

32 12 61

P- 30.960

Y.Y. 2034/BB . 7900



5 FEB. 1966



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 29 de Diciembre de 1.965, con el número 321.261

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de SHIONOGI & CO. LTD., entidad japonesa establecida en 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE O,S-BIS(ALCOXICARBONIL)-TIAMINA"

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar derivados de la bis(alcoxicarbonil)tiamina. Más particularmente, se refiere a una mejora para la producción de O,S-bis(alcoxicarbonil)tiamina y a las sales no tóxicas de la misma que son útiles como agentes de acción prolongada de la vitamina B₁.

Se sabe ya que los derivados de la O,S-diaciltiamina, pueden prepararse haciendo reaccionar una sal de ácido de tiamina con anhídrido de ácido carboxílico o haluro de ácido carboxílico a un pH no ácido (patente E.U.A. nº 2,752.348)



Además, los derivados de la O,S-bis(alcoxicarbonil)tiamina, se han preparado por varios métodos, por ejemplo, - haciendo reaccionar una sal de S-alcalina de tiamina de tipo tiol con un halogenocarbonato de alquilo en presencia de un catalizador básico (por ejemplo trietilamina o alcóxido sódico) (mencionado a continuación como "método de halogenocarbonato") (por ejemplo, Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 10, pág. 1107 a 1112, (1.962)), además, haciendo reaccionar la sal S-alcalina de tiamina de tipo tiol con nitrofeniloxycarbonato de alquilo o tiocianatocarbonato de alquilo (Memoria descriptiva de la Patente británica nº 944.641, ejemplo 5 y ejemplo 6). El método de halogenocarbonato, aunque el reaccionante es el más utilizable comercialmente, produce ion halógeno o ácido clorhídrico como un producto secundario, lo cual diluye necesariamente la basicidad de la mezcla de reacción y retarda además, ocasionalmente, la reacción de alcoxicarbonilación. Por ello, dicho proceso no es un método económico para la producción de los derivados de O, S-bis(alcoxicarbonil)tiamina. Además, por el método de halogenocarbonato, se producen cantidades considerables de O,N,S-tri(alcoxicarbonil)tiamina y un compuesto que se supone es O,N,N,S-tetra(alcoxicarbonil)tiamina, en el curso de la reacción, lo cual disminuye el rendimiento de la O,S-bis(alcoxicarbonil)-tiamina. Además, es muy difícil aislar los respectivos productos de la mezcla de reacción, según el método ordinario de separación, tal como extracción con disolvente o recristalización, porque sus propiedades son completamente similares unos con otros y sus cantidades son considerablemen-

-5 Feb



3912311

te mayores. La dificultad es indeseable a causa de que dicho compuesto de tiamina se utiliza como material de partida en la fabricación de composiciones medicinales, las cuales se requiere sean especialmente puras. Sin embargo, los defectos anteriores han sido vencidos actualmente con el procedimiento del presente invento, que produce selectivamente los derivados de la O,S-bis (alcoxicarbonil)tiamina como producto principal.

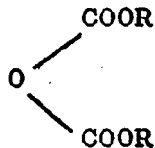
Como resultado de distintas investigaciones respecto a los compuestos de alcoxicarbonilación de la tiamina, se ha descubierto por estos inventores, que puede prepararse O,S-bis(alcoxicarbonil)-tiamina de elevada pureza, con un rendimiento cuantitativo, empleando de 2,0 a 2,4 equivalentes molares de diester de ácido pirocarbónico en dos etapas sucesivas para formar una solución acuosa de sal de metal S-alcalino de tiamina de tipo tiol con enfriamiento y con la adición previa de 1,0 a 1,2 equivalentes molares de hidróxido alcalino en esta etapa de la reacción.

Según esto, es un objeto del presente invento, crear un procedimiento comercial para producir derivados de O,S-bis(alcoxicarbonil)tiamina de pureza elevada con un rendimiento cuantitativo. Esto y otros objetos y la forma en que se preparan, serán evidentes para los relacionados con la técnica a partir de la descripción siguiente de la clase general de compuestos y los distintos ejemplos específicos y los métodos de obtenerlos que se indican.

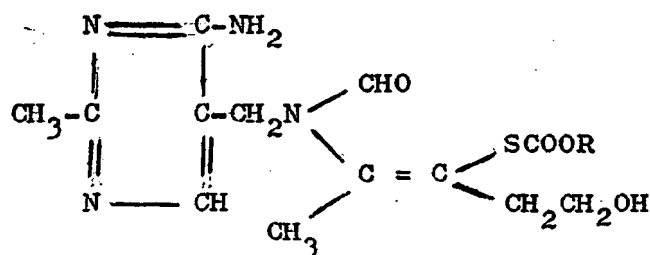
El procedimiento del presente invento, comprende de hacer reaccionar una sal de metal S-alcalino de tiami



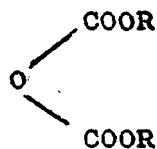
na de tipo tiol con 1,0 a 1,2 equivalentes molares de un diester de ácido pirocarbónico representado por la fórmula general:



en la cual R representa un grupo alquílico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono en un medio acuoso con enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente para dar una S-alcoxicarboniltiamina, representada por la fórmula general:



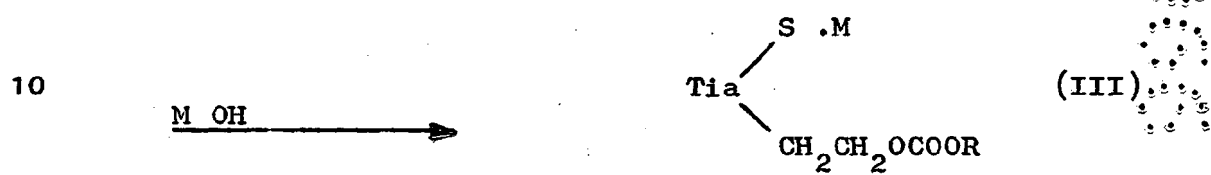
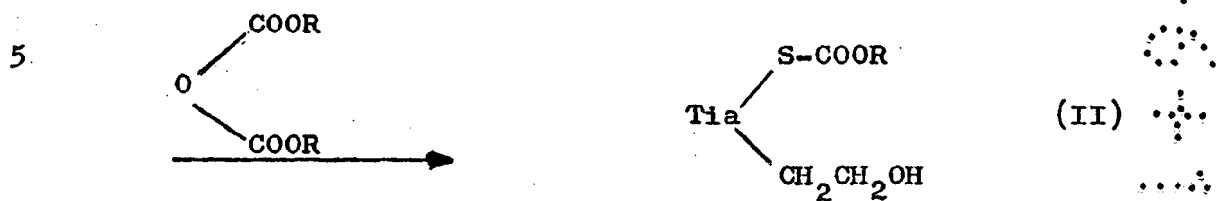
en la cual R tiene la misma significación que se ha dicho antes, y hacer reaccionar la S-alcoxicarboniltiamina con 1,0 a 1,2 equivalentes molares del diester del ácido pirocarbónico representado por la fórmula general:



en la cual R tiene el mismo significado indicado anteriormente, en presencia de 1,0 a 1,2 equivalentes molares de -



(Nota: La estructura parcial encuadrada por la línea de puntos de la fórmula anterior, será indicada a continuación como "Tia").



en las cuales M representa un metal alcalino (por ejemplo, potasio o sodio), y R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

20 El material de partida, la sal de metal alcalino de la tiamina tipo tiol, de la fórmula (I), se prepara haciendo reaccionar una sal de tiamina (por ejemplo, clorhidrato de cloruro de tiamina, mononitrato de tiamina, monotiocianato de tiamina, sal de ácido monofosfórico de tiamina sal de ácido mononaftaleno-1,5-disulfónico de tiamina o monosulfato de tiamina) con un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido potásico o hidróxido sódico) según la forma convencional.

25 Por ejemplo, la sal de S-sodio de tiamina de tipo tiol,

30 se prepara haciendo reaccionar clorhidrato de cloruro -



de tiamina con 3,0 equivalentes molares de hidróxido sódico en agua, y también se prepara haciendo reaccionar mononitrato de tiamina con 2,0 equivalentes molares de hidróxido sódico en agua. Esta preparación del material de partida, se efectúa ordinariamente en el intervalo de temperatura de 5 a 25°C. Aunque cada una de las etapas sucesivas para la producción de la O,S-bis(alcoxicarbonil) tiamina de la fórmula (IV) se ilustran independientemente, en las páginas siguientes, éstas pueden llevarse a cabo, usualmente, a continuación de las preparaciones de la sal alcalina de la tiamina de tipo tiol de partida.

El diester del ácido pirocarbónico adoptado como agente alcoxycarbonilante en el presente procedimiento, es un diester de un ácido pirocarbónico desconocido ($\begin{matrix} \text{COOH} \\ \diagdown \\ \text{O} \\ \diagup \\ \text{COOH} \end{matrix}$), el procedimiento industrial para preparar este ester, ha sido investigado desde 1.960 y se sabe que este reaccionante es un notable reactivo para un compuesto orgánico que tenga un átomo de hidrógeno activo, tal como, el grupo tiol y el grupo amino en un aminoácido (Dull. Soc. Chim. Franco, 1.965, pag. 382 - a 385). Según éste el diester del ácido pirocarbónico es un reaccionante de este tipo porque presenta la poderosa reactividad de un agente alcoxycarbonilante. Dicho diester de ácido pirocarbónico puede prepararse fácilmente a bajo costo, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal alcalina de carbonato de monoalquilo con halogenocarbonato de alquilo, representándose esta reacción por las siguientes fórmulas:



10 en la cual R representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, M representa un metal alcalino (por ejemplo, potasio o sodio), y X representa un átomo de halógeno.

15 Según el procedimiento del presente invento, la sal de S-alcalina de la tiamina de tipo tiol de partida de la fórmula (I), se deja reaccionar primero con 1,0 a 1,2 equivalentes molares del diester de ácido pirocarbónico. La reacción se efectúa con enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente esto es 25°C favorablemente de -2 a + 2°C y con agitación para dar una S-alcoxi carboniltiamina de fórmula (II). El presente procedimiento, puede efectuarse con o sin el aislamiento de la S-alcoxicarboniltiamina, pero comercialmente es más ventajoso efectuar la reacción sin aislar la S-alcoxicarboniltiamina a causa del alto rendimiento, corto tiempo de reacción y

20 pequeña cantidad de disolvente requerido. En la segunda etapa, después de tratar la S-alcoxicarboniltiamina, con 1,0 a 1,2 equivalentes molares de hidróxido alcalino, la mezcla resultante se somete a continuación a un tratamiento con 1,0 a 1,2 equivalentes molares del diester de ácido pirocarbónico. La reacción puede transcurrir

25

30



con enfriamiento por debajo de la temperatura ambiente, esto es, 25°C. Aunque el presente procedimiento se ha ilustrado anteriormente etapa por etapa, estas etapas pueden efectuarse sucesivamente sin aislar los compuestos intermedios, tales como la S-alcoxicarboniltiamina o O-alcoxicarboniltiamina. Además, esta reacción puede realizarse de forma discontinua o de forma continua, utilizando recipientes con salidas de sifonación.

Las ventajas industriales del presente procedimiento y las reactividades del diester del ácido pirocarbónico en este procedimiento, se muestran como sigue:

1) Ya que el diester del ácido pirocarbónico es claramente reactivo con una sal de S-alcalina de tiamina de tipo tiol, puede prepararse selectiva y cuantitativamente la O,S-bis(alcoxicarbonil)tiamina, empleando de 2,0 a 2,4 equivalentes molares de diester de ácido pirocarbónico en dos etapas sucesivas para formar una solución acuosa de sal de metal S-alcalino de la tiamina de tipo tiol con enfriamiento, y con la adición previa de 1,0 a 1,2 equivalentes molares de hidróxido alcalino, en la última etapa de la reacción.

Por ejemplo, los resultados obtenidos con el análisis cromatográfico en capa fina (referido a continuación como "TLC") para la producción de la O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina (referida a continuación como "DCET") - por el presente procedimiento, se muestra en las figuras 1 a 13 de los dibujos adjuntos junto con los resultados obtenidos con el empleo de clorocarbonato de etilo, según el método conocido y los de pirocarbonato de dietilo en una etapa, con el fin de ilustrar como el presente pro -



cedimiento posee una ventaja única sobre la técnica anterior.

a) Las condiciones analíticas, son como siguen:

Tamaño de lámina: 20 cm. x 5 cm.

Espesor de lámina: 300 μ

Absorbente: gel de sílice (Merck)

Cantidad de muestras: De 1 a 10 μ de una solución de 0,1 a 5,0%

Disolvente de revelado: Una mezcla de cloroformo y acetona (1:2 en volumen)

Agente colorante: reactivo de Dragendorff

b) Breve explicación del dibujo:

La figura 1 muestra el cromatograma en TLC del extracto obtenido agitando la mezcla de reacción con cloroformo en el estado de S-etoxicarboniltiamina libre (referida a continuación como "CET") en la presente reacción.

La figura 2 muestra el cromatograma en TLC de una muestra auténtica de CET.

La figura 3, muestra el cromatograma en TLC de la capa de cloroformo obtenida, agitando la mezcla de reacción con cloroformo en el estado de DCET libre en la presente reacción.

La figura 4 muestra el cromatograma en TLC de la solución acuosa después de la extracción del DCET libre con cloroformo, en el presente invento.

La figura 5, muestra el cromatograma en TLC de la capa de cloroformo de DCET. HCl, obtenida agitando la



capa de cloroformo de DCET libre con ácido clorhídrico del 15% en la presente reacción.

5 La figura 6, muestra el cromatograma en TLC de la solución acuosa después de la extracción del DCET.HCl con cloroformo en la presente reacción.

La figura 7, muestra el cromatograma en TLC de DCET.HCl.H₂O después del tratamiento con acetato de etilo en la presente reacción.

10 La figura 8, muestra el cromatograma en TLC de los lavados de acetato de etilo, después del tratamiento del DCET.HCl.H₂O con acetato de etilo en la presente reacción.

15 La figura 9, muestra el cromatograma en TLC de DCET.HCl.H₂O después de la recristalización en acetona en la presente reacción.

20 La figura 10, muestra el cromatograma en TLC del extracto obtenido, agitando la mezcla de reacción con cloroformo en el estado de DCET libre, en la reacción de la sal S-sódica de la tiamina con clorocarbonato de etilo según el método descrito en (Chemical & Pharmaceutical Bulletin, vol. 10, pag. 1.107 a 1.113 (1.962)).

25 La figura 11, muestra el cromatograma en TLC de la capa de cloroformo de DCET.HCl.H₂O obtenida agitando la capa de cloroformo con clorhídrico al 15%, en la reacción de la figura 10.

30 La figura 12, muestra el cromatograma en TLC del extracto obtenido, agitando la mezcla de reacción con cloroformo en el estado de DCET libre, en la reacción del mononitrato de tiamina con pirocarbonato de dietilo, en una etapa.



- 5 FEB

1012011

La figura 13, muestra el cromatograma en TLC de la capa de cloroformo de DCET.HCl.H₂O obtenida agitando la capa de cloroformo de DCET libre, con ácido clorhídrico al 15% en la reacción de la figura 12.

5

(c) Conclusión:

10

15

En el método conocido empleando clorocarbonato de etilo y el de pirocarbonato de dietilo en una etapa, se produce una considerable cantidad de producto secundario indeseable que no puede separarse fácilmente y que causa corrientemente el bajo rendimiento del producto final. Por otra parte, según el procedimiento del presente invento, el DCET puede prepararse con una pureza elevada con una pequeña cantidad de productos secundarios, que pueden separarse fácilmente como se aprecia claramente por el dibujo.

20

25

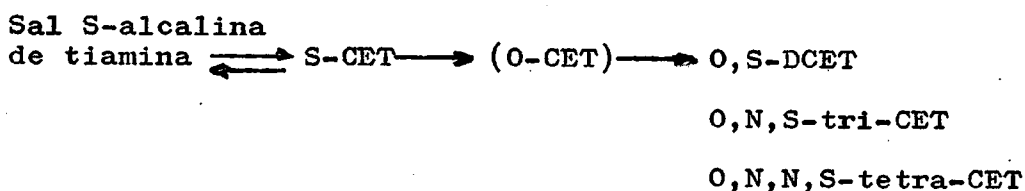
30

2) La presente reacción efectuada en un medio acuoso con enfriamiento, dará un rendimiento elevado del producto deseado pero dará aun, una pequeña cantidad de productos secundarios, tales como bióxido de carbono, alcohol y sal de metal alcalino de carbonato de monoalquilo. Sin embargo, ya que la mayor parte del bióxido de carbono saldrá fuera del sistema de reacción automáticamente en forma de burbujas, el alcohol y el resto de bióxido de carbono se disuelven por sí mismos en agua y la sal de metal alcalino del carbonato de monoalquilo, se descompondrá también gradualmente en bicarbonato alcalino y alcohol, el cual finalmente, se disolverá en agua pudiendo aislarse fácilmente la OS-bis(alcoxycarbonil)tiamina obtenida de la mezcla de reacción, extrayendo con un disolvente orgánico apropiado, tal como cloroformo. Aun cuando una



pequeña cantidad de O,N,S-tri(alcoxicarbonil)tiamina y...
un compuesto que puede suponerse es la O,N,N,S-tetra(al-
coxicarbonil) tiamina pueden estar expuestos a ser produ-
cidos de forma secundaria, según las condiciones de reac-
5 ción empleadas, estos productos secundarios, pueden sepa-
rarse simplemente a causa de su pequeña cantidad, tratan-
do el producto crudo con un disolvente apropiado, tal co-
mo acetato de etilo.

Sin embargo, dichas tri(alcoxicarbonil)tiamina
10 y tetra(alcoxicarbonil)tiamina, están pensadas para ser
producidas, por ejemplo en la producción del DCET, según
el siguiente procedimiento:



en el cual tri-CET representa la tri(etoxicarbonil)tiami-
na y tetra-CET representa la tetra(etoxicarbonil)tiamina.
20 Se ha descubierto por los presentes inventores, que las -
condiciones extremas tal como calentamiento y exceso de -
reaccionante, aumentan los rendimientos de la tri(alcoxi-
carbonil)tiamina y la tetra(alcoxicarbonil)tiamina, y que
25 el compuesto que se supone es la tetra(alcoxicarbonil)
tiamina es inestable y se convierte fácilmente en tri(al-
coxicarbonil)tiamina por descomposición.

3) El presente procedimiento muestra un avance
notable del rendimiento, en comparación con los de los más
30 todos conocidos.



Por ejemplo, aunque solo se alcanza el 45% de rendimiento bruto en el método de halogenocarbonato, más del 95% del rendimiento bruto (pureza: 94,9-95,3%) puede establecerse con el presente procedimiento.

5 4) En el presente procedimiento, la adición del reaccionante puede efectuarse de una vez y no poco a poco. Además, la velocidad de reacción es tan rápida, que el tiempo requerido para la reacción y tratamiento posterior, será mucho más corto en comparación con cualquiera de los del método conocido de halogenocarbonato.

10 5) Ya que la presente reacción es menos exotérmica que el método de halogenocarbonato, no se requiere ninguna instalación especial de enfriamiento ni aun en un tratamiento en masa.

15 6) Aunque en el método de halogenocarbonato se requiere unas severas condiciones de tiempo de reacción y agitación para la producción industrial, estos requisitos se eliminan completamente, requiriéndose por el contrario en el presente procedimiento, una temperatura de reacción baja y una agitación suave.

20 7) El halogenocarbonato es muy irritante, especialmente lacrimógeno y tiene una considerable toxicidad, mientras que el diéster de ácido pirocarbónico es aromático y tiene poca toxicidad y ninguna irritación. Por ello, es provechoso emplear un reaccionante inocuo e inofensivo, en el tratamiento de la producción industrial.

25 Los derivados de la O,S-bis(alcoxicarbonil)tiamina así obtenidos y las sales no tóxicas de los mismos, son útiles como agentes de los llamados de acción prolongada de la vitamina B₁. Es de notar que cuando se administran -

30

15



oralmente, estos compuestos se absorben rápidamente del canal intestinal y pueden mantener una concentración elevada de vitamina B₁ en la sangre durante un largo tiempo.

5

Las realizaciones preferidas y prácticas del presente invento, se ilustran con los siguientes ejemplos:

La relación de partes en peso a partes en volumen, es la misma que entre gramos y mililitros. Las temperaturas se exponen en °C.

10

Ejemplo 1.

En un matraz de cuatro bocas (500 partes en volumen) equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de adición, se agrega mononitrato de tiamina (32,74 partes en peso) y solución de hidróxido sódico al 5% (168,0 partes en peso) con agitación, y la mezcla resultante se agita de 20 a 21°C. durante 1,5 a 2,0 horas para abrir el anillo de tiazolio, para preparar la sal S-sódica de la tiamina de tipo tiol.

20

A continuación, la solución preparada anteriormente de la sal S-sódica de la tiamina tipo tiol, se enfría de 0 a 2°C. y se vierte de una vez en la mezcla de reacción pirocarbonato de dietilo (17,82 partes en peso). La mezcla resultante, se agita de 0 a 2°C. durante una hora para precipitar en forma de cristales la S-etoxicarbonil-tiamina. Se agrega una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (96,0 partes en peso) a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se agita de 0 a 2°C. durante 15 minutos para disolver los cristales de la S-etoxicarboniltiamina. Además, la mezcla de reacción se mezcla con pirocar-

30



bonato de dietilo(17,82 partes en peso), con agitación ...
y la mezcla resultante se agita de 0 a 2°C. durante dos
horas. Como resultado de la agitación, la substancia -
oleosa precipitada, se convierte rápidamente en agujas
5 delgadas.

Una vez terminada la reacción, la mezcla de
reacción se agita con cloroformo (150 partes en volumen)
y a continuación con la cantidad adicional(100 partes en
volumen) de cloroformo sucesivamente y en cada caso, las
10 capas acuosas formadas se desechan después de confirmar
se las ausencias de O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina, por -
cromatografía de capa delgada. A continuación, las capas
de cloroformo se combinan y agitan bien con ácido clorhí-
drico al 15%(36,48 partes en peso) para formar el clorhi-
15 drato. La capa acuosa ácida, se salifica con cloruro só-
dico y se agita con cloroformo (30 partes en volumen). -
Esta capa de cloroformo, se combina con la primera capa -
de cloroformo. La capa de cloroformo se seca con sulfato
sódico anhidro y el cloroformo se evapora de 50 a 60°C.
20 a presión reducida. El residuo se pasa a un recipiente -
abierto evaporándose el disolvente residual de forma gra-
dual, a la temperatura ambiente. Después de dejar a la -
temperatura ambiente durante la noche, la substancia obte-
nida en el recipiente, se humedece y se convierte en hidra-
25 to cristalino, el cual se seca a continuación a presión -
reducida para dar el clorhidrato de la O,S-bis(etoxicarbo-
nil)tiamina monohidrato (45,78 a 46,22 partes en peso), -
como cristales que funden de 112,5 a 119,5°C. Rendimiento
bruto: 95,18 a 96,09%. Pureza: 94,9 a 95,3%.

30 Esta substancia, se encuentra en una substancia



30 1235

5 casi pura por el ensayo de coloración con el reactivo de Dragendorff o ácido sulfúrico concentrado en cromatografía de capa fina, pero se observa una ligera mancha de O,N,S-tri(etoxicarbonil)tiamina (p.f. 94 a 95°C.) y se observa otra mancha mucho más ligera que se supone es de O,N,N,S-tetra(etoxicarbonil)tiamina. El cromatograma de esta substancia se muestra en la figura 5.

10 Los mencionados cristales brutos, se tratan con acetato de etilo (170 partes en volumen), para dar cristales de pureza de 99,2 a 100,7% (24,49 a 43,03 partes en peso) que funden de 119 a 119,5°C. Esta substancia muestra una mancha sencilla de clorhidrato de O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina monohidrato, en la cromatografía de capa fina, y no se observa ninguna otra mancha de O,N,S-tri(etoxicarbonil)tiamina o O,N,N,S-tetra(etoxicarbonil)tiamina. Este cromatograma se muestra en la figura 7. Esta substancia se recrystaliza en acetona, para disponer los cristales de forma que den prismas incoloros que funden de 121 a 123°C. (descomposición). El cromatograma de los prismas, muestra una sola mancha de clorhidrato de O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina monohidrato, en la cromatografía de capa fina, como se muestra en la figura 9.

15 Nota: El ensayo de pureza se obtuvo tratando 1ml. de una solución de la muestra en ácido clorhídrico 0,01 N con 1 ml. de hidróxido sódico 1N a 30°C. durante 5 minutos, añadiendo 1,5 ml. de ácido clorhídrico 1 N, para obtener la solución resultante y aplicar el método de fluorescencia de tiocromo indicado en la Japanese Pharmacopeiae VII (por ejemplo, Vitamin, vol. 25, pág. 478 a 482 (1.962)).

20

25

30

37.231



Ejemplo 2

A una solución de clorhidrato de cloruro de -
 tiamina (33,7 partes en peso) en agua (44 partes en volu -
 men), se añade hidróxido sódico al 10% (124,0 partes -
 5 en peso), y la mezcla resultante se agita de 20 a 21°C.
 durante dos horas. Con enfriamiento de 0 a 2°C. y con -
 agitación, la mezcla se combina con pirocarbonato de dieti -
 10 tilo (17,82 partes en peso) y la mezcla resultante se
 agita de 0 a 2°C, durante una hora. Además, se añade hidró -
 xido sódico al 5% (96,0 partes en peso) y luego pirocar -
 bonato de dietilo (17,82 partes en peso), y la mezcla re -
 sultante se agita de 0 a 2°C. durante dos horas. La mez -
 cla de reacción se trata en la misma forma que en el Ejem -
 plo 1, para dar el clorhidrato de la O,S-bis(etoxicarbo -
 15 nil)tiamina monohidrato (42,90 partes en peso).

Ejemplo 3

La sal S-sódico de la tiamina tipo tiol dihidra -
 to, se hizo reaccionar con pirocarbonato de dimetilo (p.
 eb. 46°C./5 mmHg, d_4^{20} 1,2585, n_D^{20} 1,3950) en la misma fór -
 20 ma que en el Ejemplo 1, para dar O,S-bis(metoxicarbonil)
 tiamina, como láminas incoloras que funden a 139°C. (descom -
 posición).

Ejemplo 4

25 En un matraz de cuatro bocas (500 partes en vo -
 lumen) equipado con un agitador, un termómetro y un embu -
 do de adición, se agregan mononitrato de tiamina (32,74 -
 partes en peso) y una solución de hidróxido sódico al -
 5%(168,0 partes en peso) con enfriamiento hasta menos de
 30 10°C. con agitación y la mezcla resultante se agita de -



39231

15

8 a 12°C. durante dos horas para abrir el anillo de tiazol.
lio para dar la sal S-sódica de la tiamina tipo tiol.

A continuación, la solución de la sal S-sódica de la tiamina tipo tiol, preparada anteriormente, se
5 enfría de -1 a 1°C. y se vierte pirocarbonato de dietilo (17,82 partes en peso) en la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agita de -1 a 1°C. durante dos horas, para precipitar como cristales la S-etoxicarboniltiamina.

Después de terminar la reacción, la mezcla de
10 reacción se agita con cloroformo (150 partes en volumen) y luego con la cantidad adicional de cloroformo (100 partes en volumen). La sustancia gelatinosa, se recoge por filtración y se lava suficientemente con etanol al 99% - (100 partes en volumen aproximadamente) para la separación de la parte insoluble (mononitrato de tiamina) (0,65 partes en peso) de la solución de etanol. La solución de etanol se combina con la capa de cloroformo y la mezcla se se
15 ca con sulfato sódico anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida de 50 a 60°C. sobre un baño de agua para dar S-etoxicarboniltiamina(34,11 partes en peso), como -
20 cristales que funden de 134,0 a 134,5°C. (descomposición). Rendimiento: 96,25%. Pureza 96,7%.

La S-etoxicarboniltiamina así obtenida(34,11 partes en peso), se mezcla con hidróxido sódico al 5%(96 partes en peso) y la mezcla de reacción se agita de -1 a 1°C.
25 durante media hora para disolver los cristales de S-etoxicarboniltiamina. A la solución anterior, se añade pirocarbonato de dietilo (17,82 partes en peso) con agitación y con enfriamiento de -1 a 1°C. y la mezcla resultante se
30 trata de la misma forma que en el Ejemplo 1 para dar casi

15 JUN



cuantitativamente la O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina.

La presente solicitud, que corresponde a la pre-
sentada en Japón, con fecha 30 de Septiembre de 1.965, ba-
jo el N° 59873/65, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

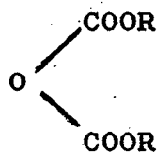
- N O T A -

Los puntos de invención, propia y nueva, que se
presentan para que sean objeto de esta solicitud de Paten-
te de Invención en España, por VEINTE años, son los siguien-
tes:

1.- Un procedimiento para la preparación de de-
rivados de O,S-bis(alcoxicarbonil)-tiamina, que comprende
hacer reaccionar una sal de metal S-alcalino de tiamina -
de tipo tiol con 1,0 a 1,2 equivalentes molares de un dies-
ter de ácido pirocarbónico representado por la fórmula gene-
ral:

10

15



20

en la que R representa un grupo alcohilo que tiene 1 a 5
átomos de carbono en un medio acuoso con enfriamiento por
debajo de la temperatura ambiente para dar una S-alcoxicar-
boniltiamina representada por la fórmula general:

25



vados de O,S-bis(etoxicarbonil)tiamina que comprende ha-...
cer reaccionar una sal de metal S-alcalino de tiamina de
tipo tiol con 1,0 a 1,2 equivalentes molares de pirocarbo-
nato de dietilo en un medio acuoso con enfriamiento por de-
5 bajo de la temperatura ambiente para dar S-etoxicarbonil-
tiamina y hacer reaccionar la S-etoxicarboniltiamina con
1,0 a 1,2 equivalentes molares de pirocarbonato de dietilo
en presencia de 1,0 a 1,2 equivalentes molares de hidróxido
de metal alcalino en un medio acuoso con enfriamiento por
10 debajo de la temperatura ambiente.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que R es un grupo metilo.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que R es un grupo n-butilo.

15 5.- Un procedimiento para la preparación de deri-
vados de O,S-bis(alcoxicarbonil)-tiamina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede, representado en el dibujo que se acompaña, y con los
fines que se han especificado.

20 La presente Memoria consta de veintidos hojas, es-
critas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 15 JUN 1960

P.A.

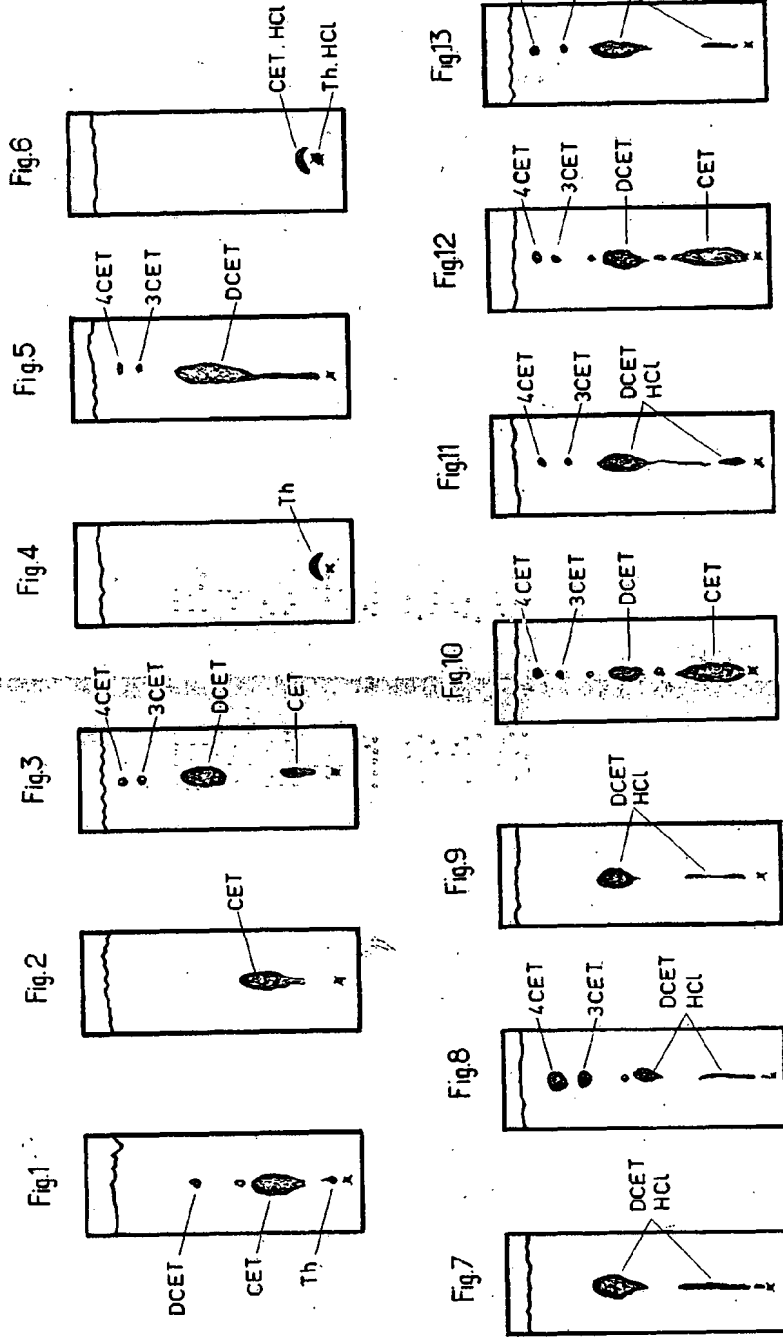
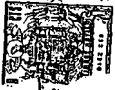
Alberto de Elizaburu
Por Poder

321261

ESCALA VARIABLE SHIMONOI & CO. LTD.

I/I

321261



SHIMONOI & CO. LTD.
Tokyo, Japan