



MEMORIA DESCRIPTIVA
 =====

Correspondiente a una Patente de Invención por 20 años,
 para todo el territorio español y protectorados por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL BIS(ANTIPIRINILMETILAMINOMETANSULFONATO) DE 3-[(4-AMINO-2-METIL-5-PIRIMIDIL)-METIL]-4-METIL-5-(2-HIDROXIETIL)-TIAZOLIO"

A favor de: DON CONRADO FOLCH VAZQUEZ, de nacionalidad española, residente en BARCELONA, Avda. de Jose Antonio, 512

=====

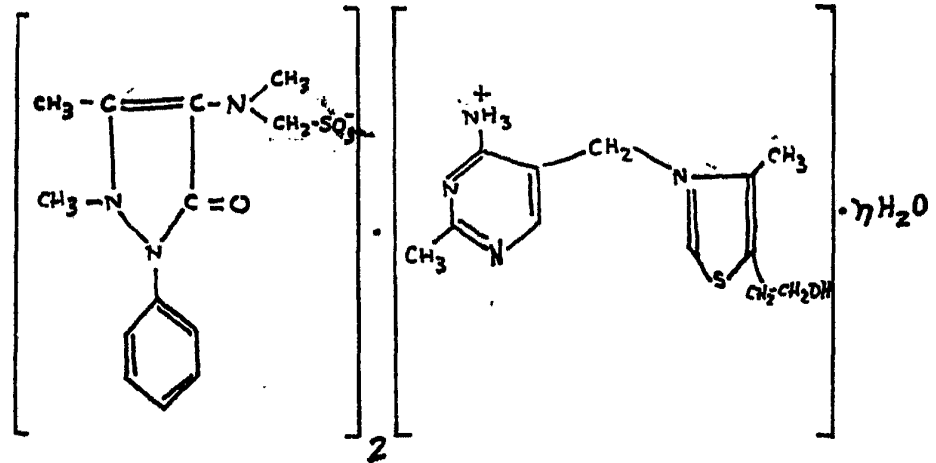
El compuesto objeto de la presente invención se caracteriza por poseer en una misma molecula los iones organicos activos del 2,3-dimetil-amino-1-fenil-3-pirazolin-5-ona-4-metilaminometansulfonato sodico (o antipirininilmetilamino metansulfonato sodico) y del clorhidrato del cloruro de 3-[(4-amino-2-metil-5-pirimidil)-metil]-4-metil-5-(2-hidroxietyl)-tiazolio (clorhidrato de aneurina, clorhidrato de cloruro de tiamina, o Vitamina B₁), en la propor-



22

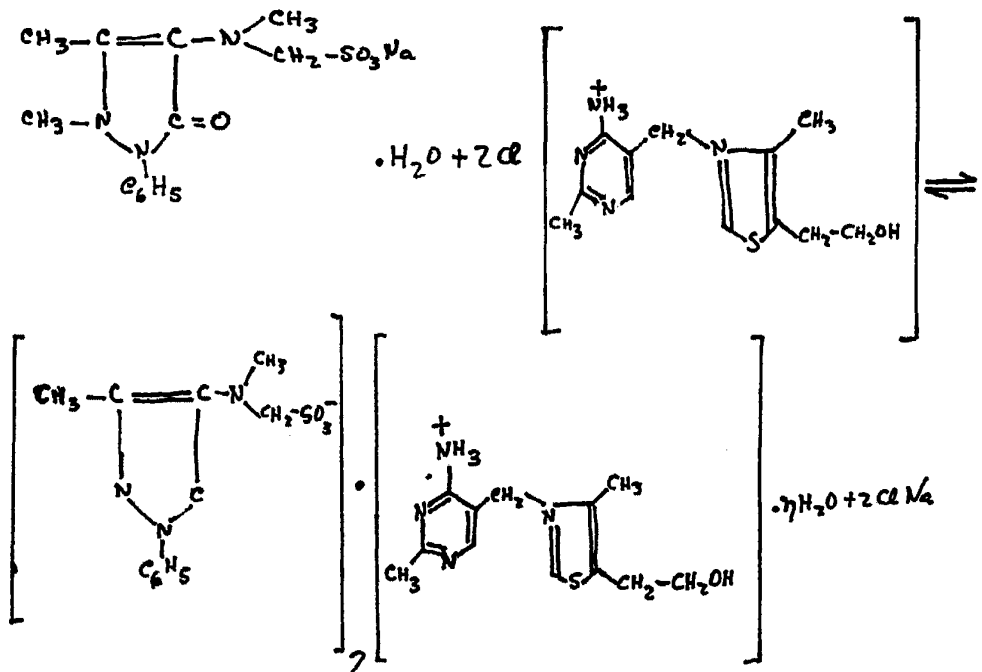
10 cion de 2 iones-gramo del primero por 1 ion-gramo del se-
gundo, neutralizandose entre ellos.

Esta nueva combinacion corresponde a la formula siguien-
te:



o sea al bis (2,3-dimetilamino-1-fenil-3-pirazolin-5-ona-4-
-metilaminometansulfonato) de 3- [(4-amino-2-metil-5-pi-
rimidil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxietyl)-tiazolio.

15 Segun la presente invención, el procedimiento para la
obtencion del compuesto citado, consiste en hacer reaccio-
nar el antipirininilmetilamino-metansulfonato sodico con el
clorhidrato de aneurina, en relacion molar 2:1, como se in-
20 dica en el esquema siguiente:





La reacción se lleva a cabo mezclando las dos materias primas mencionadas en un disolvente alcoholico anhidro con o sin adición de un disolvente de polaridad inferior, como cloroformo, benceno u otros, con el fin de insolubilizar
25 al maximo el cloruro sodico que se forma, a la vez que se efectua una adecuada agitación y un calentamiento moderado, manteniendo el liquido de reacción a una temperatura comprendida entre 35° y 50° C.

Los medios utilizados como disolventes de reaccion se han escogidos debido a su capacidad de disolver el compues
30 to formado, y a la debil solubilidad del cloruro sodico en los mismos.

Despues de separar por filtracion la sal inorganica, se aisla el producto sintetizado por evaporación del disolven-
35 te a presion reducida, con o sin lavados adicionales con disolventes no polares de gran volatilidad, como eter de petroleo o acetato de etilo, o bien por cristalizaciones sucesivas.

Al producto asi obtenido, que aparte del agua de hidra-
40 tación que lleva incorporada, variable segun el tiempo de secado, solo contiene como impurezas una pequeña cantidad residual de cloruro sodico y una debil proporcion de los productos de partida, puede aplicarse una purificación posterior, Esta se efectua normalmente por recrystalización -
45 a partir de mezclas de alcohol absoluto: cloroformo o alcohol absoluto: benceno, con la que se consiguen muestras practicamente exentas de cloruro.

Al objeto de facilitar la comprensión del procedimien-
to de preparación de esta nueva sustancia, se describen con
50 detalle, a continuación, dos ejemplos practicos de realización:

EJEMPLO 1



En un matraz provisto de refrigerante con tubo de silicagel y agitador se mezclan a 600 ml de alcohol etilico absoluto, 84,2 gr. (0'24 mols) de antipirininilmetilamino-
55 metansulfonato sodico monohidrato y 40'5 gr. (0'12 mols) de clorhidrato de aneurina, calentando a una temperatura de 40-45^o y agitaci3n durante un periodo de 40-60 minutos. Se deja depositar el cloruro sodico formado, y se filtra por
60 placa porosa lavando dos veces con 20 ml de alcohol absoluto. La soluci3n filtrada se evapora a sequedad a presi3n reducida. A fin de acelerar la eliminaci3n del alcohol residual absorbido, en la ultima etapa de secado puede triturarse el polvo humedo con disolventes mas volatiles como acetato de etilo o eter de petroleo, efectuando uno d
65 dos lavados, secando a continuaci3n en breve tiempo.

Se obtiene con un 90% de Rto. el bis (2,3-dimetilamino-1-fenil-3-pirazolin-5-ona-4-metilamino metansulfonato) de
3- [(4-amino-2-metil-5-pirimidil)-metil] -4-metil-5-(2-
70 hidroxietil)-tiazolio con un numero variable de moleculas de agua de hidrataci3n, de formula condensada $C_{38}H_{50}N_{10}O_9S_3$, peso molecular 887'1 para la formula anhidra (que se puede obtener secando al vacio inferior a 0'1 mm durante 3 horas a 45-47^oC), producto que recien obtenido y secado
75 normalmente presenta una riqueza del 93 al 95% en $C_{38}H_{50}N_{10}O_9S_3$ y un contenido en Cl residual del 1'5% (que para el 90% de Rto. en producto neto equivalen para las indicadas riquezas a 114'5 y 112 g.) Sea cual sea el grado de hidrataci3n, el producto se presenta en forma de polvo blan
80 co microcristalino, muy soluble al agua, soluble en metanol y alcohol de 95%, en alcohol absoluto caliente, en mezclas de alcohol: cloroformo, alcohol: benceno insoluble en acetona, acetato de etilo, eter etilico y eter de petroleo.



85 Soluble en ácido clorhídrico concentrado, presentando solo ligera opalescencia debido al cloruro sodico residual. El pH de una solución al 3% en agua destilada exenta de carbonico es de 4,1 - 4,3.

90 Presenta un punto de fusión de 115-119°, con descomposición. Con los reactivos usuales de las dos sustancias utilizadas en la síntesis de reacción positiva de ambos grupos ionicos constituyentes. El espectro infrarrojo (pastilla de bromuro potasico) acusa las bandas propias de los grupos que integran la molecula. El espectro ultravioleta en tampon de fosfatos de pH 7 presenta dos maximos: a 232'5 μ , E(1%;1cm):318 \pm 2 y a 366'5 μ , E(1%;1cm)269 \pm 2.

95 Se demostro que la reacción daba lugar a la formación de un compuesto nuevo y que el producto formado era el que reivindicamos en esta patente, es decir, precisamente con 2 aniones antipiriniimetilaminometansulfonicos por 1 catión divalente tiaminico, mediante las observaciones, pruebas y analisis siguientes, complementarios con diversas propiedades y solubilidades ya indicadas:

100 a) Una mezcla en proporción de 2 moles de antipiriniimetilaminometansulfonato sodico por un mol de clorhidrato de aneurina es insoluble en ácido clorhídrico concentrado, debido a la insolubilidad del primero de ellos en este ácido. Asimismo esta mezcla es insoluble en alcohol absoluto y en mezclas de este disolvente con cloroformo o benceno.

110 b) La mezcla anterior presenta un punto de fusión de 158-60°, quedando cristales que funden en el margen 170-210°C, mientras que el producto obtenido presenta un punto de fusión unico, distinto a los indicados.

c) En la reacción se aisla un precipitado que calcinado pesa



22 J

115 11'5 g. identificado como cloruro sodico, que representa el 82-83% de Rto. para los 0,24 moles teoricos del ejemplo indicado (2 moles por mol de producto formado).

d) Se demuestra que el nuevo compuesto estaba constituido por los dos iones de las materias de partida, sin haberse alterado sus grupos constituyentes, a parte de las reacciones cualitativas de identificación, por las valoraciones del ion antipiriniimetilaminometansulfonico (A⁻) mediante colorimetria con 1,2-naftoquinonsulfonato sodico y del cation tiaminico (T⁺) valorandolo por el metodo del tiocromo, segun los valores que se indican a continuacion para distintas muestras (porcentajes referidos a sustancias anhidra):

	<u>Muestras</u>			<u>Porcentajes teoricos para C₃₈H₅₀N₁₀O₉S₃</u>	
	% A ⁻	68'03	67'93	67'75	69'97
130	% T ⁺	30'40	30'72	30'38	30'03

EJEMPLO - 2

Se añaden 175'5 g.(0'5 mols) de antipiriniimetilamino metansulfonato sodico monohidrato y 84'3 g.(0'25 mols) de aneurina anhidra o la cantidad equivalente del producto parcialmente hidratado a unos 1000 ml de alcohol etilico absoluto y se calienta a unos 40° agitando durante unos 30 minutos. Se añaden seguidamente 300 ml de cloroformo y se continua la agitación durante 15-20 minutos, manteniendo la temperatura a 35-40°. A continuacion se filtra, lava con alcohol: cloroformo 2:1 (2 lavados de 15-20 ml) y el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida, efectuando si es preciso algunos lavados con eter de petroleo para acelerar la eliminación completa del alcohol residual. Se obtienen unos 214 g. (92% de Rto.) de un produc-



145 to de un 95' 0% de riqueza y un 0'2% de Cl residual, que
presenta las mismas características físicas y químicas que
el obtenido según el procedimiento descrito en el Ejemplo
1.

150 El producto obtenido, bien por este procedimiento bien
por el indicado en el ejemplo anterior, puede purificarse
tal como se ha indicado previamente en la parte general de
la memoria.

155 Queda sobreentendido que la protección que se recaba
para la invención no queda limitada a los ejemplos prác-
ticos de ejecución indicados, sino que se extiende a todas
aquellas formas esencialmente equivalentes de realización
del procedimiento, siempre y cuando dichas formas de rea-
lización queden comprendidas dentro de la siguiente:

N O T A
= = = =

160 Descrito el presente invento se declara como nuevas
y de propia invención las siguientes:

R E I V I N D I C A C I O N E S
= = = = =

165 1ª.- Procedimiento para la obtención del bis(antipiri-
nilmetilaminometansulfonato) de 3- [4-amino-2-metil-5-piri-
midil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxietil)-tiazolio, caracte-
rizado porque se hacen reaccionar 2 moles de 2,3-dimetila-
mino-1-fenil-3-pirazolin-5-ona-4-metilamino-metansulfonato
sódico monohidrato (O antipirinilmetilaminometansulfonato
170 sódico) con un 1 mol de clorhidrato del cloruro de β - [
(4-amino-2-metil-5-pirimidil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxi-
etil)-tiazolio (clorhidrato de aneurina, clorhidrato del
cloruro de tiamina, Vitamina B₁) anhidro o parcialmente
hidratado.

175 2ª.- Procedimiento para la obtención del bis(antipiri-



22

175 nilmetilaminometansulfonato) de 3- [4-amino-2-metil-5-pi-
rimidil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-tiazolio, se-
gun la reivindicacion primera, caracterizado porque la -
reacción se efectua en el seno de un disolvente alcoholico
180 anhidro, siendo los alcoholes etilicos e isopropilicos ab-
solutos, ejemplos de alcoholes aptos para este fin.

3ª.- Procedimiento de obtención del bis(antipirininil-
metilaminometansulfonato de 3- [4-amino-2-metil-5-pirimi-
dil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-tiazolio, segun
185 las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado por
adicionar al principio o durante la reacción al disolven-
te alcoholico otro disolvente de baja polaridad, como clo-
roformo o benceno, entre otros.

4ª.- Procedimiento de obtención del bis(antipirininil-
metilaminometansulfonato) de 3- [(4-amino-2-metil-5-pi-
rimidil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-tiazolio, se-
gun las reivindicaciones primera, segunda y tercera, carac-
terizado porque una vez efectuada la reacción se filtra pa-
ra eliminar el cloruro sodico formado, y el compuesto se
190 aisla por evaporación a presión reducida del disolvente,
con o sin lavados del producto semiseco con un disolven-
te volatil de baja polaridad, como eter de petroleo, o
acetato de etilo, entre otros.

5ª.- Procedimiento de obtención del bis(antipirininil-
metilaminometansulfonato) de 3 [(4-amino-2-metil-5-pirimi-
dil)-metil] -4-metil-5-(2-hidroxi-etil)-tiazolio, segun
las reivindicaciones primera, segunda, tercera y cuarta,
caracterizado porque concluida la reacción se elimina el
cloruro sodico por filtración en caliente, y el producto
200 se obtiene de su solución por cristalizaciones y concentra-
ciones sucesivas.

