

324325



P.- 31.471

Japanese Appln. Ser
Nos. 15343 and 15344

324325

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

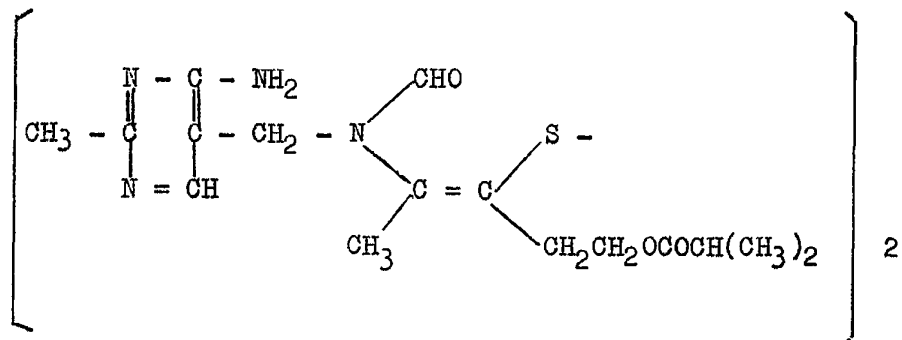
a nombre de TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD., entidad japonesa, establecida en 724, 3-Chome, Takataminamicho, Toshimaku, Tokyo, Japón, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR O,O'-DIISOBUTIROIIL-TIAMINODISULFURO "

Derivado de la vitamina B₁

Esta invención se refiere a un nuevo derivado de la vitamina B₁, y a su preparación. Más particularmente, se refiere al O,O'-diisobutiroidiaminodisulfuro, que posee la siguiente estructura:

5





324325

5 Es sabido que la vitamina B₁ es absorbida
dificilmente por los intestinos, y que la cantidad
de vitamina B₁ absorbida no aumenta en proporción al
aumento de dosificación cuando se administra oralmen-
te.

10 Se sabe también que la vitamina B₁ tiene
el inconveniente de que es descompuesta fácilmente
por los factores destructores de la vitamina B₁ en
los intestinos cuando se administra oralmente, y que
la concentración de tiamina en la sangre no aumenta
cuando se administra por vía parenteral.

15 Por lo tanto, ha sido un anhelo de la téc-
nica el evitar estos inconvenientes de la vitamina
B₁, y hasta ahora se ha dirigido mucha investigación
hacia la consecución y realización de agentes activos
de vitamina B₁ que son absorbidos fácilmente por los
intestinos, aumentan enormemente y persistentemente
en concentración de tiamina en la sangre, no se des-
componen por los factores destructores de la vitami-
na B₁, y se convierten de un modo efectivo in vivo
20 en co-carboxilasa.

25 Los derivados de O-acilo del tiaminodisul-
furo han sido también el objeto de investigaciones
realizadas con el fin de proporcionar agentes activos
de vitamina B₁, y ya hay informes sobre el O,O'-dia-
cetil-, O,O'-dipropionil-, O,O' ditenoil-, O,O'-difu-
roil-, y O,O' dibenzoiltiaminodisulfuro en el Journal
of the Pharmaceutical Society of Japan, 69, 550 (1949);
82, 1452 (1962) Journal of Vitaminology, 8, 206 (1962);
30 publicación de la patente japonesa Nº 8228/64, etc.



324325

Entre los derivados de O-acilo del tiamino-
disulfuro se ha encontrado que el O,O'-dibenzoiltia-
minodisulfuro tiene algunas propiedades útiles como
agente activo de vitamina B₁, y se ha empleado actual-
5 mente como productos farmacéutico comercial. Pero pa-
rece que este compuesto ha sido seleccionado como
agente activo de vitamina B₁ basándose fundamentalmen-
te en la selección de sus propiedades físicas (por
ej. solubilidad en las grasas, estabilidad en condi-
10 ciones alcalinas, etc.), y sólo de un modo secundario
con respecto a las propiedades que le hacen adecuado
para su empleo como agente activo de vitamina B₁. No
puede decirse enteramente que este compuesto es un
agente activo de vitamina B₁ satisfactorio en cuanto
15 a la concentración de tiamina en la sangre in vivo
después de su administración, como se muestra en la
Tabla 1, y en cuanto al grado de conversión en la for-
ma combinada de la vitamina B₁ in vivo, calculado a
partir del efecto curativo, como se muestra en la Ta-
20 bla II.

Por consiguiente, es el objeto de esta in-
vención proporcionar un compuesto que es perfectamen-
te adecuado para su empleo como agente activo de vi-
tamina B₁.

25 Se han sintetizado más de veinte de los de-
rivados de O-acilo inferior del tiaminodisulfuro, y
se han estudiado las propiedades farmacológicas y bio-
lógicas, así como las físicas, de todos estos compues-
tos, en comparación con los compuestos conocidos des-
critos anteriormente.
30



324325

Según esta invención, el 0,0'-diisobutiroil-tiaminodisulfuro es, en lo que respecta a sus propiedades en conjunto, superior, como agente activo de vitamina B₁, a todos los compuestos que contienen la
5 unidad o grupo de 0,0'-dibenzoiltiaminodisulfuro.

En cuanto a las concentraciones de tiamina en la sangre de los compuestos que tienen el mismo número de átomos de carbono en los radicales acílicos, un compuesto con ramificación en el radical acilo muestra
10 superior concentración de tiamina en la sangre que un compuesto sin ramificación, y el compuesto con ramificación en la posición alfa en el radical acilo muestra la más alta concentración de tiamina en la sangre. Además, el compuesto que tiene el radical aci-
15 lo con cuatro átomos de carbono en la ramificación, o sea, el compuesto de la invención, muestra la más alta concentración de tiamina en la sangre in vivo de todos los compuestos citados.

Cuando se aumenta el número de átomos de carbono del radical acilo, aumenta también la solubilidad en las grasas del compuesto, pero no siempre
20 se consigue la elevada concentración de tiamina en la sangre por medio de un compuesto con elevada solubilidad en las grasas.

La concentración de tiamina en la sangre del compuesto de esta invención se muestra en la
25 Tabla I, en comparación con algunos otros compuestos, incluyendo dos agentes activos de vitamina B₁ disponibles en el comercio.

324325



Tabla I

Se administran oralmente 10 equivalentes-miligramo de clorhidrato de vitamina B₁ de cada una de las muestras, por cada 3 kilogramos de peso corporal medio, a conejos domésticos, y se registran e indican las concentraciones de tiamina en la sangre (&%).

	Horas despues de su adminis- tración	1	2	4	10
10	Clorhidrato de vitami- na B ₁	12.3	18.5	12.0	10.5
	TDS *	28.4	20.6	20.4	11.9
	0,0'-diacetil-TDS	41.2	27.6	20.1	
15	0,0'-dipropionil-TDS	53.4	44.6	37.8	31.0
	0,0'-di-n-butiroil-TDS	74.3	46.8	40.8	38.0
	0,0'-diisobutiroil-TDS	81.9	69.0	47.1	45.9
	0,0'-di-n-valeroil-TDS	59.7	53.1	47.0	33.5
	0,0'-diisovaleroil-TDS	61.0	55.5	48.0	35.7
20	0,0'-di-sec-valeroil-TDS	62.0	55.7	52.1	35.5
	0,0'-dibenzoil-TDS	57.4	51.1	39.9	38.1
	disulfuro de tiamino tetrahidrofurfusilo	54.0	47.9	45.5	41.5

*TDS significa tiaminodisulfuro

25 En el ensayo del efecto curativo, el compuesto de esta invención muestra también un resultado excelente. Cuando se administra por vía oral a ratas que sufren de avitaminosis grave de vitamina B₁, las alivia en todos los casos tan rápidamente como el clorhidrato

30 de vitamina B₁, como se muestra en la Tabla II.



324325

TABLA II

Aumento de peso corporal (gramos)

Muestra	Antes del ensayo	1º dia despues del ensa- yo.	3º dia despues del en- sayo.	5º dia despues del en- sayo	7º dia despues del en- sayo.
5					
0,0'-diisobutiroil-TDS	75.6	79.0	82.5	88.6	91.3
0,0'-dibenzoil-TDS	78.1	80.0	83.5	86.5	88.6
10					
vitamina B ₁ -HCl	77.0	79.3	86.1	91.2	93.0

En cuanto a toxicidad, la dosis LD₅₀ (dosis letal para el 50% de los casos ensayados) del compuesto de esta invención administrado a ratones como animales de ensayo, es de 6000 mg/kg., 1000 mg/kg y 164 mg/kg por administración oral, subcutánea e intravenosa, respectivamente.

Además, el compuesto de esta invención es excelente en cuanto a su posibilidad de absorción por los intestinos, es sustancialmente estable en condiciones alcalinas, y no reacciona con las enzimas destructoras de vitamina B₁.

Así pues, el compuesto de esta invención es uno de los agentes de vitamina B₁ más activos, y muestra una elevada y duradera concentración de tiamina en la sangre y otras muchas excelentes características, y efectos sobre todos los síntomas de la avitaminosis de vitamina B₁.

Para preparar, por ejemplo, unidades de dosificación oral, puede emplearse la lactosa como excipiente en la formación de tabletas, con lo que pueden prepararse tabletas de todos los tipos, que contienen 5 mg., 25 mg., 50 mg. etc del presente compuesto. Las dosis varían desde 5 a 100 mg por día para los adultos.



324325

El nuevo compuesto de esta invención,
O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro, puede prepararse de las siguientes maneras.

5 Se hace reaccionar tiotiamina (preparada por el método descrito en el Journal of Pharmaceutical Society of Japan, 66, 62 (1946) con ácido isobutírico o halogenuro de isoburitoilo, y la O-isobutiroiltiotiamina producida se trata con un agente desulfurante. La O-isobutiroiltiamina así producida
10 se oxida con un halógeno, peróxido de hidrógeno o un ferricianuro alcalino, para producir el O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro deseado.

Alternativamente, puede convertirse la tiotiamina en tiaminodisulfuro (por ejemplo por los métodos descrito sen el Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, 66, 62 (1946) y Ber. 73, 941 (1940)),
15 y el tiaminodisulfuro puede hacerse reaccionar con anhídrido isobutírico o un halogenuro de isobutiroilo para obtener el O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro.

20 Los siguientes ejemplos son también ilustrativos de esta invención; "g." significa gramos, "ml." significa mililitros.

EJEMPLO I

Una mezcla de 50 g. de tiotiamina y 100ml
25 de ácido isobutírico se calienta a ebullición durante cuatro horas, tiempo durante el cual el agua liberada se separa por destilación. Después de enfriarla, la mezcla de reacción se vierte en 1000 ml. de agua. Esta disolución se neutraliza con bicarbonato
30 de sodio y se deja reposar durante un rato. El pre-



324325

cipitado obtenido se recoge por filtración, se lava con agua y se seca.

5 La recristalización a partir de alcohol da 48 g. de O-isobutiroiltiotiamina en forma de columnas incoloras que funden a 150°C.

Análisis: Calc. para $C_{16}H_{22}O_2S_2N_4$:
C, 52'43; H, 6'05; N, 15'29

Encontrado: C, 52'08; H, 6'17; N, 15'05

10 A una suspensión de 48 g. de O-sobutiroil-tiotiamina en 430 ml. de agua se añaden gota a gota 85ml. de peróxido de hidrógeno del 30%. La disolución resultante se agita a 30-40°C durante cinco horas, y después se añaden 32 g. de cloruro de bario dihidrato en 400 ml. de agua, y la mezcla se agita después durante una hora a la temperatura anteriormente dicha. La mezcla de reacción que contiene sulfato de bario separado se trata con carbón decolorante y el carbón y el sulfato de bario se separan por filtración. El líquido de filtración se concentra a 40°C o menos bajo presión reducida. Se añaden 500 ml. de alcohol caliente al residuo, que se deja enfriar después. Se precipitan 41 g. de clorhidrato de O-isobutiroiltiamina.

25 Análisis: Calc. para $C_{16}H_{24}O_2N_4S_2Cl_2$: C, 47'17 ;
H, 5'94 ; N, 13'75

Encontrado: c, 47'05; H, 6'02; N, 13'72

30 A una disolución de 40 g. de clorhidrato de O-isobutiroiltiamina en 60 ml de agua se añaden 11 g. de hidróxido de sodio en 50 ml. de agua. A la disolución resultante se añaden gota a gota con agi-



324325

tación una disolución de 20 g. de yodo y 15 g. de yoduro de potasio en 200 ml. de agua.

5 A medida que transcurre la adición, aparece un precipitado. Cuando la mezcla de reacción da un resultado positivo en la reacción de almidón-yodo, se interrumpe la adición. El precipitado se recoge por filtración y se disuelve en cloroformo. Esta disolución se lava a fondo por agitación con agua, y el cloroformo se separa por destilación. El residuo
10 se recristaliza a partir de acetato de etilo, alcohol o acetona. Se obtienen 30 g. de O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro, que funde a 144-145°C, con un rendimiento del 87%.

15 Análisis: Calc. para $C_{32}H_{46}N_8O_6S_2$: C, 54'68;
H, 6'60; N, 15'94

Encontrado: C, 54'67; H, 6'74; N, 15'83

EJEMPLO II

A una suspensión de 4'2 g. de clorhidrato de O-isobutiroiltiamina (preparada por el procedimiento descrito en la segunda operación del Ejemplo I)
202 en 30 ml. de agua, se añade disolución 4N de hidróxido de sodio para ajustar el pH de la disolución a aproximadamente 12'0, en un baño de hielo.

A esta disolución se añaden gradualmente
25 con agitación y enfriamiento 0'86 g. de bromo dilu-
dos con 30 ml. de agua. Una vez terminada la adición del bromo, se continúan durante media hora la agitación y el enfriamiento. La mezcla de reacción se somete a extracción con acetato de etilo, se lava el
30 extracto con una disolución saturada de cloruro de



324325

5 sodio, y se seca con sulfato de sodio anhidro. El acetato de etilo se separa por destilación y el residuo se recristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtienen 2'4 g. de 0,0'-diisobutiroiltiaminodisulfuro, que funde 144-145°C, con rendimiento del 66%.

EJEMPLO III

10 A una disolución de 40 g. de clorhidrato de 0-isobutiroiltiamina (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo I) en 60 ml. de agua, se añaden 11 g. de hidróxido de sodio en 50 ml. de agua en un baño de hielo, con agitación.

15 La disolución amarilla resultante se oxida con 75 ml. de disolución de peróxido de hidrógeno al 7%, mientras se continúan la agitación y el enfriamiento. El precipitado obtenido se trata como se describe en el Ejemplo I. Se obtienen 29'0 g. de 0,0'-diisobutiroiltiaminodisulfuro, con un rendimiento del 84%.

EJEMPLO IV

20 A una disolución de 40 g. de clorhidrato de 0-isobutiroiltiamina (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo I) en 100 ml. de agua, se añaden 11 g. de hidróxido de sodio en 40 ml de agua, en un baño de hielo y con agitación. A la disolución amarilla resultante se añaden gradualmente gota a gota 18 ml. de disolución de ferricianuro de potasio al 20%, con agitación y enfriamiento. Al tratar la mezcla de reacción como se describe en el Ejemplo I, se obtienen 24 g., con un rendimiento del 70% de 0,0'-isobutiroiltiaminodisulfuro.



324325

EJEMPLO V

A una suspensión de 5'6 g. de tiaminodisulfuro en 50 ml. de piridina seca, se añaden 3'8 g. de anhídrido isobutírico, con agitación.

5 Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante cinco horas, y después a 60°C durante tres horas. La piridina se separa por destilación bajo presión reducida, y el residuo aceitoso se disuelve en cloroformo. Esta disolución se lava con agua, con disolución de carbonato de sodio al 10%, y con agua sucesivamente, y se seca con sulfato de sodio anhidro.

10 Después de eliminar el cloroformo, los polvos residuales de color amarillo pálido se purifican por recristalización a partir de acetato de etilo, y se obtienen

15 5'3 g. de O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro, en forma de cristales blancos que funden a 143'5-144'5°C. El producto se identifica con la muestra analizada del ejemplo I en el diagrama del espectro de absorción infrarroja.

20 EJEMPLO VI

A una suspensión de 5'6 g. de tiaminodisulfuro en 15 ml. de piridina se añaden 2'4 g. de cloruro de isobutiroilo, con agitación. Esta mezcla se agita durante media hora a temperatura ambiente, y se

25 obtiene una disolución de color amarillo claro. Esta disolución se agita después durante quince horas y la piridina se separa por destilación bajo presión reducida.

30 El residuo aceitoso se disuelve en agua y se hace alcalino con carbonato de sodio al 7%. Esta



324325

disolución se somete a extracción con cloroformo, el extracto se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se separa después por destilación. El residuo de color amarillo pálido se cristaliza a partir de acetato de etilo. Se obtienen 4'6 g. de 0,0'-isobutiroiltiaminodisulfuro, en forma de prismas blancos que funden a 143-144°C.

EJEMPLO VII

A una suspensión de 1'28 kg de tiaminodisulfuro crudo (que se formula $C_{24}H_{34}O_4N_8S_2-CH_3COCH_3-H_2O$) en 6 l. de piridina seca, se añaden 470 g. de cloruro de isobutiroilo, con agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos. Esta reacción es ligeramente exotérmica, y al final de la reacción se produce una disolución transparente. La mezcla de reacción se deja reposar durante la noche. El disolvente se separa a 40°C o menos en un baño de agua bajo presión reducida. Al residuo aceitoso resultante se añade ácido clorhídrico diluído, y después se hace alcalino con agua amoniacal. Esta disolución alcalina se somete a extracción con acetato de etilo o cloroformo, y el extracto se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Al separar el disolvente por destilación, se obtienen columnas incoloras. La recristalización a partir de acetato de etilo da 1'05 kg. de 0,0'isobutiroiltiaminodisulfuro en forma de columnas incoloras que funden a 143°C, con un rendimiento del 74%. El productos se identifica con el del Ejemplo I en el diagrama del espectro de absorción infrarroja.

Esta solicitud que corresponde a la presen-



324325

tada en Japón, el 18 de Marzo de 1965, números 15.343 y 15.344, 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:

10

1º.- Un procedimiento para preparar O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro que comprende hacer reaccionar tiotiamina con ácido isobutírico, tratar la O-isobutiroiltiotiamina resultante con un agente desulfurante, y tratar la O-isobutiroiltiamina resultante con un oxidante.

15

2º.- Un procedimiento según el punto 1, en el que dicho agente desulfurante es peróxido de hidrógeno.

20

3º.- Un procedimiento según el punto 1, en el que dicho oxidante está seleccionado del grupo que consta de halógeno, peróxido de hidrógeno y ferricianuro alcalino.

25

4º.- Un procedimiento según el punto 1, en el que se emplea halogenuro de isobutiroilo en lugar de ácido isobutírico.

5º.- Un procedimiento para preparar O,O'-

324325



isobutiroiltiaminodisulfuro que comprende hacer reaccionar tiaminodisulfuro con anhídrido isobutírico en presencia de un aceptor de ácido.

5 6º.- Un procedimiento para preparar O,O'-isobutiroiltiaminodisulfuro, que comprende hacer reaccionar tiaminodisulfuro con halogenuro de isobutiroilo, en presencia de un aceptor de ácido.

7º.- Un procedimiento para preparar O,O'-diisobutiroiltiaminodisulfuro.

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

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

Madrid,

P.A.

Alberto de Elorza
Por

PSO/.