

13



Exp: 23046.

339255

memoria descriptiva

CLASE DE
REGISTRO

una PATENTE DE INTRODUCCION,
por diez años en España.

NOMBRE Y
NACIONA-
LIDAD DEL
SOLICITANTE

SANKYO COMPANY LIMITED
- sociedad japonesa -

RESIDENCIA
Y DOMICILIO

Tokyo (Japón)
Nº 1-6, 3-chome, Nihonbashi Honcho, Chuoku

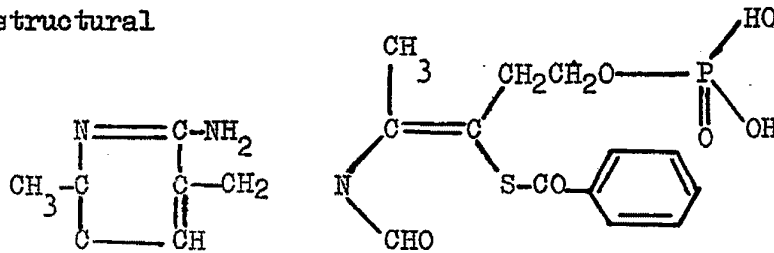
OBJETO

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR O-MONOFOSFATO
DE S-BENZOLTIAMINA Y SALES DEL MISMO".

.....

339255

1 El presente invento se refiere a un procedimiento para obtener un nuevo derivado de tiamina, es decir el O-monofosfato de S-benzoil-tiamina de la siguiente fórmula estructural



10 y sales del mismo. Estos compuestos son útiles como productos terapéuticos y de nutrición.

15 El nuevo O-monofosfato de S-benzoiltiamina y sales del mismo, posee la potencia de tiamina para organismos y, cuando se administra puede ser muy absorbido y produce un incremento muy alto y duradero en los niveles de tiamina en el cuerpo, en comparación con hidrocloreuro de tiamina.

20 Es bien conocido hasta ahora que el hidrocloreuro de tiamina es un importante compuesto para la terapia y la nutrición. Sin embargo, a causa de la baja absorción y breve duración del hidrocloreuro de tiamina en el cuerpo, es deseable obtener derivados de tiamina que tengan más alta absorción y mayor duración en el cuerpo que el hidrocloreuro de tiamina.

25 Como resultado de estudios para obtener derivados útiles de tiamina, que satisfagan tales requisitos, se ha descubierto inesperadamente que el O-monofosfato de S-benzoiltiamina puede producir sorprendentemente un incremento alto y duradero en los niveles de tiamina en el cuerpo, en



339255

1 comparación con hidrocioruro de tiamina, satisfaciendo así
suficientemente el requisito antes mencionado.

Los siguientes datos experimentales demostrarán
evidentemente que O-monofosfato de S-benzoiltiamina y sales
5 del mismo, tal como, por ejemplo, la sal de sodio, de este
invento, cuando se administra, puede absorberse mucho más
fácilmente y producir incremento muy alto y duradero en los
niveles de tiamina en el cuerpo en comparación con derivados
conocidos de tiamina, tales como hidrocioruro de tiamina.

10 1. Niveles de sangre en perros.

(1) Método.

Como muestras de ensayo se usaron cristales de O-
monofosfato de S-benzoiltiamina de la antes mencionada fór-
mula estructural y sal de sodio del mismo e hidrocioruro de
15 tiamina, normalizado por la farmacopea japonesa. Se adminis-
traron oralmente a perros en cantidades de 4,49 mg de O-mono-
fostato de S-benzoiltiamina (conteniendo dos moléculas de
agua de cristal), (equivalente a 3 mg de hidrocioruro de tia-
mina), 4,54 mg de la sal sódica de dicho éster de tiamina
20 (la cantidad equivalente) y 3 mg del hidrocioruro de tiamina,
respectivamente por kilogramo del peso del cuerpo del perro.

Perras cruzadas con un peso de 14,4 kg y 7,9 kg,
se utilizaron como animales experimentales. Se les dió ali-
mento para perros (fabricado por la Japan Cold-Storage Com-
pany, ltd.) durante dos días antes de la administración del
25 agente de ensayo y se les hizo ayunar durante 24 horas antes
y durante la extracción de sangre con el fin de mantener el

13



- 3.-

339255

1

nivel de sangre-tiamina tan constante como fuera posible y evitar variación en las condiciones experimentales.

5

Se extrajo sangre de la vena del cúbito de la pata delantera del animal experimental exactamente en una cantidad de 2 cc. antes y a un intervalo definido después de la administración de la muestra de ensayo antes mencionada. La sangre de cada extracción se disolvió inmediatamente en 12 cc. de agua destilada y la cantidad de tiamina total se determinó por el método fluriométrico de tiocromo.

10

(2) Resultado

Los resultados se dan en la Tabla I.

15

20

25



T A B L A I

Nivel de sangre de tiamina total en
perros después de administración oral

Muestra de ensayo y dosificación mg/kg, peso del cuerpo	Ensayo Nº	Peso cuerpo de perro kg	Antes de administración
Hidrocloruro de tiamina 3 mgs./kg.	1	14,4	9,0
	2	13,4	9,0
O-monofosfato (2H ₂ O) de S-benzoil-tiamina, 2 4,49 mgs/kg	3	13,4	9,0
O-monofosfato de S-benzilo-tiamina disódico 4,54 mgs/kg	4	7,9	8,8

Nivel de tiamina en sangre, γ%

Después de administración, horas									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
18.6	26.5	-	19,1	-	12.0	-	-	-	9,0
26.7	22.4	-	14.7	-	12.0	-	-	-	9.0
157.1	81.4	-	46.9	-	37.4	-	-	-	24.8
78.1	-	53,6	-	36.0	-	-	26.9	-	-

'13



339255

- 5.-

1
5
10
15
20
25

Como se muestra en la tabla, los niveles de tiamina en sangre en los casos con O-monofosfato de S-benzoiltiamina y la sal disódica del mismo alcanzan el máximo dentro de 1 - 2 horas. Es sorprendente que las máximas cantidades aumentadas de tiamina en sangre después de administración de O-monofosfato de S-benzoiltiamina y de la sal disódica del mismo son alrededor de 4 - 8 veces tan grandes como aquellas después de la administración del hidrocloreto de tiamina. Esto es, que aquellos en los primeros dos casos son respectivamente 148,1 y 69,3% mientras que aquellos en el último caso son 17,5 y 17,7%. Además, los niveles de tiamina en sangre después de la administración de los compuestos de este invento son significativamente más altos aún 6 - 8 horas después de la administración, que aquellos después de la administración de hidrocloreto de tiamina.

2. Excreción urinaria en hombres.

(1) Método

Las muestras de ensayo usadas y el método del ensayo de tiamina fueron los mismos que en el expediente anterior. Las excreciones de tiamina en la orina de hombres adultos en un periodo de 24 horas después de administración oral se determinaron sin limitación de trabajo y alimentación.

(2) Resultados.

Los resultados se muestran en la tabla II.



339255

1

T A B L A II

	Muestra de ensayo (dosificación, mg/ kg. peso cuerpo)	Ensayo Nº	Peso cuerpo kg. y edad del hombre	Excreción de tiamina en orina en 24 horas, %
5	Hidrocloreuro de tiamina 1 mg/kg	1	60, 24	1.029
		2	72, 32	1.008
	O-monofosfato de S-benzoiltiamina (2H ₂ O)	3	60, 24	14.230
10	1,49 mgs/kg	4	72, 32	25.250

15

Los datos en la tabla aparentemente demuestran que las cantidades de tiamina desprendidas en la orina, después de la administración de O-monofosfato de S-benzoiltiamina, son de 14 - 25 veces más que aquellas después de la administración de hidrocloreuro de tiamina, demostrando así que el primer compuesto puede ser bastante más fácilmente absorbido en el cuerpo que este último.

20

3. Otras características biológicas de O-monofosfato de S-benzoiltiamina.

El O-monofosfato de S-benzoiltiamina de este invento tiene más baja toxicidad que el hidrocloreuro de tiamina, como se muestra en la Tabla III.

25

T A B L A III

Toxicidad aguda en ratones cruzados de clase A
LD₅₀ en mg/g, de peso del cuerpo

13



- 7. -

339255

1

Método de administración

	<u>Por boca</u>	<u>Inyección intravenosa</u>
Hidrocloruro de tiamina	9	0,1
5 O-monofosfato de S-benzoiltiamina	15	2,2

10

El O-monofosfato de S-benzoiltiamina de este invento es resistente a la aneurinasa I y II, a las enzimas destructoras de tiamina Matsukawa y Misawa y al *Bacillus aneurinolyticus* producido por cultivo de *Bacillus thiaminolyticus* de Kimura y Aoyama respectivamente.

15

El O-monofosfato de S-benzoiltiamina de este invento es prominente, porque puede ser convertido fácilmente en la forma activa de tiamina en el cuerpo y puede ser fácilmente utilizado en el cuerpo como fuente de tiamina. Además, este derivado de tiamina puede ser fácilmente absorbido en el cuerpo manteniendo niveles altos de tiamina en las vísceras durante un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, es muy útil para remedios especialmente en algunas enfermedades humanas en que no son eficaces los derivados conocidos de tiamina, tales como el hidrocloruro de tiamina.

20

Según el presente invento, puede prepararse de las siguientes maneras O-monofosfato de S-benzoiltiamina:

25

1. Se hace reaccionar monofosfato de tiamina con cloruro de benzoilo bajo la condición de que el pH sea de alrededor de 7 - 14. Esta reacción puede efectuarse tratando los reactivos en agua o en un disolvente orgánico acuoso



339255

1

5

10

15

20

tal como metanol acuoso, etanol acuoso o acetona acuosa bajo una condición alcalina tal, que el pH sea de alrededor de 7 - 14, preferentemente con un pH de alrededor de 9 - 12. La temperatura de la reacción puede variarse dependiendo del pH de la mezcla de reacción y en la práctica las temperaturas por debajo de aquellas, que inducen la descomposición de la tiamina del tipo de tiol al que se aplica aquel pH. En la práctica es preferible realizar la reacción a temperatura de alrededor de 0 - 30°C especialmente alrededor de 5 - 20°C. La proporción molar de los reactivos utilizados es teóricamente 1 : 1, pero 1,5 - 3 moles de cloruro de benzoilo por 1 mol de monofosfato de tiamina se utilizan preferentemente. Cuando se usa agua como medio de reacción, la mezcla de reacción, se acidifica (por ejemplo a pH de 3,5 - 4) con un ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico seguido de filtración de los precipitados para obtener el producto deseado. Si se usa un disolvente orgánico acuoso como medio de reacción, la mezcla de reacción, después de completar la misma, se concentra para eliminar el disolvente orgánico, se acidifica el concentrado con un ácido y los precipitados así formados se filtran para obtener el producto deseado.

25

2. El monofosfato de tiamina se hace reaccionar con benzoiltiosulfato de sodio ($C_6H_5COSSO_3Na$) bajo la condición de que el pH sea alrededor de 7 - 14. Esta reacción puede efectuarse tratando los reactivos bajo una condición alcalina tal que el pH sea de alrededor de 7 - 14, preferen



339255

1
temente con un pH de alrededor de 10 - 13, en agua o en un
disolvente orgánico acuoso, tal como metanol acuoso, etanol
acuoso o acetona acuosa. La temperatura de la reacción
puede variarse dependiendo del pH, al que se realiza la
5 reacción, y en la práctica la reacción se conduce a tempe-
raturas por debajo de aquellas, que causan la descomposi-
ción de la tiamina del tipo tiol a aquel pH. Es preferible
efectuar la reacción a temperaturas de alrededor de 0 - 30°C,
especialmente alrededor de 5 - 20°C. La proporción molar
10 de los reactivos es teóricamente 1 : 1, pero 1,5 - 3 moles
de benzoiltiosulfato de sodio por 1 mol de monofosfato de
tiamina se usa preferentemente en la práctica. En la pro-
ducción comercial efectiva es preferible tratar monofosfato
de tiamina con benzoilsulfato de sodio en una proporción
15 molar de 1 : 1,5 - 2,0 al pH de alrededor de 11 - 12 y a
temperatura de alrededor de 20°C durante un periodo de al-
rededor de 1 - 2 horas. Después de completar la reacción,
el producto deseado, O-monofosfato de S-benzoiltiamina se
obtiene de la mezcla de reacción, de la misma manera que se
20 ha descrito en el párrafo 1. Cuando se usa agua como medio
de reacción, la mezcla de reacción con o sin condensación
se acidifica (por ejemplo, al pH 3,5 - 4) con un ácido, tal
como ácido clorhídrico o sulfúrico. Los precipitados así
formados se aíslan después por filtración, para obtener el
25 producto deseado. Si se usa como medio de reacción un di-
solvente orgánico acuoso, la mezcla de reacción se concen-
tra para separar el disolvente orgánico, seguido de acidi-



339255

1
ficación con ácido de la misma manera que se ha descrito arriba. Los precipitados así formados, son aislados por filtración para obtener el producto deseado.

5
El uso de benzoiltiosulfato de sodio para el propósito de acilación hasta ahora no es desconocido. Se ha encontrado que este compuesto puede emplearse eficazmente como agente acilador. Por lo tanto, la reacción de acilación arriba descrita es un nuevo procedimiento para la acilación. Además es ventajoso que la producción de O-monofosfato de S-benzoiltiamina de acuerdo con este proceso de
10
reacción da por resultado un mayor rendimiento del producto deseado, que aquel con uso de cloruro de benzoilo en el procedimiento según el párrafo 1.

15
3. Se hace reaccionar monofosfato de tiamina con disulfuro de dibenzoilo ($C_6H_5COSSCOC_6H_5$): al realizar la reacción, se elige en el pH entre alrededor de 7 - 14, preferentemente entre alrededor de 11 - 13 para mantener alcalina la mezcla de reacción. Es preferible realizar la reacción a temperaturas por debajo de aquellas que causan la
20
descomposición de la tiamina del tipo tiol a aquel pH, tal como, por ejemplo, en el alcance entre 5 - 30°C, deseablemente entre 5 - 20°C. Esta reacción se conduce añadiendo monofosfatos de tiamina a un disolvente orgánico acuoso, tal como metanol acuoso, etanol acuoso o acetona acuosa,
25
controlando el pH al alcance descrito arriba y añadiendo después una solución de disulfuro de dibenzoilo disuelto en disolvente orgánico, tal como cloroformo o dicloroetano

13



- 11.-

339255

1

a la mezcla resultante.

5

10

Después de completar la reacción, el producto deseado, O-monofosfato de S-benzoiltiamina, puede aislarse de la mezcla de reacción por el siguiente procedimiento. Después de completar la reacción, la capa de cloroformo, si es necesario después de la adición de agua a la mezcla de reacción, es separada, y la capa acuosa, con o sin concentración, después se acidifica con un ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico (por ejemplo, al pH de alrededor de 3,5 - 4) y los precipitados de O-monofosfato de S-benzoiltiamina así formados, se aíslan por filtración.

15

Como en el caso bajo el párrafo 2, este procedimiento es una nueva reacción de acilación, puesto que el disulfuro de dibenzoilo hasta ahora no se ha utilizado en la acilación de compuestos de derivados de tiol y, por lo tanto, no se había esperado que pudiera utilizarse disulfuro de dibenzoilo para la acilación de compuestos de tiamina del tipo de tiol.

20

El O-monofosfato de S-benzoiltiamina, obtenido en los procedimientos arriba citados, es un compuesto cristalino, que es estable, resistente al calor y a la luz, no higroscópico y no poseyendo característica de olor en los usuales derivados de tiamina. Por lo tanto, puede utilizarse en una amplia variedad de preparaciones terapéuticas y de nutrición.

25

Además, puede convertirse en las sales por métodos conocidos en sí. Por ejemplo, puede convertirse en sales de calcio y sodio respectivamente con hidróxidos de calcio y sodio.



13 ABR 1967

339255

- 12.-

1

Los siguientes ejemplos ilustran el invento sin limitar el mismo.

Ejemplo 1

5 A una solución de 4,3 partes de hidrocioruro de monofosfato de tiamina disueltas en 16 partes de agua, se añaden, con refrigeración de hielo, 11 partes de solución acuosa al 15% de hidróxido sódico. Se añaden a gotas 2,1 partes de cloruro de benzoilo a la mezcla, agitando, manteniendo alcalina la mezcla de reacción por adición ocasional de hidróxido sódico acuoso. Se neutraliza la solución resultante, se concentra al vacío y el pH se ajusta después a 3,5 - 4 con ácido clorhídrico concentrado para precipitar O-monofosfato de S-benzoilo crudo. El producto se suspende después en agua y el pH se ajusta a 7,0 con adición de hidróxido sódico a una solución. El pH de la solución se ajusta con ácido clorhídrico a 4,0 para dar el producto puro, que pesa 3,4 g; punto de fusión alrededor de 165°C (con descomposición).

10

15

20

Análisis: Calculado para $C_{19}H_{23}O_6N_4SP \cdot 2H_2O$:

C, 45,49; H, 5,42; N, 11,15

Hallado: C, 45,56; H, 5,37; N, 11,02

25

El hidrocioruro de monofosfato de tiamina, usado para el material de partida, ha sido preparado de la manera siguiente: 28,6 g de ácido ortofosfórico se calientan hasta alrededor de 270°C. Después de enfriar hasta cerca de 100°C, se añaden 4,0 g de hidrocioruro de tiamina al ácido resultante y se continúa calentando hasta el cese de la evolución

13



- 13.-

339255

1 del gas de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se vierte sobre agua de hielo y se añade acetona para precipitar fosfatos de tiamina. Los precipitados se disuelven en 17 cc. de ácido clorhídrico 1N y la solución se deja reposar a temperatura ambiente durante alrededor de 7 días, durante cuyo periodo se hidroliza el polifosfato de tiamina para dar el monofosfato solamente. Se añade después acetona a la solución y la mezcla se coloca en una caja de hielo para obtener hidrocioruro de monofosfato de tiamina.

10 EJEMPLO 2

A una solución de 3,5 partes de monofosfato de tiamina disuelto en 10 partes de agua, se añade, con refrigeración de hielo, una solución de 1,2 partes de hidróxido sódico disuelto en 2,8 partes de agua. A la solución resultante se agrega en pequeñas porciones, 3,6 partes de benzoil tiosulfato sódico pulverizado, agitando. Durante la reacción se añade ocasionalmente solución de hidróxido sódico para mantener alcalina la mezcla de reacción. La mezcla de reacción después es filtrada, se ajusta el pH alrededor de 3,5 - 4 y se deja reposar para precipitar cristales de O-monofosfato de S-benzoiltiamina, que se trata posteriormente de la misma manera que en el Ejemplo 1.

Rendimiento 4,0 partes. Punto de fusión alrededor de 165°C (con descomposición).

25 El benzoiltiosulfato de sodio, usado como material de partida en la reacción arriba citada, se obtiene por el siguiente método: A una solución de 3,2 partes de tiosulfa

13 ABR 1967



339255

- 14.-

1

to sódico (conteniendo 5 moléculas de agua de cristalización) disuelto en 3,2 partes de agua, se añaden 5,2 partes de etanol. A la mezcla resultante se añaden 2,1 partes de cloruro de benzoilo manteniendo la temperatura a alrededor de 15°C durante la adición, para producir benzoiltiosulfato de sodio cristalino, punto de fusión por encima de 120°C (con descomposición).

5

EJEMPLO 3

Cincuenta partes de etanol se añaden a una solución de 3,5 partes de monofosfato de tiamina disuelto en 10 partes de agua. A la solución resultante se añade una solución de 1,2 partes de hidróxido sódico disuelto en 2,8 partes de agua, y la mezcla es tratada con benzoiltiosulfato de sodio, de la misma manera que en el Ejemplo 2. Después de completar la reacción, el etanol se separa por destilación y el residuo es tratado de la misma manera que en el Ejemplo anterior para obtener 3,7 partes del producto cristalino.

10

15

EJEMPLO 4

20

25

Una solución de 1,2 partes de hidróxido sódico en 4,0 partes de agua se añade a una solución de 3,5 partes de hidrocloreuro de monofosfato de tiamina en 7 partes de agua con refrigeración por hielo. Después de adición de 10 partes de metanol, la mezcla se reúne con una solución de 5 partes de disulfuro de dibenzoilo en alrededor de 30 partes de cloroformo por adición en pequeñas porciones. Durante la reacción se añade ocasionalmente hidróxido sódico acuoso



10

339255

1

para mantener el pH alrededor de 12. La mezcla de reacción, después de adición de 9 partes de agua, se filtra y al filtrado se agrega ácido clorhídrico para hacer la solución ligeramente ácida. La capa de cloroformo es separada y se concentra la capa acuosa. El pH del concentrado se ajusta después a alrededor de 4 y se deja reposar para precipitar cristales de O-monofosfato de S-benzoiltiamina, que se purifican de la misma manera que en el Ejemplo 1. Rendimiento 3,0 partes, punto de fusión, alrededor de 165°C (con descomposición).

5

10

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{23}O_6N_4SP \cdot 2H_2O$:
 C, 45,49; H, 5,42; N, 11,15
 Hallado: C, 45,74; H, 5,59; N, 11,10.

EJEMPLO 5

15

A una mezcla de 20 partes de O-monofosfato de S-benzoiltiamina con 1.000 partes de agua se añaden gradualmente .3 partes de hidróxido cálcico mezclado con una pequeña cantidad de agua para ajustar el pH de la mezcla a alrededor de 7. La mezcla resultante se filtra y el filtrado se deja reposar para precipitar cristales de la sal de calcio de O-monofosfato de S-benzoiltiamina. Los precipitados se filtran, lavan con una pequeña cantidad de agua y se secan. Rendimiento 19,6 partes, punto de fusión alrededor de 170°C (con descomposición).

20

25

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{21}O_6N_4SPCa \cdot 2H_2O$:
 Ca, 7,41; H₂O 6,67
 Hallado: Ca, 7,38; H₂O 6,63



13

339255

1

EJEMPLO 6

5

10

15

20

25

A una mezcla de 10 partes de O-monofosfato de S-benzoiltiamina con 35 partes de agua se añade agitando y enfriando con hielo una solución al 10% de hidróxido sódico para ajustar el pH a alrededor de 8. La solución resultante se filtra, se le agrega acetona y se deja reposar en sitio frio para precipitar cristales de la sal de sodio de O-monofosfato de S-benzoiltiamina. Los cristales son filtrados en sitio frio y disueltos en una pequeña cantidad de agua. Después se añade acetona a la solución para dar una recristalización de producto purificado, que fué secado al vacío sobre anhídrido fosfórico.

Rendimiento 8 partes. Este producto es higroscópico y se descompone a alrededor de 150°C.

Análisis. Calculado para $C_{19}H_{21}O_6N_4SPNa_2$:

C, 44,71; H, 4,15; Na, 9,01

Hallado: C, 44,53; H, 4,10; Na, 9,16

N O T A . -
 = = = = =

La presente patente de introducción, comprende las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para preparar O-monofosfato de S-benzoiltiamina y sales del mismo, caracterizado porque se hace reaccionar monofosfato de tiamina con un agente benzoylizador en una condición tal que el pH sea de 7 - 14, aislando O-monofosfato de S-benzoiltiamina formado de la mezcla



13

- 17.-

339255

1 de reacción, y, si se desea, convirtiendo el monofosfato obtenido en sales del mismo por métodos conocidos en sí.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar monofosfato de tiamina con un agente benzoilizador, seleccionado del grupo consistente en cloruro de benzoilo, tiosulfato de benzoilo sódico y disulfato de dibenzoilo en una condición 5 tal que el pH sea alrededor de 7 - 14, aislando O-monofosfato de S-benzoiltiamina formado de la mezcla de reacción, y si se desea, convirtiendo el monofosfato obtenido en sales 10 del mismo por el método conocido en sí.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque comprende la operación de hacer reaccionar monofosfato de tiamina con cloruro de benzoilo bajo condiciones tales que se obtenga un pH de alrededor de 7 - 14, 15 en agua o en disolvente orgánico acuoso para formar O-monofosfato de S-benzoiltiamina, y si se desea convertir el monofosfato así obtenido en sales del mismo por el método conocido en sí.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado por hacer reaccionar monofosfato de tiamina con benzoiltiosulfato de sodio bajo la condición de que 20 el pH sea alrededor de 7 - 14 en agua o en un disolvente orgánico acuoso para formar O-monofosfato de S-benzoiltiamina y, si se desea, en sales del mismo, por el método conocido 25 en sí.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque comprende el tratar una solución por suspensión de monofosfato de tiamina en agua o en un di-



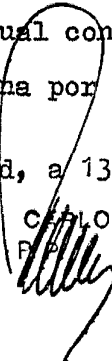
339255

1 solvente orgánico acuoso con una solución de disulfuro de
dibenzoilo disuelto en disolvente orgánico, aislando el O-
monofosfato de S-benzoiltiamina deseado desde la capa acuosa
obtenida por separación de la capa de disolvente orgánico
5 y si se desea, convirtiendo el O-monofosfato de S-ben-
zoiltiamina en sales del mismo por el método conocido en sí.

6.- Procedimiento para preparar O-monofosfato de S-
benzoiltiamina y sales del mismo.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva, la cual consta de dieciocho hojas fo-
10 liadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 de Abril de 1967.

CARLOS ROEB


15

20

25