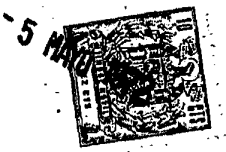
# 402406

PATENTE DE INVENCION

Serie 3.

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE
SUBCLASE



*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETIMERCURITIOSALICILATO DE AMINO-2 PIRIMIDINA.

*Solicitante* Charles PILET y Dominique BOCHER, ambos de nacionalidad francesa, residente en

Int. Cl.²: C07F//A61K

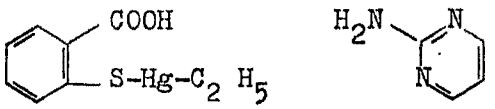
La presente invención tiene por objeto, a título de compuesto nuevo, el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina y su utilización como agente bacteriostático, bactericida y fungicida.

Los solicitantes acaban de descubrir que era po

POOR QUALITY

sible obtener un excelente agente antiséptico dotado de excelentes propiedades bacteriostáticas, bactericidas y fungicidas utilizando la sal de amino-2 pirimidina del ácido etilmercuritiosalicílico.

La presente invención tiene por tanto por objeto, a título de compuesto nuevo, el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina de fórmula bruta $C_{13}H_{15}N_3O_2SHg$ que puede representarse por la fórmula desarrollada siguiente:




Su peso molecular es de 477,5 y su composición centesimal es la siguiente:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| C % | 32,67 | H % | 3,14 | H % | 8,79 |
| O % | 6,70 | S % | 6,70 | Hg % | 41,98 |

Este compuesto se presenta en forma de un polvo de color blanco crema con un pequeño olor característico.

Su punto de fusión instantáneo (en el bloque Maquenne) es de 91ºC ± 1º.

La solubilidad del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina en los diferentes disolventes es la siguiente: (expresada en peso)

4,5 % en cloroformo

1,5 % en etanol

1 % en agua alcalinizada

1 % en metanol

1 % en acetato de etilo

402406

0,5 % en benceno y

0,4 % en éter.

La presente invención tiene igualmente por objeto un procedimiento para la preparación del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina.

Su preparación se efectúa salificando el ácido etilmercuritiosalicílico con la amino-2 pirimidina por calentamiento al reflujo de una solución etanólica de ácido etilmercuritiosalicílico con un ligero exceso de amino-2 pirimidina (el ácido etilmercuritiosalicílico es un producto comercial).

Por refrigeración, cristaliza el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina y entonces se escurre y a continuación se recristaliza con vistas a purificarle.

Se presenta entonces en forma de microcristales incoloros.

Este procedimiento permite obtener el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina con un excelente rendimiento.

La pureza del producto obtenido puede determinarse por medio de la valoración siguiente:

En un frasco cónico de 100 $cm^3$, se pesa exactamente una prueba de ensayo p de aproximadamente 0,5 g de etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina a la cual se añaden 5 $cm^3$ de ácido sulfúrico concentrado. Se calienta entonces suavemente hasta carbonización. Se prosigue el calentamiento y se añade gota a gota disolucion de agua oxigenada hasta que la solución sea practicamente incolora. Se diluye entonces en 50 $cm^3$ de agua aproximadamente,

se refrigera y se valora por medio de una solución 0,1 N de tiocianato amónico en presencia de sulfato férrico y de amonio como indicador.

Si n es el número de centímetros cúbicos de solución 0,1 N de tiocianato empleados (1 $cm^3$ de solución 0,1 N de tiocianato amónico corresponde a 0,02387 g de etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina) el contenido del producto en % es por tanto $\frac{n \times 2,387}{p}$ lo que da según los ensayos efectuados por los solicitantes un contenido del orden del 99 % $\pm$1 sobre el producto seco.

En todos los ensayos de preparación efectuados por los solicitantes, la valoración total del nitrógeno ha estado siempre comprendida entre 8,20 y 9,20 % sobre el producto seco, siendo la teoría de 8,79 %.

La presente invención tiene igualmente por objeto una composición farmacéutica que contiene en un vehículo farmaceutico apropiado el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina.

Las composiciones según la invención contienen en general de 1/1000 a 1/5.000 de etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina. Estas composiciones según la invención pueden presentarse de diversas formar, tales como líquida, pasta, crema, ovulos, pastillas, etc...

En una variante según la invención, el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina permite efectuar la conservación de los sueros y vacunas o también la conservación de los medios biológicos.

En esta forma de realización, la concentración en etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina es del orden de 1/10.000.

En otra variante según la invención, es posible realizar soluciones de etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina a una concentración de 1/1.000 a 1/5.000 utilizables para la esterilización de los instrumentos y material de protesis.

Las diferentes acciones farmacológicas del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina se han puesto en evidencia por experimentos de laboratorio sobre diferentes cepas microbianas que se pueden resumir como sigue:

1/ Acción bacteriostática: la concentración mínima inhibidora del producto varía entre 1 y 0,1 microgramos sobre la mayor parte de las bacterias gram + y gram -.

2/ Acción bactericida: el poder bactericida tras 24 horas varía entre 100 % y 15 % según las bacterias.

3/ Acción fungicida: actividad hasta un % sobre aspergilus niger, microscorum andelini y geotrichum candidum.

El estudio toxicológico (DL-50) sobre el ratón ha dado los resultados siguientes:

Per os: 190 mg/kg

Intravenosa: 120 mg/kg.

La tolerancia del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina se ha estudiado sobre la rata. Por aplicación diaria salvo el domingo durante un mes sobre una parte de piel rasurada y a la concentración de 1 por mil y 1 por cinco mil no se ha comprobado ninguna manifestación tóxica ni pérdida de peso ni modificación hema-

tológica.

Por sus propiedades, el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina es por tanto particularmente recomendable.

1 - en terapéutica como antiséptico o como antifúngico de contacto para la desinfección de las zonas, quemaduras, tegumentos, mucosas, ulceras, costras, forúnculos, campos operatorios y para el tratamiento de las micosis y epidermomicosis de cualquier origen,

2 - para la inactivación y conservación de vacunas y la conservación de los sueros,

3 - para la conservación de los medios biológicos,

4 - para la esterilización de los instrumentos y material de protesis, y

5 - para la desinfección de los locales, de los aparatos y del aire.

La actividad del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina se ha confirmado además por algunos experimentos clínicos sobre el hombre; en particular la actividad bacteriostática, bactericida y fungicida.

Ahora se va a dar a título ilustrativo un ejemplo de preparación del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina.

<u>Preparación del etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina</u>

En un matraz de 3 litros provisto de un refrigerante se colocan 382,5 g (1 mol) de ácido etilmercuritiosalicílico (producto comercial), 1 litro de etanol y 105 g (1,10 moles) de amino-2 pirimidina previamente

disueltos en caliente en 500 $cm^3$ de etanol.

Se lleva entonces la mezcla a reflujo del etanol durante 2 horas, tras lo cual se eliminan bajo vacío 700 $cm^3$ de etanol.

Tras concentración, se deja cristalizar por refrigeración el etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina, se escurre entonces el precipitado obtenido y se le recristaliza eventualmente en etanol.

Se obtienen de este modo, con un rendimiento del 89,5 %, el producto esperado que se presenta en forma de microcristales incoloros.

Por recristalización en etanol el punto de fusión se estabiliza a 90 - 91ºC.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Francia con el nº 71 16414 de 6 de mayo de 1.971, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ETILMERCURITIOSALICILATO DE AMINO-2 PIRIMIDINA; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la preparación de etilmercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina, caracterizado

porque se hace reaccionar el ácido etilmercuritiosalicí-
lico con amino-2 pirimidina en solución alcohólica y bajo
reflujo.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca-
racterizado porque al final de la operación el etilmercu-
ritiosalicilato de amino-2 pirimidina se recristaliza en
etanol hasta que se estabiliza su punto de fusión.

3.- Procedimiento para la preparación de etil-
mercuritiosalicilato de amino-2 pirimidina, tal y como que-
da sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a má-
quina por una sola cara.

Madrid, - 5 MAYO 1972

Charles PILET y

Dominique BOCHER.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
P. p. Firmado: L. García Fernández