

228992

22899

2

JUN 1955

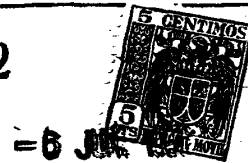


MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a  
la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a fa-  
vor de ISTITUTO SIEROTERAFICO ITALIANO S.p.A., de naciona-  
lidad italiana, residente en Via M.A.Severino 32, NAPOLES  
(Italia), por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES FOSFO-  
RICOS DE TIAMINA".

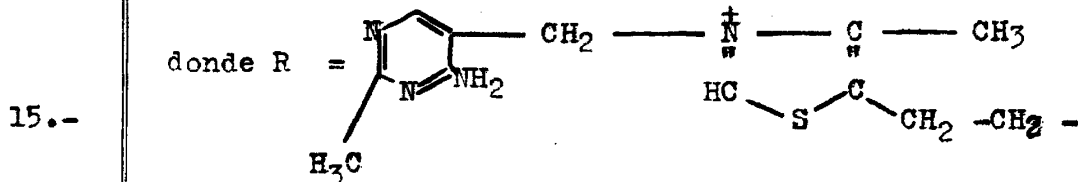
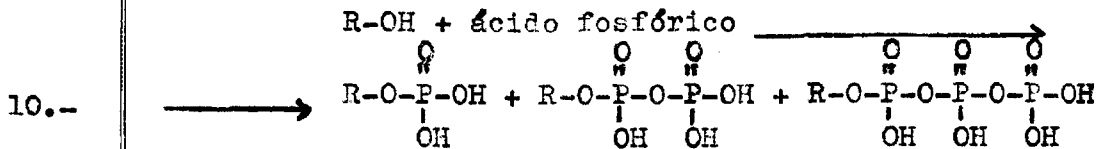
Prioridad: Solicitud de patente italiana nº 88/264, del 7  
de Junio de 1955.



= 6 JUN 1954

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar ésteres fosfóricos de tiamina y al producto del mismo.

5.- Según la invención, una mezcla de ésteres fosfóricos de tiamina [por tiamina se entiende: 3-(4-amino-2-metil-5-pirimidil-metil)-5-(2-hidroxi-etil)-4-metil-tiazol] obtenida según la ecuación:



20.- y liberada del exceso de ácidos minerales por paso de dicha mezcla sobre resinas intercambiadoras de iones básicas, es fraccionada dentro de una columna de resina intercambiadora de iones carboxílica.

Obteniéndose así:

25.- A - una solución de éster trifosfórico de tiamina  
B - una solución de éster pirofosfórico de tiamina  
C - una solución de éster monofosfórico de tiamina, concentrándose dichas soluciones repetidas veces.

La fracción concentrada C, al ser diluida con acetona y ácidos minerales, desprende la sal ácida mineral del éster ortofosfórico de tiamina.

30.- La fracción concentrada B, al ser acidulada con ácido clorhídrico y diluida con acetona, desprende el cloruro de éster pirofosfórico de tiamina.

EJEMPLO

35.- La mezcla de fosforación de 0,7 kg. de tiamina, enfriada a 0°C., se trata tres veces consecutivas con 25 kg. de acetona, decantándose cada vez la acetona; el residuo se disuelve en 6 litros de agua destilada. A esta solución se agrega la cantidad apropiada de resina intercambiadora de iones básica (por ejemplo, Amberlite IRA-400, Amberlite IRA-410, Dowex 1, Dowex 2, Lewatit MII, Permutit S,

- 3 228992

-6 JUN



- 40.- etc.) hasta obtener un valor pH comprendido entre 1,5 y 3,5. La resina se filtra y se lava con 6 litros de agua destilada; el producto filtrado, junto con las aguas de lavado, se vierte sobre una columna de fraccionamiento con una capacidad de 100-300 litros, llena de resina intercambiadora de iones carboxílica (por ejemplo, Amberlite IRC-50) en su forma ácida. A continuación, desde la cabeza de columna, se agrega una cantidad suficiente de agua destilada para permitir la recogida de las siguientes fracciones desde la base de la columna:
- 45.-
- 50.-
- 1 - 75 litros (son eliminados)
  - 2 - 150 " (fracción A)
  - 3 - 150 " (fracción B)
- Luego, desde la parte superior de la columna, se agrega una solución 0,1 N de ácido ortofosfórico, y desde la base de la columna se recogen las siguientes fracciones:
- 55.-
- 4 - 75 litros (son eliminados)
  - 5 - 150 " (fracción C)
- A continuación se lava la columna con agua destilada hasta que el líquido que sale de la base adquiera otra vez un valor pH comprendido entre 3,5 y 6. La columna se encuentra ahora dispuesta para la próxima operación.
- 60.-
- Las fracciones B y C se concentran bajo reducida presión, a una temperatura entre 20°C, y 60°C., a un volumen de 2 litros por cada fracción.
- 65.-
- A la fracción C se agregan 0,35 kg. de ácido clorhídrico concentrado y 220 l. de acetona. Después de reposar en un ambiente fresco, se filtra el precipitado, obteniéndose así 0,380 kg. de 3-(4-amino-2-metil-5-pirimidil-metil)-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol de cloruro de éster ortofosfórico (cloruro de éster ortofosfórico de tiamina) p.f. 197°C.-200°C.
- 70.-
- La fracción B, después de su concentración y adición de 0,120 kg. de ácido clorhídrico concentrado y 50 litros de acetona, se deja reposar en un ambiente fresco hasta su precipitación completa. Por filtración se recogen 0,110 kg. de 3-(4-amino-2-metil-5-pirimidil-metil)-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol de cloruro de éster pirofosfórico (cloruro de éster ortofosfórico de tiamina) p.f. 235°C.-240°C., mostrando un 100% de actividad co-carboxilasa.
- 75.-



80.- Si a las soluciones concentradas C y B se agregan, en lugar de ácido clorhídrico, otros ácidos minerales, se obtienen las sales correspondientes del ácido mineral utilizado, en lugar de los cloruros.

85.-

N O T A

En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las reivindicaciones siguientes:

90.- 1) Procedimiento para preparar ésteres fosfóricos de tiamina, caracterizado por tratarse la tiamina [3-(4-amino-2-metil-5-pirimidil-metil)-5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol] mediante una mezcla de ácidos fosfóricos, liberando la mezcla así obtenida del exceso de ácidos minerales por pasos sobre resinas intercambiadoras de iones básicas, fraccionamiento de la mezcla de ésteres liberada del exceso de ácidos minerales sobre una columna de resina intercambiadora de iones carboxílica, concentrándose repetidas veces las fracciones obtenidas y finalmente aislando los ésteres singulares, bien sea como bases libres, o como sales por tratamiento de dichas fracciones con ácidos minerales.

95.- 2) Procedimiento, según la reivindicación anterior, caracterizado por dilución de la fracción consistente en éster monofosfórico de tiamina con acetona y ácidos minerales, formando así la sal ácida mineral del éster ortofosfórico de tiamina.

100.- 3) Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tratarse la fracción consistente en éster pirofosfórico de tiamina con un ácido mineral y acetona, formando así la sal ácida mineral del éster pirofosfórico de tiamina.

105.- 4) Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, caracterizado por tratarse la mezcla de fosforación de tiamina, una vez enfriada, con acetona, disolviendo el residuo en agua destilada y agregando una resina intercambiadora de iones básica a esta solución, filtrando con agua destilada y vertiendo el producto de filtración junto con las aguas de lavado sobre una columna de fraccionamiento llena de resina intercambiadora de iones carboxílica ácida, y agregando después agua destilada desde la cabeza de

110.-

115.-



120.- la columna y recogiendo las fracciones de éster trifosfórico de tiamina y éster pirofosfórico de tiamina, respectivamente, agregando ácido ortofosfórico y recogiendo finalmente la fracción de éster monofosfórico de tiamina.

125.- 5) Procedimiento, según la Reivindicación 4), caracterizado por la concentración de las fracciones bajo reducida presión y a una temperatura comprendida entre 20°C. y 60°C., agregando luego ácido clorhídrico concentrado y acetona a la última fracción, y después de reposar en un ambiente fresco, finalmente filtrando el precipitado que consiste en cloruro de éster ortofosfórico de tiamina.

130.- 6) Procedimiento, según las reivindicaciones 4) y 5), caracterizado por dejarse en un ambiente fresco la segunda fracción hasta su completa precipitación, después de la concentración y adición de ácido clorhídrico concentrado y acetona, y recogiendo por una operación de filtrado el cloruro de éster pirofosfórico de tiamina.

135.- 7) Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES FOSFORICOS DE TIAMINA".

140.- Todo conforme queda descrito en la presente Memoria, que consta de cinco páginas escritas a máquina.

Madrid, a 6 de Junio de 1956

ALFONSO UNGRIA