

182785



P A T E N T E
D E
I N V E N C I Ó N 182785

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DEL ÁCIDO FÓLICO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anonyme, domiciliado en Basilea (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

El ácido fólico puede ser preparado por vía sintética, haciendo reaccionar la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina y el ácido p-aminobenzoil-1-glutámico con el aldehído 2,3-dibromo-propiónico (Science 103 (1948), pág. 667-669). Para obtener el ácido fólico es conocido también el método siguiente, que consiste en poner en reacción el aldehído 2,3-dibromo-propiónico y la piridina, hacer actuar el producto de reacción sobre la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina y el yoduro de potasio para producir el yoduro de N-[2-amino-6-hidroxi-8-pteridil)-metil]-piridinio, y calentar la base cuaternaria de piridinio correspondiente con el ácido p-aminobenzoil-1-glutámico.

Según el invento, se ha establecido que puede obtenerse el ácido fólico por vía fácil, haciendo reaccionar la 2-amino-6-hidroxi-8-(hidroximetil)-pteridina, (que es una substancia



182785

5. fácilmente obtenible por condensación de la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina con la dihidroxi-acetona en presencia de hidrazina), con cloruro de tionilo y condensando el producto de reacción con el ácido p-aminobenzoil-l-glutámico. Es recomendable efectuar la reacción en solución. A este efecto, puede ser ventajosamente utilizado el ácido fórmico.

10. La sustancia de partida, es decir, la 2-amino-6-hidroxi-8-(hidroximetil)-pteridina puede ser obtenida fácilmente por condensación de la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina con la dihidroxi-acetona, en presencia de hidrazina.

El ácido fólico es producido bajo forma bruta. La purificación puede ser efectuada según procedimientos conocidos en sí, por ejemplo, por transformación del ácido fólico en sus sales zincicas o baritadas.

15. El ácido fólico será utilizado como medicamento.

EJEMPLO.

20. Se mezclan 20,56 gramos de sulfato de 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina ($C_4H_7ON_5 \cdot H_2SO_4 \cdot H_2O$), 22 gramos de acetato de sodio cristalizado ($3 H_2O$) y 5 gramos de ácido acético glacial, con 100 cm^3 de agua, y se calienta todo a $90^\circ C$.

25. Después se añade, gota a gota, en 2 horas, simultáneamente y a idéntico ritmo, de una parte una solución de 10 gramos de dihidroxi-acetona en 40 cm^3 de agua, y de otra parte, una solución de 4 gramos de hidrato de hidrazina en 45 cm^3 de agua. Es recomendable reemplazar el aire contenido en el

30. recipiente por un gas inerte, tal como el dióxido de carbono o el azoe, para evitar que se oxide la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina. Cuando se ha terminado la agregación de las dos soluciones, se agita todavía durante 15 minutos a la temperatura indicada, se separa, por filtración en caliente,

182785



la 2-amino-6-hidroxi-8-(hidroximetil)-pteridina, que no es sinó poco soluble, y se cristaliza en 1000 partes de agua hirviendo.

5. Se mezcla 1,93 gramos de 2-amino-6-hidroxi-8-(hidroximetil)-pteridina finamente pulverizada con 20 cm³ de cloruro de tionilo. Para cebar la reacción, se calienta durante poco tiempo, en un baño a 80^o C. La 2-amino-6-hidroxi-8-(hidroximetil)-pteridina, repartida desde luego en la solución de manera homogénea, se conglera al cabo de 1-2 minutos. En este momento, el recipiente se coloca en un baño a 30^oC, y el cloruro de tionilo en exceso es eliminado todo lo más posible, por destilación en el vacío de la bomba hidráulica. El residuo seco es adicionado con una solución de 6 gramos de ácido p-amino-benzoil-1-glitémico en 40 cm³ de ácido fórmico, y todo ello
10. es agitado hasta la completa disolución. Se deja reposar la solución durante 12 horas, a la temperatura ambiente, añadiéndose después 120 cm³ de agua. Se precipita un sub-producto de color oscuro, el cual es eliminado por filtración (0,1 - 0,2 gramos). Lo filtrado es adicionado todavía con 160 cm³ de agua, lo que provoca la precipitación de una primera cantidad
15. de ácido fólico bruto. Se filtra, se lava con agua, alcohol y éter, después se seca el precipitado a 50^o C.
- 20.

- Lo filtrado de esta primera precipitación es concentrado a 30 cm³, en el vacío de la bomba hidráulica, después de haberlo diluido con 30 cm³ de agua, es adicionado con sosa cáustica a 40%, hasta que la solución no sea sinó débilmente ácida al papel congo. Una segunda fracción de ácido fólico bruto es precipitada. Se separa por filtración, se lava con agua, alcohol y éter, y se seca a 50^o C. El rendimiento total,
- 25.
30. incluida la primera fracción, es de 2,25 - 2,50 gramos de

182785



ácido fólico bruto, con una riqueza aproximada de un 60%, según la dosificación microbiológica con el streptococcus lactis R. Se aísla el ácido fólico de la manera conocida, pasando por la sal zincica difícilmente soluble y por la sal baritada fácilmente soluble.

5.

Como es natural, queda sobreentendido que la protección que se recaba para la invención, no queda limitada al ejemplo de ejecución práctica indicado en la descripción, pues la protección se extiende a todas aquellas formas equivalentes de ejecución basadas en la solución lograda por el invento.

10.

NOTA

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente N^o 20.796, depositada en SUIZA en fecha 10 de Marzo de 1947, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

15.

1^a.- Procedimiento de preparación de ácido fólico, caracterizado por el hecho de que se hace reaccionar la 2-amino-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-pteridina con el cloruro de tionilo, y que se condensa el producto de reacción con el ácido p-aminobenzoil-l-glutámico.

20.

2^a.- Procedimiento de preparación de ácido fólico, según la reivindicación 1^a, caracterizado por el hecho de que la condensación es efectuada en un disolvente, tal como el ácido fórmico.

25.

3^a.- Procedimiento de preparación de ácido fólico.

182785



Según se describe y reivindica en la presente memoria
descriptiva, que consta de cinco hojas, foliadas y escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Marzo de 1948.

F. HOFEMANN-LA ROCHE & Cie., Société Anonyme.

P.a. JAIME ISERN

D. D.