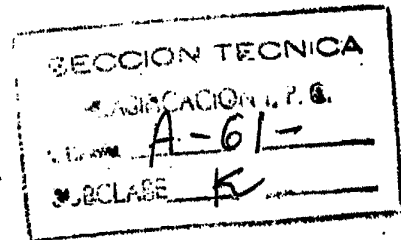


15 MAR.



365246



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española,  
domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por  
"NUEVO PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE DERIVADOS DE L-ARGI-  
NINA".

---

MEMORIA DESCRIPTIVA

Con el fin de obtener compuestos de l-arginina  
con interés terapéutico, se ha procedido a su salificación  
con el ácido acetilaspártico, potente energodonador y es-  
timulante del sistema nervioso, y con el ácido thióctico,  
5. factor enzimático y del desarrollo corporal.

El procedimiento de obtención se basa en que  
la l-arginina tiene dos grupos amino, y en que sólo uno  
está neutralizado por su propio grupo carboxilo, por lo  
cual el otro es susceptible de salificación con diversos  
10. ácidos. El ácido acetilaspártico tiene dos grupos carbo-



xilos, por lo que la reacción se efectúa con dos moles de arginina y uno de acetilaspártico. El ácido thióctico tiene un solo grupo carboxilo, y la reacción con la arginina se hace mol a mol.

5. La formación de las sales queda demostrada por las notables diferencias entre las propiedades de los productos obtenidos y las de los productos de partida. Su identificación se realiza por análisis centesimal, por la valoración de sus componentes (ácido acetilaspártico o ácido thióctico y arginina).
- 10.

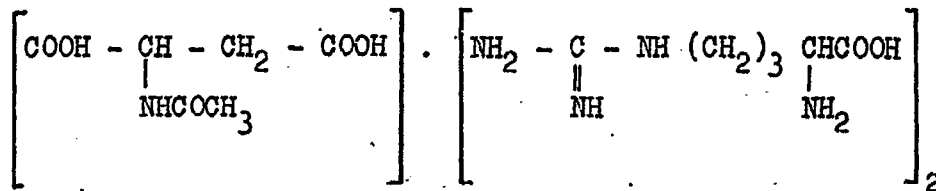
Se describen a continuación unos ejemplos que ilustran el método seguido:

E J E M P L O I.

15. En un matraz provisto de agitador, se ponen 174 g de l-arginina en suspensión en 175 cc de agua destilada; a continuación, y manteniendo una agitación enérgica, se añaden, en chorro fino, 87,5 g de ácido l-acetilaspártico en sólido. Se produce un ligero calentamiento y, al finalizar la adición del ácido l-acetilaspártico, se produce también la total solubilización. Se mantiene la agitación durante diez minutos a la temperatura de 40-50°C
20. y después se adicionan 300 cc de acetona. Se produce un precipitado que se filtra. Este precipitado se recristaliza en etanol - agua, se vuelve a disolver en agua y se liofiliza.
- 25.

Las características del producto son las siguientes:

Fórmula:



Propiedades:

Sólido blanco, higroscópico. Muy soluble en agua. Muy poco soluble en etanol, cloroformo y acetona. Su punto de fusión no es significativo. Poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20} = + 14,65$  (c, 4.0 en H<sub>2</sub>O)

5. Análisis:

Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>O<sub>9</sub>N<sub>9</sub> (523,57) C, 41.29; H, 7.12; N, 24.08. Hallado C, 41.01; H, 7.36; N, 23.95.

Contenido en acetilaspártico. Calculado: 33,46%. Hallado 33,21%. Contenido en arginina. Calculado: 66,54%. Hallado 66,42%.

10.

E J E M P L O II.

En un matraz provisto de agitador se ponen en suspensión en 300 cc de agua, 206 g de ácido dl-tióctico. Manteniendo una agitación enérgica, se añaden en chorro fino 174 g de l-arginina. Al acabar la adición se ha producido la total solubilización, obteniéndose una solución amarilla. Se prosigue la agitación durante diez minutos a temperatura ambiente y después se adicionan 500 cc de acetona, produciéndose un precipitado que se vuelve a disolver en agua y se liofiliza.

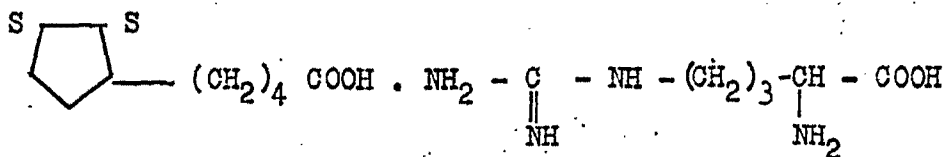
15.

20.

Las características del producto obtenido son las siguientes:



Fórmula:



Propiedades:

Sólido amarillo higroscópico. Muy soluble en agua. Muy poco soluble en etanol y acetona. Insoluble en éter de petróleo. Punto de fusión 110-120°C. Poder rotatorio  $[\alpha]_D^{20} = + 5,68$  (c,4.0 en H<sub>2</sub>O)

Análisis:

Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (380,54) C, 44.19; H,7.42; N,14,72; S,16.85. Hallado: C,43.89; H,7.53; N,14.52; S,16.61.

Contenido en ácido thióctico. Calculado: 54,22%. Hallado: 54,19%. Contenido en arginina. Calculado: 45,77%. Hallado: 45,68%.

Los ejemplos anteriores son puramente ilustrativos, y la protección que recaba la patente se extiende a las formas de obtención esencialmente equivalentes, tales como las que derivan de variar el orden de adición de los reactivos, las temperaturas y los disolventes de precipitación y cristalización.

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente paten-



te de invención :

5. 1. Nuevo procedimiento de obtención de derivados de l-arginina, caracterizado porque ésta es salificada por los ácidos acetil aspártico y thióctico, mediante reacción de la l-arginina con el respectivo ácido en medio acuoso y a temperaturas que pueden variar entre 10 y 50°C, aislándose los productos por precipitación con disolventes polares miscibles con agua y purificándose los productos por cristalización y liofilización.
10. 2. Nuevo procedimiento de obtención de derivados de l-arginina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dos moles de arginina son salificados con un mol del ácido acetil aspártico obteniendo el acetilaspártato de l-arginina.
15. 3. Nuevo procedimiento de obtención de derivados de l-arginina, de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el ácido acetil aspártico es el isómero -l- o el -dl-.
20. 4. Nuevo procedimiento de obtención de derivados de l-arginina, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque un mol de arginina es salificado, con un mol de ácido dl-thióctico, obteniéndose el dl-thioctato de l-arginina.
25. 5. Nuevo procedimiento de obtención de derivados de l-arginina.

Todo ello según queda escrito y reivindicado en

15 MAR

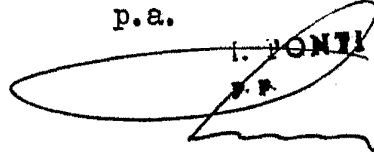


la presente memoria descriptiva que consta de seis hojas  
foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 15 de marzo de 1.969

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.

I. PONTI  
P.P.