



ESPAÑA

ES	11 21 22	NUMERO 452680	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION 23 Octubre 1976	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION "UN PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DEL CINAMATO DE UN DERIVADO PIRIMIDINICO".		
71 SOLICITANTE (ES) Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. "FAES"		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Máximo Aguirre nº 14, LEJONA-LAMIACO (Vizcaya)		
72 INVENTOR (ES) D. Francisco Javier UGALDE y D. José RODRIGUEZ BLANCO		
73 TITULAR (ES) Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. "FAES"		
74 REPRESENTANTE D. JAIME ISERN CUYÁS		

MEMORIA DESCRIPTIVA

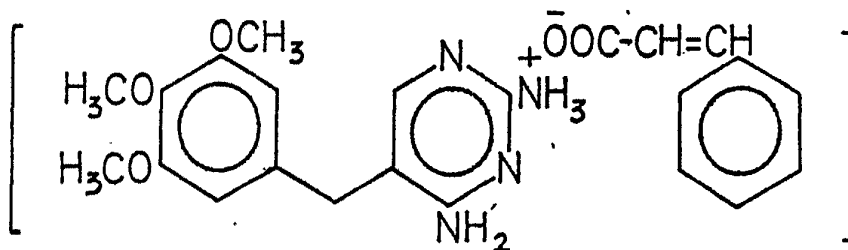
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención del cinamato de un derivado pirimidínico.

- La afortunada conjunción de variadas acciones que sobre el sistema respiratorio ejercen una serie de sustancias de origen vegetal, el grupo de los balsámicos, explica sobradamente los favorables resultados que con su empleo se vienen obteniendo desde siempre en el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias. Entre dichas acciones destacan como principales: la antiséptica, en virtud de la cual se reducen las infecciones y los consecuentes procesos inflamatorios de dichas vías; la fluidificante de las secreciones bronquiales y la estimulante de los mecanismos de impulsión, movimiento ciliar, etc., que de consumo contribuyen a la progresión de aquéllas hacia el exterior. Y si se tiene en cuenta que todas estas sustancias: bálsamos de Tolú y del Perú, benjuí de Sumatra, estoraque, etc., tienen de común un elevado contenido en ácido cinámico, bien libre, bien combinado en forma de ésteres, no parece descaminado atribuir a este último una afinidad selectiva hacia los tejidos pulmonar y bronquial. (Véase Patente española número 385.374).

- Por otro lado, es bien conocido el efecto sinérgico que se logra en las asociaciones de la diaminotrimetilgalilmetilpirimidina con diversos agentes antibacterianos y que se puede explicar por un "bloqueo secuencial" (L.S. Goodman y A. Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5ª ed. pág. 1057) de sucesivas etapas del metabolismo bacteriano.

- Con estos antecedentes resulta lógico el intento de aunar ambas acciones con vistas a localizar de manera preferente tal efecto sinérgico en el tracto respiratorio. Un procedimiento para conseguirlo es el de combinar las moléculas de ácido cinámico y de diaminotrimetilgalilmetilpirimidina por una reacción de salificación, a la que resulta favorable el carácter ácido del primero y la basicidad de la segunda. La com-

posición de dicha sal responde a la fórmula



10. Nuestro supuesto se ha confirmado en la práctica en las experiencias realizadas sobre animales de laboratorio, de las que se deduce - que: a) administrado el producto por vía oral, se alcanzan concentra- ciones del mismo superiores y más duraderas en el tejido pulmonar que en el resto de los tejidos estudiados, lo que demuestra que posee un -
15. tropismo positivo hacia los órganos respiratorios; b) dichos niveles - son también superiores a los conseguidos con diaminotrimetilgalilmetil pirimidina; c) que la administración conjunta de este nuevo producto - con un agente antibacteriano, la sulfadiacina por ejemplo, produce así mismo los efectos sinérgicos característicos de estas asociaciones, y
20. d) la toxicidad del producto es muy reducida y del orden correspondien- te a su contenido en diaminotrimetilgalilmetilpirimidina. Para obtener el cinamato objeto de esta patente se hacen reaccionar soluciones de - ácido cinámico y diaminotrimetilgalilmetilpirimidina en disolventes - adecuados, en las condiciones descritas en el ejemplo siguiente, que -
25. es meramente descriptivo y de ningún modo limitativo:

EJEMPLO 1

- En una cuba de vidrio o acero esmaltado, de doscientos cincuenta - litros de capacidad, provista de agitador y camisa de calefacción por -
30. agua caliente, se disuelven 14,5 kg. (0,05 K.mol) de diaminotrimetil-

- galilmetilpirimidina en 100 litros de agua desionizada y calentada a 80°C y sobre la solución se va vertiendo, en porciones, agitando bien y manteniendo la temperatura mencionada, otra solución de 7,4 kg. - (0,05 K. mol) de ácido cinámico en 100 litros de etanol también calentados a 80°C. Terminada la adición, se agregan 400 g. de carbón de colorante y se tiene una hora agitando. La solución se pasa a través de un filtro en caliente y el filtrado, límpido e incoloro se concentra en un evaporador rotativo hasta consistencia de jarabe y se descarga en un cristizador provisto de agitación donde se deja veinticuatro horas a la temperatura de 15-20°C. El magma cristalino se recoge en una centrífuga donde se escurre, lava con poca agua enfriada y escurre de nuevo. Los cristales se secan en vacío a 40-50°C. Se obtienen unos 19-19,5 kg. de producto bruto, con color blanco amarillento, que funde a 126-128°C.
5. Para purificarlo se disuelve en una mezcla de 80 litros de agua y 60 litros de etanol, previamente calentada a 80°C en una cuba de vidrio o acero esmaltado, de 200 litros de capacidad y equipada con agitador y camisa de calefacción. La solución se trata con 300 g. de carbón decolorante, durante una hora a 80°C y agitando. Luego se filtra en caliente, el filtrado se concentra a consistencia de jarabe y se deja cristalizar por veinticuatro horas con agitación. Se escurre y lava con agua enfriada en una centrífuga y se seca en vacío a 40-50°C. Se obtienen 17-17,5 kg. de cinamato de diaminotrimetilgalilmetilpirimidina puro, en forma de un polvo cristalino blanco, que funde a 132-133°C y es poco soluble en agua, soluble en los disolventes orgánicos polares e insoluble en los no polares y con espectros I.R. y U.V. característicos, de los que se acompaña diagrama.
10. 20. 25.

30. Descrita suficientemente en lo anteriormente expuesto la naturaleza y objeto de esta invención, se hace constar que las características del procedimiento desarrollado son susceptibles de modificaciones o va

riaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental - que queda expuesto en las siguientes

5.

REIVINDICACIONES

Hecha la descripción del presente invento lo que se declara como nuevo y de propia invención, comprende las siguientes reivindicaciones:

10. 1.- Un procedimiento de obtención de cinamato de diaminotrimetilgalilmetilpirimidina caracterizado porque se hace reaccionar cantidades equimoleculares de ácido cinámico y diaminotrimetilgalilmetilpirimidina en disolventes adecuados.

15. 2.- Un procedimiento según la reivindicación anterior, caracterizado además porque el ácido cinámico se disuelve en etanol absoluto - al 7, 5% y la diaminotrimetilgalilmetilpirimidina en agua desionizada al 14, 5%.

20. 3.- Un procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque la reacción entre ambas soluciones tiene lugar a la temperatura de 80°C.

4.- Un procedimiento de obtención del cinamato de un derivado pirimidínico.

Según se describe y reivindica en la presente Memoria que consta de 5 hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, 23 de Octubre de 1.976

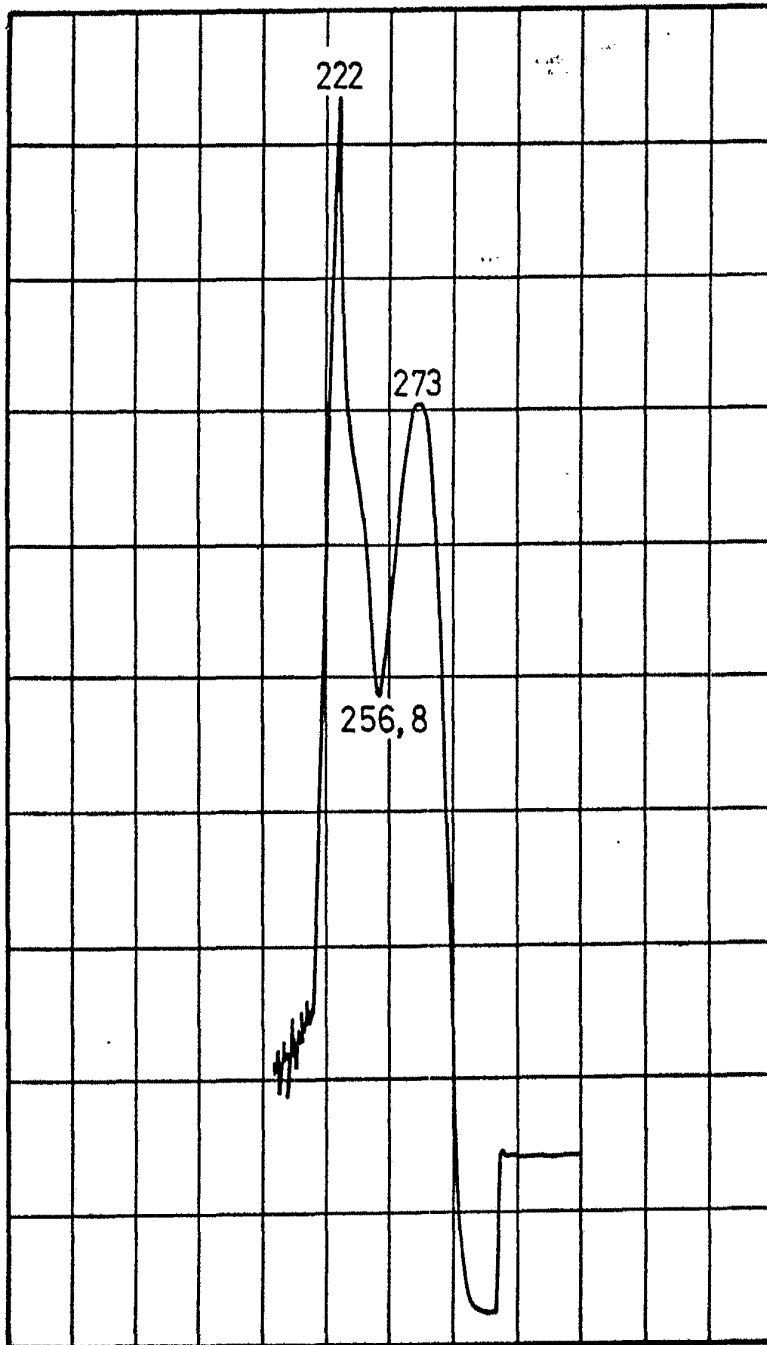
Fábrica Española de Productos Químicos y Farmacéuticos, S.A. "FAES"

p.a.

JAIME ISERN

p. p.

~~Firmado por JOSE F. NIETO~~

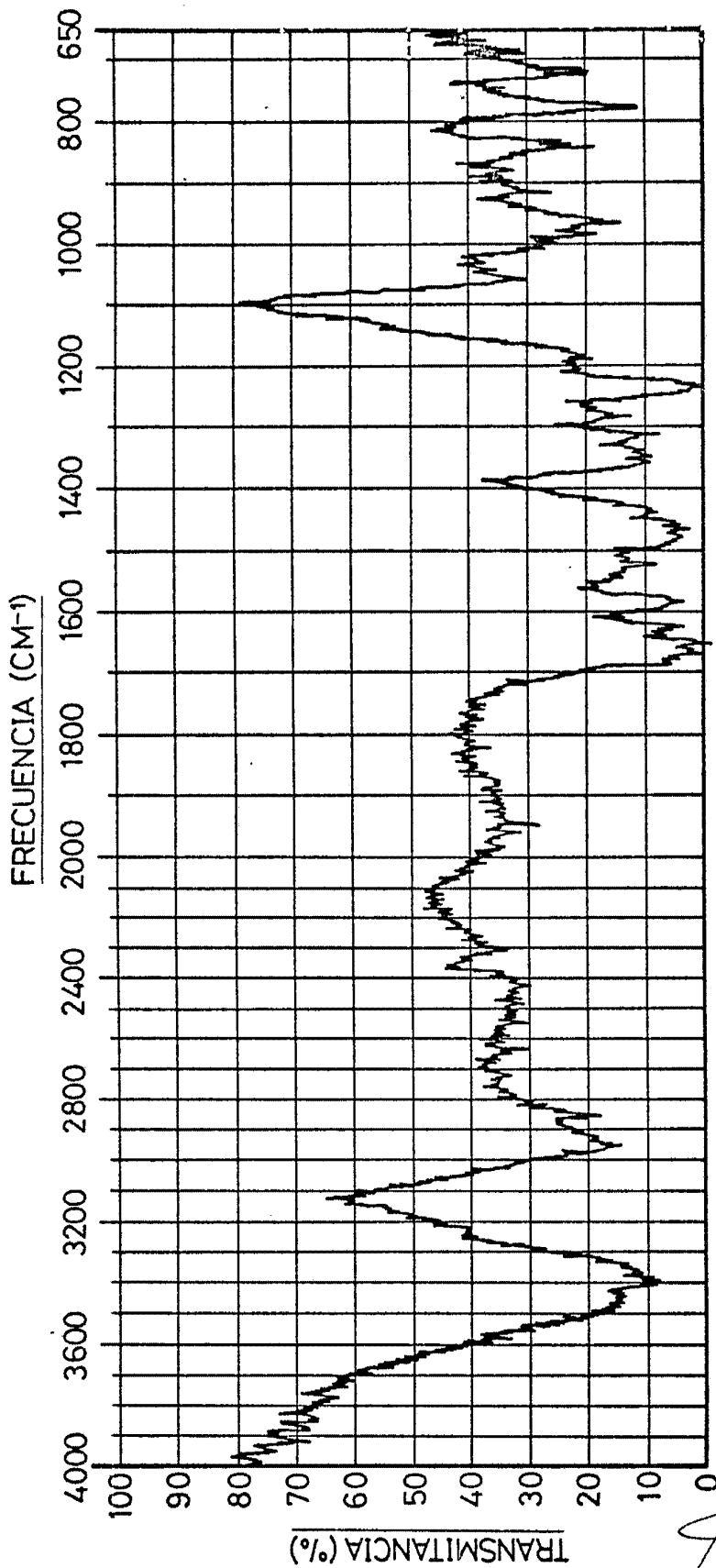


Madrid, a 23.10.76

JAIME IVERN

P. P.

Firmado: JOSE L. MORA



Madrid, a
23.10.76

JAIME ISERN
D. P.
[Signature]
Elaborado: JOSE L. MORA