

270253

P.- 21.619

F-1073 N



270253

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

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

formulada el 5 de Septiembre de 1961, con el Núm.270.253

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de TANABE SEIYAKU CO. LTD., entidad japonesa, establecida en 21, Doshomachi 3-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DISULFURO DE O-BENZOILTIAMINA"

=====

Este invento se refiere al disulfuro de O-benzoiltiamina que posee actividad de tipo vitamina B₁, y a su preparación.

Se sabe ya que las sales de adición de ácido de tiamina tienen muchos defectos, tal como olor desagradable, baja estabilidad, solubilidad en agua o absorción limitada por ingestión oral, etc.

También se sabe que algunas personas tienen en su intestino tiaminasa, enzima que destruye la tiamina. Por consiguiente, en tales personas no pueden observarse efectos

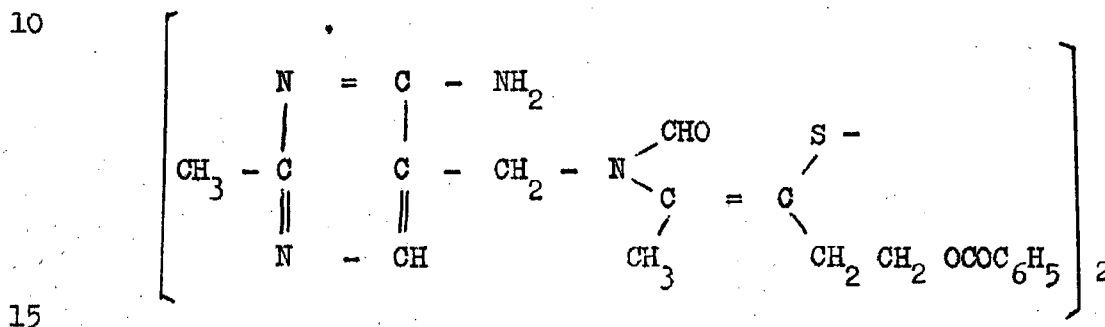
270253



de ninguna clase por administración oral de sales de adición de ácido de tiamina.

De acuerdo con este invento, hemos encontrado que el disulfuro de O-benzoiltiamina está exento de los inconvenientes arriba mencionados de las sales de adición de ácido de tiamina, especialmente el hidrocóloruro. El disulfuro de O-benzoiltiamina de este invento se presenta como cristales incoloros e inodoros de punto de fusión 146° a 147° C.

Su fórmula estructural es como sigue:



Se ha encontrado que el disulfuro de O-benzoiltiamina es escasamente soluble en agua. A continuación se indican las solubilidades en agua destilada a varias temperaturas.

20 Tabla I

20	<u>Temperatura (° C.)</u>	<u>Solubilidades (%) en peso/volumen</u>
	20	0.0060
	30	0.0082
25	40	0.0097
	50	0.0110

Pero las solubilidades pueden incrementarse considerablemente hasta más del 50% mediante adición de una cantidad equimolar de un ácido (pH 3,0-3,2).

30 Se sabe ya que las sales de adición de ácido de tiamina,

270253



tal como el hidrocioruro, son generalmente inestables en medio alcalino.

Sin embargo, se ha encontrado que el disulfuro de O-benzoiltiamina es considerablemente estable incluso en medio alcalino. Las Tablas II y III que se dan a continuación ilustran el índice residual (%) del hidrocioruro de tiamina (B_1 HCl) y del disulfuro de O-Benzoiltiamina (BTDS) en medio alcalino, en pruebas de envejecimiento aceleradas.

Tabla II

Indice residual (%) en soluciones acuosas (2 mg./ cc.) a 100°C.

pH	<u>Después de 30 minutos</u>		<u>Después de 60 minutos</u>		<u>Después de 120 minutos</u>	
	BTDS (%)	B_1 HCl (%)	BTDS (%)	B_1 HCl (%)	BTDS (%)	B_1 HCl (%)
5.0	96.5	96.5	96.5	96.0	94.5	94.5
6.0	97.0	94.5	96.0	86.5	84.5	83.5
7.0	91.5	67.0	78.0	45.5	51.0	20.0
8.0	83.5	60.0	65.0	37.5	49.0	10.0
9.0	56.0	9.0	26.5	4.5	15.0	2.0

pH 5,0-7,0 : solución tamponada de MacIlvain

pH 8,0-9,0 : solución tamponada de Clark-Lubus.

Tabla III

Indice residual (%) en polvo de carbonato cálcico (200 mg./gr.)

Humedad relativa 82% a temperatura ambiente.

270253



Sustancia	Días		
	Después de 5 días	Después de 25 días	Después de 40 días
B ₁ HCl	59	12	5
B T D S	100	94	94

Se ha encontrado que el disulfuro de O-benzoiltiamina resiste contra la degradación enzimática con tiaminasa con más fuerza que el hidrocloruro de tiamina en el ensayo tal como se describe más adelante.

La mezcla de 1 ml. de solución sustrato que contiene 20 % de B₁ HCl o 22,8 % de BTDS (equivalente a 20 % de B₁ HCl), 1 ml. de solución tamponada y 3 ml. de la solución enzimática preparada a partir del medio de cultivo de *Bacillus thiaminolyticus* (M.M.) o *Bacillus aneurinolyticus* (K.A.), se incubó durante 1 hora a 37°C, y se determinó la velocidad de degradación de las sustancias por el método del tiocromo.

Los resultados fueron como sigue.

Tabla IV

Velocidad de degradación (%)

Sustancia	Bacillus M.M. Después de 5 días		Bacillus K.A., Después de 3 días	
	x 5 (&)	x 10 (&)	x 30 (&)	x 60 (&)
B ₁ HCl	89.8	46.8	81.4	61.3
B T D S	15.0	4.7	2.7	2.0

(&) Dilución de la solución enzimática.

Se ha encontrado también que el compuesto de este invento posee actividad de tipo vitamina B₁ en ensayos tanto en per-

270253



sonas como en animales. Además, cuando se administra oralmente el compuesto de este invento, puede verse que el nivel sanguíneo de vitamina B₁ total alcanza el máximo más rápidamente, proporcionando mayor duración, en comparación con hidroclo-
5 cloruro de tiamina y se excreta mayor cantidad de vitamina B₁ libre en la orina, en comparación con hidroclo-
1 ruro de tiamina. Esto significa mejor absorbibilidad del compuesto por los intestinos que la del hidroclo-
2 ruro de tiamina.

De los hechos anteriores, se desprende que el disulfuro de O-benzoiltiamina de nuestro invento es de uso más con-
10 veniente que el hidroclo-
1 ruro de tiamina para el tratamiento de síntomas de deficiencia de vitamina B₁. También es útil como agente de reforzamiento adecuado para uso en los casos en que se desea un agente reforzador de baja solubilidad
15 acuosa, por ejemplo, en el enriquecimiento de cereales sometidos a aclarado antes de ser cocidos.

El presente invento comprende también procedimientos para preparar el disulfuro de O-benzoiltiamina. Puede prepararse el disulfuro de O-benzoiltiamina haciendo reaccionar di-
20 sulfuro de tiamina con un agente acilante derivado de ácido benzóico, tal como cloruro, bromuro o anhídrido, en presencia de un aceptor de ácido, tal como hidróxido sódico, carbonato sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico o piridina.

Como material de partida, puede usarse también la mez-
25 cla de oxidación de tiamina en solución alcalina en la que se forma el disulfuro de tiamina. Alternativamente, el disulfuro de O-benzoiltiamina puede prepararse también tratando O-benzoil-
30 tiamina con un oxidante, tal como yodo, peróxido de hidrógeno o ferricianuro potásico, mientras se mantiene el pH de la mezcla de reacción del lado alcalino.

270253



Se ha encontrado que la reacción transcurre del modo más satisfactorio a un pH dentro de los límites de 10,0 a 12,0 en un medio acuoso.

El invento se ilustra además por los siguientes ejemplos, pero sin limitarle a ellos.

EJEMPLO I

Se hizo gotear 10 ml. de cloruro de benzilo sobre una suspensión agitada de 20 gr. de disulfuro de tiamina en 20 ml. de piridina absoluta a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas más a temperatura ambiente y se dejó en reposo durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida para separar la piridina, y después de añadir pequeñas cantidades de solución acuosa de hidróxido sódico al 20%, el residuo se extrajo con cloroformo. El extracto se lavó con pequeñas cantidades de solución acuosa de bicarbonato sódico y agua sucesivamente y se secó con sulfato sódico. Luego se eliminó el cloroformo por evaporación y se añadieron 20 ml. de benceno sobre el residuo con lo cual cristalizó el disulfuro de O-benzoiltiamina.

Rendimiento, 20 gr., prismas incoloros que funden a 146-147°C., después de recrystalizar en etanol de 99%.

Análisis: Calculado para $C_{38}H_{42}O_6N_8S_2$. C: 59,21; H:5,49; N:14,54

Encontrado: C: 59,39; H:5,79; N:14,31

Di-hidrocloruro: Prismas incoloros que funden a 180-181°C. (desc.)

Análisis: Calculado para $C_{38}H_{42}O_6N_8S_2 \cdot 2 HCl \cdot 2H_2O$:

C: 51,88; H:5,50; N: 12,74

Encontrado: C: 52,02; H:5,57; N: 12,74

30



270253

EJEMPLO 2

Se suspendieron 20 gr. de disulfuro de tiamina en 200 ml. de agua y se añadieron 3,5 gr. de ácido clorhídrico concentrado sobre la suspensión para disolver las partículas. La mezcla se alcalinizó con hidróxido sódico. Se dejaron gotear 10 ml. de cloruro de benzoilo sobre la mezcla, agitando, sobre un baño de hielo. Durante este tiempo, el pH de la mezcla se mantuvo alcalino con solución acuosa de hidróxido sódico, al 20%. La mezcla se agitó durante un periodo adicional de 3 horas a temperatura ambiente. Después de ajustar a pH 7, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se trató como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 18 gr. de disulfuro de O-benzoiltiamina.

EJEMPLO 3

Se siguió el procedimiento descrito en el ejemplo 1, a excepción de que se usaron 20 gr. de anhídrido benzóico en lugar de cloruro de benzoilo. Se obtuvieron 16 gr. de disulfuro de O-benzoiltiamina.

EJEMPLO 4

Se dejaron gotear 24 gr. de hidróxido sódico disueltos en 140 ml. de agua sobre una solución agitada que contenía 70 gr. de hidrocloreuro de tiamina y 100 ml. de agua sobre un baño de hielo. Se añadió sobre la mezcla una solución de 25 gr. de yodo y 35 gr. de yoduro potásico en 200 ml. de agua, con lo cual se preparó disulfuro de tiamina en la mezcla de reacción. Luego se dejaron gotear 40 ml. de cloruro de benzoilo sobre la mezcla a temperatura ambiente, agitando. Durante este periodo, se mantuvo el pH alcalino con hidróxido sódico. Después de de-

270253



jar en reposo durante la noche, se extrajo la mezcla de reacción con cloroformo y el extracto se trató como se ha descrito en el Ejemplo 1. Se obtuvieron 50 gr. de disulfuro de O-benzoiltiamina.

5 EJEMPLO 5

Se neutralizaron 4,5 gr. de O-benzoiltiamina disueltos en 460 ml. de agua, con 7,5 ml. de hidróxido sódico 4 N sobre un baño de hielo. Se dejó gotear sobre la solución una solución que contenía 1,3 gr. de yodo, 4 gr. de yoduro sódico y 100 ml. de agua a la misma temperatura con agitación. A medida que transcurre la reacción, va apareciendo un precipitado blanco. La mezcla se agitó durante 10 minutos más, y el precipitado se extrajo con acetato de etilo.

15 Después de haber lavado el extracto con agua y haberle secado, se evaporó el acetato de etilo a presión reducida y se añadieron 30 ml. de benceno al residuo, con lo cual se separó cristalizado el disulfuro de O-benzoiltiamina. Rendimiento 2,9 gr., 75,3% del teórico.

20 EJEMPLO 6

Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 5, a excepción de que se usaron 0,85 gr. de peróxido de hidrógeno al 30% y 40 ml. de agua, en lugar de la solución de yodo-yoduro sódico, y el pH de la mezcla se mantuvo por debajo de 12 con ácido acético durante la reacción. Se obtuvieron 2,8 gr. de disulfuro de O-benzoiltiamina. Del mismo modo puede usarse ferricianuro potásico como agente oxidante, en lugar de yodo o de peróxido de hidrógeno.

30 Esta solicitud que corresponde a la presentada en el

270253



Japón el 5 de Octubre de 1960, bajo el Núm. 40863/60 y 28 de Diciembre de 1960, bajo el Núm. 51.333/60, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

- 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 en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un procedimiento para preparar disulfuro de O-benzoiltiamina, que comprende tratar disulfuro de triamina con un agente acilante elegido del grupo consistente en haluro de benzoilo y anhídrido benzóico en presencia de un aceptor de ácido.

2º.- Un procedimiento para preparar disulfuro de O-benzoiltiamina, que comprende tratar O-benzoil-tiamina con un agente oxidante en un medio acuoso, mientras se mantiene el pH del medio en una gama alcalina.

3º.- Un procedimiento para preparar disulfuro de O-benzoiltiamina, que comprende tratar O-benzoiltiamina con un agente oxidante elegido del grupo consistente en yodo, ferricianuro potásico y peróxido de hidrógeno en un medio acuoso a un pH dentro de la gama de 10 a 12.

4º.- Un procedimiento para preparar disulfuro de O-benzoil-tiamina.

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

270253



Esta Memoria consta de diez hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 26 OCT. 1961

P.A.

ALBERTO DE LA ROSA

[Handwritten signature]

~~AVS~~