ejecución, se
20 hace reaccionar el isocianato deseado en exceso sobre una
solución acuosa de una sal alcalina de heparamina, de pre-
ferencia en medio netamente alcalino, realizado por adición
de una base alcalina o de su carbonato y en presencia de un
tercer disolvente que permita facilitar el contacto entre el
25 isocianato insoluble en el agua y la heparamina. La urea for-
mada, soluble en el medio reaccional, se separa por filtra-
ción o centrifugación del carbamato insoluble y puede ais-
larse por precipitación con un disolvente hidrosoluble. Pa-
ra purificarla, se opera bien sea por disolución en el agua
30 y precipitación repetida con los disolventes, o bien trans-



formándola a partir de la solución acuosa en sal de amonio
cuaternario soluble en butanol y de donde puede extraerse
la urea en forma de sal de un metal alcalino por doble des-
composición con la solución acuosa de la sal alcalina de un
5 ácido inferior. De esta solución acuosa, se precipita final-
mente la urea pura en estado de sal alcalina por adición de
un disolvente miscible con el agua en la que ella es insolu-
ble. Las sales de amonio cuaternarias, que convienen particu-
larmente para esta purificación, son de preferencia la hiami-
10 na 1622 conocida igualmente con el nombre de cloruro de fome-
rol o cloruro de bencetonio de fórmula bruta $C_{27}H_{27}ClNO_2H_2O$,
pero se pueden utilizar igualmente, de acuerdo con el proce-
dimiento de la presente invención, otras sales de amonio cua-
ternarias, particularmente la hiamina 2389 designada en el
15 Índice de los aceites sulfonados y detergentes modernos de
J.P. Sisley, II 373 "como el cloruro de una base de amonio
cuaternaria y que, según el fabricante, sería una mezcla de
cloruros de alcohol toлил metil trimetilamonio con grupos al-
coholo que van desde C_9H_{19} a $C_{15}H_{31}$ y cuyo peso molecular me-
20 dio es de 331, el Cequartyl BE, que figura en la página 287
del Índice mencionado como "a base de sales de amonio", el
"Arquad 2C" que, según el mismo Índice, página 261, sería el
cloruro de alcohol dilauril dimetilamonio y el "Zophirol" que,
según el mismo manual, página 286 sería un cloruro de dimetil-
25 bencilamonio.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención pero
sin limitarla.

Ejemplo 1 : Preparación de la hoparilbutilurea (R-NH-CO-
-NH-R') (sal de sodio) $R' = C_4H_9$

30 Se disuelven 5 grs. de heparamina en forma de sal po-



258 108

tásica en 20 cc. de agua con agitación mecánica y se añaden, sin interrumpir ésta, 5 cc. de isopropanol, después 0,5 grs. de carbonato sódico y, por último, 10 cc. de isocianato de butilo y se agita a 20-25° durante 20 horas. Se produce un precipitado abundante constituido probablemente por un N-butil carbamato. Se añaden 60 cc. de agua y se aspira a la trompa. Se lava la porción insoluble con agua y se reúnen las aguas de lavado con el filtrado. La solución límpida así obtenida se adiciona con 150 cc. de una solución al 10 % de clorhidrato de hiamina 1622. Se forma un precipitado abundante que se aspira a la trompa y se lava con agua. La sal de hiamina de la heparilbutilurea formada todavía húmeda se disuelve en 150 cc. de butanol normal saturado de agua. Se decanta y se extrae la fase butanólica 4 veces cada vez con 25 cc. de una solución acuosa de acetato sódico al 25 %. Se ajusta el pH de los extractos reunidos a 7 - 7,5 por adición de ácido acético y se filtra en presencia de un agente auxiliar de filtración. Del filtrado límpido, se precipita la heparilbutilurea en forma de sal sódica agregándola, con agitación, en 600 cc. de etanol. Se aspira a la trompa y se lava con etanol y después con éter. Después de secar en vacío, se obtienen 4,4 grs. de heparilbutilurea, o sea, un rendimiento de 80 %. El producto presenta una actividad antilipémica de 95 - 110 unidades por mg., en tanto que la actividad anticoagulante es inferior a 20 unidades. Una valoración de la función amina libre muestra que contiene menos de 1,5 % de funciones NH₂ libres expresadas en heparamina.

El poder rotatorio / α / $\frac{20}{D}$ = + 52°,8 (c = 1%, agua)

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 2 : Preparación de la heparil fenilurea

258 108



(R-NH-CO-NH-R') R' = C₆H₅ (sal de sodio)

Se disuelve 1 gr. de heparamina (sal potásica) en 4 cc. de agua y se añade, con agitación mecánica, 1 cc. de isopropanol y 1 cc. de isocianato de fenilo continuando después la agitación durante 20 horas a 20-25°. Se aspira a la trompa el precipitado formado, constituido probablemente por N-fenilcarbamato, se le lava con agua, se juntan las aguas de lavado con el filtrado y se lleva el pH a 8 por adición de sosa 5 N y después se filtra la solución nuevamente en presencia de un agente auxiliar de la filtración y se vierte el filtrado en 100 cc. de metanol. El precipitado de heparilfenilurea formado, se aspira a la trompa, se lava con metanol, después con éter y, por último, se seca en vacío. Se obtienen 900 mgrs. de heparilfenilurea (sal sódica). El producto muestra una actividad antilipémica de 127 unidades por mg., no siendo la actividad anticoagulante más que de 12 unidades por mg.

La valoración de la función amina libre muestra que el compuesto contiene menos de 1,5% de las funciones NH₂ libres expresadas en heparamina.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Ejemplo 3: Preparación de la heparil α-naftilurea

(R-NH-CO-NH-R') R = C₁₀H₈ (sal sódica)

Se opera como en el ejemplo I haciendo reaccionar una solución de 1 gr. de sal potásica de heparamina en 4 cc. de agua con 2,2 cc. del isocianato de α-naftilo en presencia de 1 cc. de isopropanol y de 0,1 gr. de carbonato sódico. Después de aspirar a la trompa el precipitado formado constituido probablemente por N-α-naftil carbamato, se destruye el carbonato

258 108



sódico por adición de ácido fórmico y se añade sosa hasta pH 7,0-7,5. Después de nueva filtración en presencia de un agente auxiliar de filtración, se precipita en 10 volúmenes de metanol, se aspira a la trompa, se lava con metanol y después con éter y se seca en vacío. Se obtienen 621 mgrs. de hoparil α -naftilurea, $\alpha / D^{20} = + 38^{\circ}9$ ($c = 1\%$, agua). El producto muestra una actividad antilipémica de 98 unidades por mg., no siendo la actividad anticoagulante más que de 5 unidades por mg. La dosificación de las funciones aminas libres muestra que el producto no contiene más de 1,5 % de éstas, expresado en heparamina.

Este compuesto no está descrito en la bibliografía.

Aunque los ejemplos anteriores se han dado a título no limitativo, puede hacerse variar, sin apartarse por ello del marco de la invención, la naturaleza de los codisolventes utilizados para permitir la reacción, así como la de los disolventes en los que se precipita la hoparil urea formada. Así, por ejemplo, puede efectuarse la reacción en presencia de alcohol propílico normal, de butanol, etc., y hacer la precipitación final en etanol, acetona, dioxano, etc. Igualmente, en lugar de la sal de amonio cuaternaria utilizada para la purificación en el ejemplo I, puede utilizarse una de las otras sales de amonio cuaternarias mencionadas en la introducción y, desde luego, se puede reemplazar el carbonato sódico utilizado en el curso de la reacción por carbonato potásico, amónico o de litio o bien operar en ausencia de estos agentes alcalinos.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia el día 16 de Mayo de 1959, bajo el número PV.794851 se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de Propiedad Industrial.



258 108

N O T A

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

19. - Un procedimiento de preparación de compuestos de actividad antilipémica, de fórmula general:



10 en la cual R-NH designa el encadenamiento ácido glucurónico-glucosamina de la heparina y R' un radical alcoholo, arilo o aralcoholo, caracterizado porque se hace reaccionar un isocianato de alcoholo, arilo o aralcoholo sobre una solución acuosa de una sal alcalina de heparamina, se elimina el insoluble formado por filtración, centrifugación o decantación y se aisla la heparilurea sustituida, de fórmula general R-NH-CO-NH-R' por precipitación con un disolvente hidrosoluble, se le purifica, si es necesario, por redisolución y reprecipitación o por transformación en sal de amonio cuaternaria.

20 29. - Un procedimiento según el punto 1, caracterizado porque se opera en medio alcalino.

39. - Un procedimiento según se reivindica en los puntos 1 y 2, caracterizado porque la reacción del isocianato se efectúa en presencia de un tercer disolvente.

25 49. - Un procedimiento según el punto 2, caracterizado porque el agente alcalino utilizado es una base alcalina o su carbonato.

59. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque la sal de amonio cuaternaria utilizada para



258 108

14 M

la purificación de la heparil urea sustituida es la hianina 1622, la hianina 2389, el Cequartyl BE, el Arquad 20 y el zephirol.

5

6º. - Un procedimiento según los puntos anteriores, caracterizado porque se libera la heparilurea de su combinación insoluble en el agua con uno de los amonios cuaternarios mencionados en el punto 5 por recogida en butanol, extracción con la solución acuosa de la sal alcalina de un ácido alifático inferior y precipitación con un disolvente miscible con el agua.

10

7º. - Un procedimiento según los puntos 1 y 3, caracterizado porque el disolvente hidrosoluble utilizado es el metanol, el etanol, la acetona o el dioxano.

15

8º. - Un procedimiento de preparación de compuestos de actividad antilipémica.

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

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

Madrid, 14 MAY. 1960

P. A.