

282664
21 JUN 1963

Rehecha I



282664

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

P A T E N T E D E I N T R O D U C C I O N

formulada el 21 de Noviembre de 1962, con el n.º. 282.664

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

a nombre de FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD., entidad japonesa, establecida en n.º 3,4-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DISULFUROS DE DERIVADOS DE ACIDO OCTANOICO CON VITAMINA B₁ O SUS COMPUESTOS O-SUSTITUIDOS, O LAS SALES POR ADICION DE ACIDO NO TOXICAS DE LOS MISMOS"

Este invento se refiere a nuevos y útiles productos medicinales. Más particularmente, este invento se refiere a disulfuros de derivados de ácido octanoico con vitamina B₁ o sus compuestos O-sustituídos, o las sales por adición de ácido no tóxicas de los mismos, y a procedimientos para la preparación de estos compuestos.

Los disulfuros de este invento tienen una de las

282664



tracto intestinal, sin descomposición por aneurinasa, enzima que descompone la vitamina B₁, y en cantidad incrementada proporcionalmente a las dosis ingeridas. Son trasladados, con una gran afinidad para los tejidos, a los corpúsculos sanguíneos, así como también a los diversos órganos internos, y retenidos en el cuerpo vivo a concentraciones elevadas durante un tiempo prolongado. Además, se convierten con bastante facilidad en cocarboxilasa, en el cuerpo.

10 Por otra parte, los componentes ácido tióctico de estos compuestos inventados muestran también mejor absorción que el ácido tióctico o su derivado como tal.

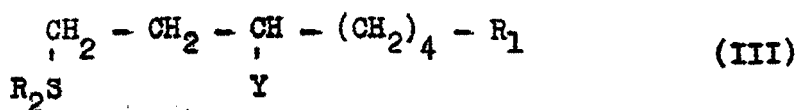
15 Los compuestos de este invento son, en general, de toxicidad extraordinariamente baja y apenas tienen efectos secundarios.

20 El ácido tióctico y la vitamina B₁ se usan corrientemente en combinación, pero no puede esperarse que estos dos componentes puedan ser eficaces en una solución mixta para inyección, a causa de que el ácido tióctico únicamente es estable en un medio alcalino y la vitamina B₁ en un medio ácido. El presente invento, que reúne ambos componentes químicamente, permite administrar los dos agentes activos en una forma inyectable. Por lo tanto, los compuestos del invento constituyen una preparación de elección y de uso conveniente.

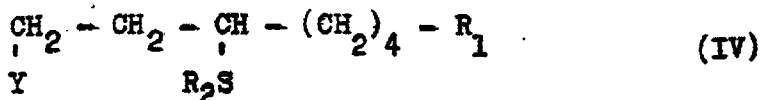
25 El procedimiento de este invento comprende hacer reaccionar un ácido 8- o 6- aciltio-octanoico o un derivado funcional del mismo que tenga un radical sulfurado activo en la posición 6- u 8- , que tiene cualquiera de las fórmulas generales:

30

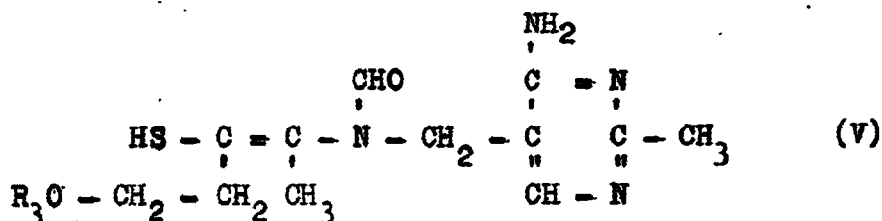
282694



ó



donde Y es un radical sulfurado activo, y R_1 y R_2 tienen la misma significación indicada arriba, con la forma tior de la vitamina B_1 o un O-derivado de la misma que tiene la fórmula general:



donde R_3 tiene la misma significación descrita arriba, y, si se desea, tratar el disulfuro resultante (I) o (II) con un ácido para producir su sal por adición de ácido no tóxica.

Los radicales sulfurados activos de este invento incluyen todos los radicales conocidos de modo general en la técnica que forman un enlace disulfuro, por reacción con el radical mercapto en la forma tior de vitamina B_1 o un derivado de la misma, tal como un radical tio-sulfometálico alcalino ($-\text{S}_2\text{O}_3\text{Me}$; Me=metal alcalino), tio-sulfoamónico ($-\text{S}_2\text{O}_3\text{NH}_4$), tio-tiociano ($-\text{S}-\text{SCN}$), tiociano ($-\text{SCN}$), un halogenotio ($-\text{SX}$; X=halógeno), un radical sulfoniltio alifático o aromático ($-\text{S}-\text{SO}_2\text{R}$; R=radical orgánico), un radical sulfoniltio ($-\text{S}-\text{SO}-$), mercapto, etc.

Algunos ejemplos del radical sulfoniltio orgánico

282664



son metanosulfoniltio, etanosulfoniltio, bencenosulfoniltio, toluenosulfoniltio, etc.

5 Los radicales capaces de producir radical carboxilo por hidrólisis incluyen ésteres y amidas de ácido carboxílico.

10 Los derivados de ácido octanoico que tienen un radical sulfurado activo, (III) o (IV), se preparan fácilmente por métodos usuales: p. ej., puede obtenerse un derivado de ácido 8- o 6- aciltio-octanoico que tenga un tiosulforadical de metal alcalino en la posición 6 o en la 8, por reacción de un derivado de ácido 6- u 8- halógeno (preferiblemente yodo)-8- o 6- aciltio-octanoico, con un tiosulfato de metal alcalino en una solución acuosa, calentando, y puede obtenerse también un derivado de ácido octanoico que tenga un radical sulfoniltio orgánico en la posición 6 o en la 8, por reacción de un derivado de ácido octanoico que tenga un radical halógeno en la posición 6 o en la 8, con un tio-sulfonato orgánico de metal alcalino o un equivalente del mismo.

20 La solución del derivado de ácido octanoico (III) o (IV) así obtenida puede utilizarse directamente en el procedimiento de este invento sin necesidad de aislarlo.

25 En una solución de vitamina B₁ o un O-derivado de la misma, la forma amonio y la forma tiol están en equilibrio, y este equilibrio puede cambiar según sea el pH; la forma tiol aumenta en una solución alcalina, y la forma amonio, en una solución ácida. Por tanto, es preferible efectuar la reacción en solución neutra o alcalina.

30 En la reacción, puede usarse cualquier disolvente, tal como agua, un disolvente orgánico acuoso, un alcohol



graso bajo, un éter graso bajo, etc., de acuerdo con la solubilidad de las materias primas que se emplean en este invento.

5 La reacción transcurre con suficiente velocidad a temperatura ambiente, pero puede realizarse igualmente con la ayuda del calor, y ordinariamente se termina en poco tiempo.

10 Si un radical sulfurado activo del compuesto (III) o (IV) es mercapto, se prefiere efectuar la reacción en presencia de un oxidante, por ejemplo, yodo.

Como, por regla general, es difícilmente soluble en agua, conviene aislar el compuesto disulfuro obtenido por extracción con un disolvente orgánico, por ejemplo, éter, acetato de etilo, benceno, etc.

15 El disulfuro, en forma de base libre, así obtenido, puede convertirse fácilmente en su sal por adición de ácido no tóxica de acuerdo con los métodos conocidos en esta técnica. Algunos de los ejemplos preferibles de ácidos usados son un ácido hidrohlogenado, un ácido sulfónico aromático o alifático, etc.

20 Los ejemplos siguientes ilustran el presente invento pero sin limitarlo a los mismos.

Ejemplo 1

25 Se disuelven 15,0 gr. de 6-bromo-8-acetiltio-octanoato de metilo en 100 cc. de etanol, y se añade sobre la solución una solución de 15,0 gr. de tiosulfato sódico ($5H_2O$) en 35 cc. de agua, calentando la mezcla a reflujo durante 6 horas. Se elimina el etanol a presión reducida, 30 y la porción insoluble que queda se retira por extracción

282264



con éter para obtener una solución acuosa de 1-acetiltio-7-metoxi-carbonil-heptano-3-tiosulfato sódico.

5 Sobre una solución de 8,5 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁ en 50 cc. de agua, ajustando el pH a 11, aproximadamente, con sosa cáustica, se añade la mencionada solución acuosa a temperatura ambiente produciéndose inmediatamente un aceite. Este aceite se extrae con acetato de etilo y el extracto se agita con ácido clorhídrico diluido, y la solución acuosa separada se neutraliza con 10 carbonato potásico, extrayendo de nuevo el precipitado obtenido con acetato de etilo.

15 El extracto se lava con agua y se seca, y se elimina el disolvente. El residuo se disuelve en etanol absoluto y se hace pasar por la solución una corriente de gas cloruro de hidrógeno seco. Después de añadir éter, se deja la solución en reposo, con lo cual se originan cristales de hidrocioruro de 1-acetiltio-7-metoxicarbonil-heptano-3- [2-N-(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metilformamino-1-(2-hidroxietil)propenil] disulfuro, que se recristaliza 20 de una mezcla de etanol absoluto y éter, obteniéndose agujas incoloras de punto de fusión 146-149°C.

La reacción del tioromo da negativa pero, por adición de cisteína, la reacción da positiva.

25 U.V. = $\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}}$ 234 m μ

I.R. = 3280, 1735, 1690, 1650, cm⁻¹

Análisis: calculado para C₂₃H₃₇O₅N₄S₃Cl
C, 47,53; H, 6,42; N, 9,64; S, 16,55; Cl, 6,10.

Encontrado: C, 47,52; H, 6,69; N, 9,51; S, 16,21; Cl, 6,35



282664

Ejemplo 2.

Se disuelven 7,6 gr. de hidróxido potásico en 160 cc. de etanol. Sobre una mitad de la solución se hace pasar sulfuros de hidrógeno saturado y sobre la solución ob-

5 tenida se añade la mitad restante de la solución. Se agrega una solución de 10,8 gr. de cloruro de p-toluenosulfo-

10 nilo en 180 cc. de etanol, gota a gota, sobre la solución anterior, enfriando, y se añaden sobre la solución 10,0 gr. más de 6-bromo-8-acetiltio-octanoato de metilo. La mez-

cla se agita calentando durante hora y media. Después de que se ha enfriado la solución, se separa por filtración el precipitado producido y se elimina el etanol. El resi-

15 duo se extrae con éter, el extracto se lava con agua, y el éter se elimina, obteniéndose 1-acetiltio-7-metoxicarbo-

nil-heptano-3-p-tolueno-tiosulfonato, que se disuelve en 100 cc. de etanol.

Sobre una solución de 5 gr. de hidrocioruro de vi-

20 tamina B₁ en 50 cc. de agua, se añade, a temperatura ambien-

te, la solución así preparada, manteniéndola alcalina con sosa cáustica, y la solución se deja en reposo durante 2 horas. El etanol se elimina a presión reducida y el acei-

te producido se extrae con acetato de etilo. El extracto se trata según el método del Ejemplo 1 para obtener el pro-

25 ducto, p.f. 142-145°C., que no acusa depresión del punto de fusión al mezclar con el producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 3.

Una solución de 15,0 gr. de 6-cloro-8-acetiltio-oc-

30 tanoato de metilo en 120 cc. de etanol se añade sobre una solución de 18,0 gr. de tiosulfato sódico (5 H₂O) en 50 cc.

2826F4



de agua, y la mezcla de caliente a reflujo durante 20 ho-
ras. El etanol se elimina a presión reducida y el precipi-
tado producido se separa por extracción con éter, obte-
niéndose una solución acuosa de 1-acetiltio-7-metoxicarbo-
nilheptano-3-tiosulfato sódico.

5 Sobre una solución de 6,4 gr. de hidrocioruro de
vitamina B₁ en 30 cc. de agua, ajustando el pH a 11, apro-
ximadamente, con solución de sosa cáustica, se añade la
solución preparada como se ha dicho arriba, a temperatura
10 ambiente, para precipitar aceite inmediatamente, que se
extrae con acetato de etilo. El extracto se trata de acuer-
do con el método del Ejemplo 1 para obtener el producto,
de p.f. 144-147°C., que no acusa depresión del punto de
fusión en mezcla con el producto del Ejemplo 1.

15 Ejemplo 4

Sobre una solución de 42,1 gr. de yoduro sódico
en 450 cc. de acetona se añaden 15,0 gr. de 6-cloro-8-ace-
tiltio-octanoato de metilo y la solución se calienta a
20 reflujo durante unas cincuenta horas. Se elimina la aceto-
na, se añade agua, y se extrae la solución con benceno.
El extracto se lava con una solución acuosa de bisulfito
sódico y se seca. El disolvente se elimina produciendo
15,8 gr. de 6-yodo-8-acetiltio-octanoato de metilo. Sobre
25 la solución de este compuesto en 120 cc. de etanol se aña-
de una solución de 15,3 gr. de tiosulfato sódico (5H₂O)
en 45 cc. de agua y la mezcla se mantiene a reflujo duran-
te seis horas. Se elimina el etanol a presión reducida y
el precipitado se separa por extracción con éter, obte-
niéndose una solución acuosa de 1-acetil-tio-7-metoxicar-

282664



bonilheptano-3-tiosulfato sódico.

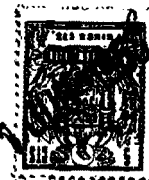
5 Sobre una solución de 9,3 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁ en 50 cc. de agua, ajustando el pH a 11, aproximadamente, con sosa cáustica, se añade la solución preparada como se ha indicado arriba, a temperatura ambiente, para precipitar aceite inmediatamente, que se extrae con acetato de etilo. El extracto se trata de acuerdo con el método del Ejemplo 1, obteniéndose el producto, de p.f. 145-148°C., que no acusa depresión en el punto de fusión mezclado con el producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 5

15 Sobre una solución de 15,0 gr. de 6-acetiltio-8-cloro-octanoato de metilo en 100 cc. de etanol se añade una solución de 15,0 gr. de tiosulfato sódico (5H₂O) en 35 cc. de agua y la mezcla se calienta a reflujo 9 horas. La mezcla se trata como en el Ejemplo 1, obteniéndose una solución acuosa de 3-acetiltio-7-metoxicarbonilheptano-1-tiosulfato sódico.

20 Sobre una solución de 8,5 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁ en 50 cc. de agua, ajustando el pH a 11, aproximadamente, con sosa cáustica, se añade la solución preparada como se ha dicho arriba, a temperatura ambiente, precipitando aceite inmediatamente, que se extrae con acetato de etilo. El extracto se trata como en el Ejemplo 1 produciendo hidrocioruro de 3-acetiltio-7-metoxicarbonilheptano-1- $\left[\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 2-N-(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metilformamino-1-(2-hidroxietyl)propenil $\left[\begin{array}{l} \diagdown \\ \diagup \end{array} \right]$ disulfuro, que se recristaliza de una mezcla de etanol absoluto y éter para obtener agujas, de p.f. 134-135°C.

2826E4



Este producto da negativa la reacción de tiocromo, pero por adición de cisteína, la reacción cambia a positiva.

Análisis: Calculado para $C_{23}H_{37}O_5 N_4 S_3 Cl$:

5 C, 47,53; H, 6,42; N, 9,64; S, 16,55; Cl 6,10

Encontrado: C, 47,78; H, 6,69; N, 9,40; S, 16,14; Cl, 6,53

Ejemplo 6

10 Se disuelven 53,0 gr. de yoduro sódico en 600 cc. de acetona y, sobre la solución, se añaden 47,0 gr. de 8-cloro-6-acetiltio-octanoato de metilo, tratándose la solución como en el Ejemplo 4 para producir 59,3 gr. de 8-yo-
15 do-6-acetiltio-octanoato de metilo. Se disuelven 50,0 gr. del compuesto en 400 cc. de etanol y sobre la solución se añade una solución de 50,0 gr. de tiosulfato sódico ($5H_2O$) en 100 cc. de agua. La mezcla se calienta a reflujo durante tres horas y luego se trata como en el Ejemplo 4, obteniéndose una solución acuosa de 3-acetiltio-7-metoxicarbonylheptano-1-tiosulfato sódico.

20 Sobre una solución de 44,0 gr. de hidrocloreuro de vitamina B_1 en 140 cc. de agua se añade lentamente, enfriando, una solución de 15,7 gr. de sosa cáustica en 60 cc. de agua y la mezcla se deja en reposo durante unos treinta minutos. La solución obtenida se agrega gota a gota sobre la mencionada solución acuosa para precipitar
25 aceite inmediatamente.

30 Se extrae éste con acetato de etilo y el extracto se agita con ácido clorhídrico diluido. La solución acuosa obtenida se neutraliza con carbonato sódico y el precipitado se extrae nuevamente con acetato de etilo. El ex-

282664



tracto se lava con agua y se seca, y el disolvente se elimina, obteniéndose, aproximadamente, 55,0 gr. de 3-acetiltio-7-metoxicarbonilheptano-1-[2-N-(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metilformamino-1-(2-hidroxietil)propenil] disulfuro bruto, una parte del cual se recrystaliza de una mezcla de etanol y éter para producir cristales de p. de f. 106-109°C.

U.V.: λ $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH de 95\%} \\ \text{max} \end{matrix}$ 234 m μ (ϵ 16200), 277-8 m μ (ϵ 5820).

10 Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{S}_3\text{N}_4$:

C, 59,71; H, 6,66; N, 10,29; S, 17,66

Encontrado: C, 50,71; H, 6,76; N, 10,26; S, 17,22

Otra parte del producto bruto mencionado arriba se disuelve en etanol. Después de introducir gas cloruro de hidrógeno seco en la solución, se añade éter, y la solución se deja en reposo para obtener el hidrocloruro de dicho producto. Este hidrocloruro se recrystaliza de una mezcla de etanol absoluto y éter hasta dar punto de fusión 134,5-135°C. Tanto la base libre como la sal obtenidas en el procedimiento anterior dan negativa la reacción de tiocromo, pero, al añadir cisteína, cambia a positiva.

U.V.: λ $\begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH de 95\%} \\ \text{max} \end{matrix}$ 234 m μ (ϵ 16900)

25 Análisis: Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{S}_3\text{N}_4\text{Cl}$:

C, 47,53; H, 6,42; N, 9,64; S, 16,55; Cl, 6,10.

Encontrado: C, 47,44; H, 6,38; N, 9,37; S, 16,30; Cl, 6,42.

Ejemplo 7

30 Sobre una solución de 6,0 gr. de 8-acetiltio-6-tiociano-octanoate de metilo en 150 cc. de etanol se añe

282664



5 de una solución de 7,0 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁ en 60 cc. de agua. Se dejan caer gota a gota sobre la solución 25 cc. de solución de sosa cáustica al 10%, a un pH no mayor de 12 y a temperatura por debajo de la ambiente. Después de tratar durante dos horas a temperatura ambiente y durante una hora a 40-50°C., se neutraliza la mezcla con ácido mineral diluido a pH 7,4. Se elimina el etanol y el residuo se extrae con acetato de etilo. El extracto se agita con ácido clorhídrico diluido y se trata como en el Ejemplo 1 para obtener el mismo compuesto que con el Ejemplo 1 de punto de fusión 139-143°C.

Ejemplo 8

15 Sobre una suspensión de 8,8 gr. de 8-acetiltio-6-mercaptocetanoato de metilo, 13 cc. de solución de sosa cáustica al 10% y 80 cc. de agua, se añade una solución de 11,2 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁, 36 cc. de solución de sosa cáustica al 10% y 400 cc. de agua. Se deja caer gota a gota solución de yoduro potásico -yodo al 10%, agitando, sobre la solución, hasta que la solución queda con color permanente por acción de la misma.

20 La solución se extrae con acetato de etilo y el extracto se lava con solución acuosa de bisulfito sódico, y con agua, se agita con ácido clorhídrico diluido y se trata como en el Ejemplo 1, produciendo el mismo compuesto que con el Ejemplo 1 de p.f. 141-145°C.

Ejemplo 9

30 Sobre una solución de 16,7 gr. de 6.6'-ditiobis(8-acetiltio-octanoato) de dimetilo en 40 cc. de ácido

282664



acético glacial, se añaden, enfriando, 4,5 gr. de solución de peróxido de hidrógeno al 30%, y, después de enfriar durante una hora, se deja la solución en reposo durante la noche. Después de añadir agua fría, se neutraliza la solución con carbonato sódico para aislar aceite, que se extrae con cloroformo. El extracto se lava con agua y se seca, eliminando el cloroformo para obtener 15,0 gr. de 3,3'-tiosulfinilbis(1-acetiltio-7-metoxicarbonilheptano) bruto.

10 Sobre 9,0 gr. de este compuesto en 100 cc. de etanol se añade una solución de 5,6 gr. de hidrocloreuro de vitamina B₁ en 30 cc. de agua. Se deja caer gota a gota solución de sosa cáustica al 10% sobre la solución, ajustando el pH a 8,4 constantemente, y luego se deja la mezcla en reposo durante la noche. Después de eliminar el etanol y añadir agua, se extrae la mezcla con acetato de etilo. El extracto se agita con ácido clorhídrico diluido y luego se trata como en el Ejemplo 1 obteniéndose el mismo compuesto que con el Ejemplo 1 de p.f. 142-146°C.

20 Ejemplo 10

25 Se oxidan 12,0 gr. de 8,8-ditiobis(6-acetiltio-octanoato) de dimetilo con 3,1 gr. de solución de peróxido de hidrógeno al 30% en ácido acético glacial como en el Ejemplo 9, para obtener 11,5 gr. de 1,1'-tiosulfinilbis(3-acetiltio-7-metoxicarbonilheptano)bruto.

Sobre 11,5 gr. de este producto en 200 cc. de etanol al 50% se añade una solución de 8,0 gr. de hidrocloreuro de vitamina B₁ en 70 cc. de agua.

30 La mezcla se trata como en el Ejemplo 1 para obtener

282664



ner el mismo compuesto que con el Ejemplo 5 de p.f. 126 - 132°C.

Ejemplo 11

5 Se añaden 15,0 gr. de 8-benzoiltio-6-bromo-octa-
nato de metilo en 170 cc. de etanol sobre 15,0 gr. de
tiosulfato sódico ($5H_2O$) en 45 cc. de agua, y se trata la
solución como en el Ejemplo 5 para obtener una solución
acuosa de 1-benzoiltio-7-metoxicarbonilheptano-3-tiosulfa
10 to sódico.

Una solución de 2,0 gr. de hidróxido sódico en 20
cc. de agua se añade gota a gota, enfriando, sobre una so
lución de 5,9 gr. de hidrocioruro de vitamina B₁ en 20 cc.
de agua, y la solución resultante se deja en reposo duran
15 te unos treinta minutos. Esta solución y la solución acuo
sa obtenida arriba se tratan como en el Ejemplo 1, obte
niéndose hidrocioruro de 1-benzoiltio-7-metoxicarbonilhep
tano-3- $\left[2-N-(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metilformami-$
no -1-(2-hidroxietil)propenil $\right]$ disulfuro, de p.f. 127 -
20 129°C.

U.V.: λ C_2H_5OH de 90% 233 m μ (ϵ 23.000)
max.

Análisis: Calculado para $C_{28}H_{39}O_5N_4S_3Cl$:
C, 52,28; H, 6,11; N, 8,71; S, 14,95; Cl, 5,51.

25 Encontrado: C, 52,24; H, 6,37; N, 8,93; S, 14,65; Cl, 5,87

Ejemplo 12

30 Sobre una solución de 6,0 gr. de hidrocioruro de
O-acetiltiamina en 25 cc. de agua se añade lentamente, en
friando, una solución de 1,95 gr. de hidróxido sódico en

282664



Ejemplo 14

Se tratan 39,8 gr. de la amida del ácido 6-cloro-8-acetiltio-octanoico con 71,0 gr. de yoduro sódico como en el Ejemplo 4, obteniéndose 46,0 gr. de amida del ácido 6-yodo-8-acetiltio-octanoico. Se tratan 30,0 gr. de este compuesto como en el Ejemplo 4, obteniéndose una solución acuosa de 1-acetiltio-7-aminocarbonilheptano-3-tiosulfato sódico.

Una solución preparada a partir de 21,7 gr. de hidrocloreto de vitamina B₁ en 20 cc. de agua y 7,7 gr. de hidróxido sódico en 70 cc. de agua, lo mismo que en el Ejemplo 13, se añade gota a gota sobre la solución acuosa preparada arriba, y se trata como en el Ejemplo 1, obteniéndose hidrocloreto de 1-acetiltio-7-aminocarbonilheptano-3-[2-N-(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metilformamino-1-(2-hidroxietyl)propenil] disulfuro, de p.f. 108° (de composición).

Análisis: Calculado para C₂₂H₃₆O₄N₅S₃Cl:

C, 46,64; H, 6,36; N, 12,36; S, 16,97; Cl, 6,27

Encontrado: C, 46,86; H, 6,34; N, 12,19; S, 16,39; Cl, 6,81

Ejemplo 15

Sobre una solución de 6,4 gr. de hidrocloreto de vitamina B₁ en 10 cc. de agua, se añade lentamente, enfriando, una solución de 2,3 gr. de hidróxido sódico en 20 cc. de agua y la solución se deja en reposo durante unos treinta minutos. La solución se trata con una solución acuosa de 1-acetiltio-7-carboxilheptano-3-tiosulfato sódico, preparado como en el Ejemplo 6 a partir de 16,2 gr. de ácido 6-yodo-8-acetiltio-octanoico, según el método

282664



sus compuestos O-sustituídos, o las sales por adición de ácido no tóxicas de los mismos.

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

5

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

Madrid,

- 1 JUN. 1963

Alonso de Euzkadi
[Handwritten signature]