



204617

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS AGENTES TENSO-ACTIVOS CATIONICOS", a favor de la firma italiana FARMACEUTICI ITALIA, S. A., domiciliada en Milano (Italia), Via F. Turati, nº 18.

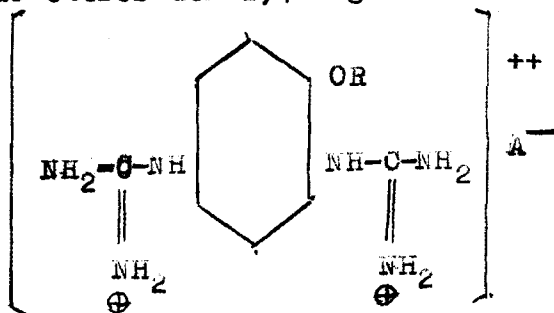
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos agentes tenso-activos catiónicos.

Estos agentes son análogos a las sustancias llamadas "detergentes catiónicos" y tienen propiedades bactericidas particulares, que atacan también a los tipos de gérmenes contra los cuales los detergentes catiónicos conocidas tienen poca actividad, y que tienen un poder irritante mas pequeño que el de los conocidos.

En particular, los nuevos compuestos, según la presente invención, son sales de éteres del 2,4-diguanidina-fenol, de fórmula (I)

10



15

donde R es un grupo alocilo, en particular de cadena normal con un

204617



número de átomos de carbono de 8 a 16, A^- es un radical de ácido fuerte (tales como los ácidos halógeno-nítricos, sulfúrico, nítrico, etc,) por ejemplo $2Cl^-$.

Una característica de un interés particular a las sustancias del tipo (1) y es la presencia del grupo diguanidina-fenol-etérica, con las dos funciones guanidínicas en posición oportuna sobre el núcleo bencénico. Ya los inventores, con otros (ver la comunicación presentada en el XXIII Congreso de Química Aplicada, Septiembre de 1950, y subsiguientemente publicada (A.Di Marco, G. Boretti, C. Pardini. "Il Farmaco" 6, 300 (1951)), habían encontrado que dicho grupo daba a las citadas sustancias, teniendo R = metilo, propilo, propiedades antibacterias definidas aunque débiles. Subsiguientemente ha sido encontrado con sorpresa, que en la serie de compuestos de fórmula (I), con R teniendo de 8 a 16 átomos de carbono (cadena normal), estas propiedades están extraordinariamente exaltadas, hasta el punto de que las sustancias así constituidas pueden igualar en la acción y, respecto a ciertos micro-organismos aún superar, a las más activas entre los detergentes catiónicos.

Instituyendo por ejemplo una comparación entre el cloruro de cetil-piridina, que es uno de los más activos detergentes catiónicos conocidos, (y que como los nuevos agentes, según la invención, pero a diferencia de otros, presenta una acción constante aún con variación del pH del medio), y un representante de la nueva serie de compuestos, por ejemplo el en que R tiene 12 átomos de carbono (diclorhidrato del éter laurílico del 2,4-diguanidina-fenol), se encuentra que, mientras que la actividad bactericida sobre los gérmenes Gram-positivos y sobre los gérmenes ácido resistentes es casi igual para los dos, esta actividad es considerablemente más alta en el segundo sobre los gérmenes Gram-negativos.

Asimismo, por lo que concierne al poder irritante, sea como grado

204617

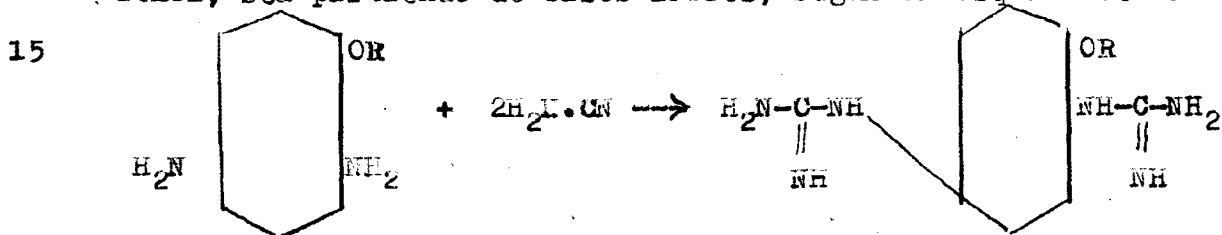


sea como persistencia debida al fenómeno de irritación local, la comparación entre el cloruro de cetil-piridina y el di-clorhidrato del éter laurílico del 2,4-diguanidina-fenol, es netamente favorable al segundo.

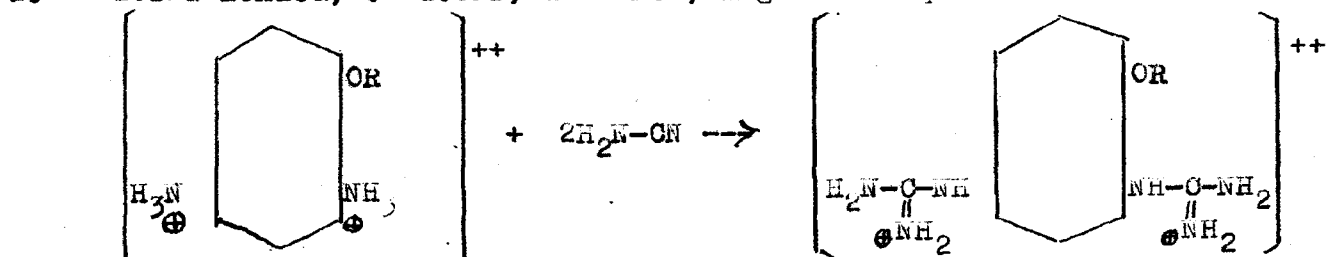
5 El hecho de que las soluciones de sustancias, según la invención, tengan menor poder irritante es debido probablemente también a su pH próximo a la neutralidad.

Las sustancias que forman el objeto de la presente invención no han sido nunca preparadas antes.

10 Forma también el objeto de la presente invención el procedimiento para obtener las sustancias correspondientes a la fórmula (I) con R = alcoilo; está esencialmente caracterizado por el hecho de que, se hace reaccionar con la cianamida los éteres del 2,4-diaminofenol, sea partiendo de bases libres, según el esquema de reacción:



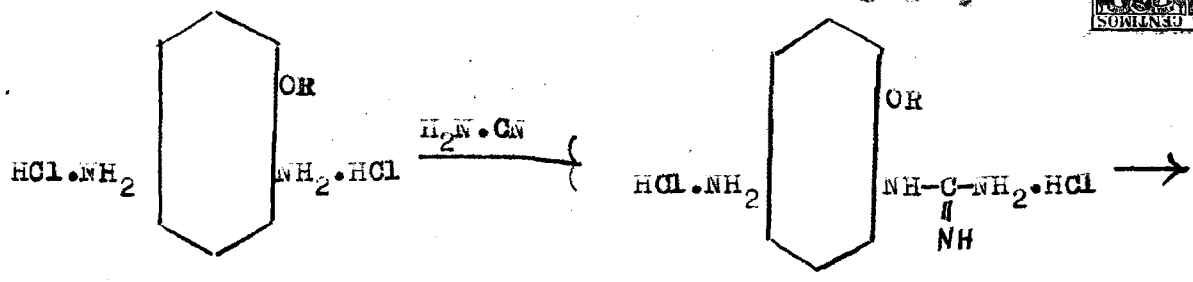
y salificando seguidamente, sea, preferiblemente, partiendo de la forma iónica, es decir, de sales, según el esquema:



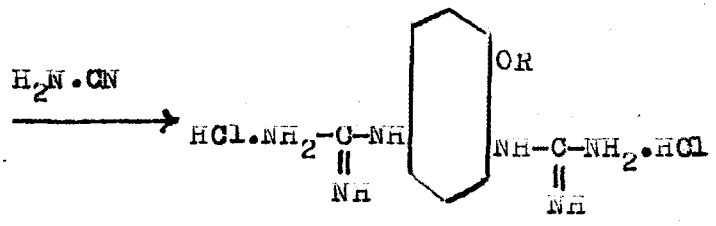
efectuando el tratamiento en caliente en los disolventes. Las sales serán las de un ácido fuerte, y los éteres los alcohólicos como se indicó.

30 Se ha encontrado que con las sales de 2,4-diaminofenol-ésteres la cianamida reacciona en dos períodos, según el esquema siguiente, ejemplificado para los di-clorhidratos:

204617



5



10

Se há encontrado que cuando en la solución caliente de 2,4-diamino-fenil-éteres se añade la cianamida aún en exceso, se tiene entre los 10 y los 15 minutos un desprendimiento considerable de calor (en este punto se há formado el primer grupo guanidínico, que está en posición orto con respecto al OR) y que para obtener el producto deseado es preciso prolongar el tiempo de ebullición.

15

Para los primeros términos de la serie (R = metilo, etilo, propilo, butilo) la influencia de la cadena lateral es exígua; ellos permanecen esencialmente sales teniendo en particular la propiedad de disolverse bién en alcohol etílico. Para ellos, el método de preparación es prácticamente el siguiente: reacción en alcohol etílico, concentración (eventual) y precipitación por adición de un disolvente apolar (éter). La presencia de agua en pequeñas cantidades es necesaria (fuera del metil-derivado) porque todos ellos tienen necesidad de agua para construir su edificio cristalino.

20

25

Cuando al contrario, la cadena lateral es alargada, de 8 a 16 átomos de C, las sustancias en cuestión adquieren, por decirlo así, propiedades intermedias entre las sales y las parafinas. Se há encontrado en efecto que para los productos de cadena lateral con número de átomos de C de 8 a 16, si se hace tener lugar la reacción en un disol-

30

204617



vente solamente alcohólico, la precipitación subsiguiente con un disolvente apolar no dá resultado satisfactorio.

5 Por otra parte, la separación por precipitación es importante porque permite eliminar fácilmente los productos secundarios de la reacción. Se há encontrado que se obtiene al contrario buenos rendimientos empleando como medio de reacción una mezcla de disolventes constituida con prevalencia de un disolvente apolar con la adición de pequeñas cantidades de disolventes polares, en particular por el acetato de etilo con la adición de pequeñas cantidades de agua y de alcohol metílico, y teniendo un punto de ebullición entre los alrededores de los 50°C. y los de los 150°C., para poder tener un tiempo de reacción comprendido entre límites útiles. De esta manera se tiene además la ventaja de obtener directamente del líquido de reacción la separación de un producto con características satisfactorias y con 10 buenos rendimientos.

15 A continuación damos algunos ejemplos a título ilustrativo mas nó limitativo.

EjemPlo 12. - 10 g. del di-clorhidrato de éter n-propílico del 2,4-diaminofenol son disueltos en caliente en 100 cm³ de alcohol etílico 20 96%. Se añaden 9 g. de cianamida anhidra y se tiene bajo reflujo durante 5 horas, aproximadamente; se trata en caliente con carbón decolorante y se filtra. Se concentra a mitad de volumen, se añaden 2 cm³ de agua y se diluye con precaución, agitando, con el éter etílico hasta un comienzo de enturbiamiento. Por frotamiento de las paredes del 25 matraz comienza la separación del diclorhidrato del éter n-propílico del 2,4-diguandina-fenol, blanco, que es filtrado y lavado con un poco de acetona. En el análisis muestra poseer 1 mol. de agua de cristalización. No tiene punto de fusión pero comienza a aglutinarse a los 190°C, aproximadamente, y se descompone por encima de los 220°C.

30 Se puede obtener en una forma diferente, que abandona el agua de

204617



5 cristalización a 130-135°C. simulando una fusión con descomposición, calentando a reflujo durante 30 minutos en solución acuosa a 1% concentrando rápidamente a 13-15 mm. de Hg. de presión y a 30-35°C. casi hasta seco, retomándola con poco alcohol y precipitando con el éter.

10 EJEMPLO 2º.- 10 g. del diclorhidrato de éter n-butílico del 2,4-diamino-fenol son disueltos en caliente en 100 cm³ de alcohol etílico al 96%. Se añaden 8 g. de cianamida anhidra y se tienen a reflujo alrededor de unas 5 horas; se trata con carbón decolorante y se filtra. Se añaden 2 cm³ de agua y se diluye cuidadosamente, agitando, con el éter etílico hasta comienzo de turbiedad. Por frotamiento de las paredes del matraz comienza la separación del diclorhidrato del éter n-butílico del 2,4-diguanidina-fenol, blanco, que es filtrado y lavado con un poco de acetona.

15 En análisis muestra poseer 1 mol. de agua de cristalización. no tiene punto neto de fusión, comienza a aglutinarse a más de 170°C, y se descompone por encima de los 230°C.

20 EJEMPLO 3º.- 10 g. del diclorhidrato del éter diamino-fenil-laurílico son calentados al baño maría a reflujo con 100 cm³ de acetato de etilo, 2,5 cm³ de agua y 5 cm³ de alcohol metílico; al comienzo de la ebullición se añaden 5 g. de cianamida anhidra y se continúa a reflujo durante 2 horas. Al líquido todavía caliente se añaden aún 5 cm³ de alcohol metílico y se deja enfriar; después de algún tiempo comienza la separación del producto que se termina dejándolo después a 0°C. durante una noche. Se filtra sobre Büchner y se lava con 5 cm³ de acetona. Se recristaliza con agua y un poco alcohol, después del previo tratamiento con carbón decolorante. El diclorhidrato del éter laurílico del 2,4-diguanidina-fenol así obtenido posee una molécula del agua de cristalización, no tiene punto neto de fusión, pero presenta un comienzo de aglomeración alrededor de los 135°C. que se comple

25

30

204617



ta alrededor de los 210°C. después se oscurece y se descompone alrededor de los 250°C.

EJEMPLO 4º.— 10 g. del diclorhidrato del éter 2,4-di-aminofenil-
cetílico son calentados a reflujo con 80 cm³ de acetato de etilo, 2,5
5 cm³ de agua y 4 cm³ de alcohol metílico; al comienzo de la ebullición
se añaden 4 g. de cianamida anhidra y se continúa a reflujo durante
dos horas. Al líquido todavía caliente aun se le añaden 12 cm³ de al-
cohol metílico y se deja entriar, con lo que comienza la separación
del producto que es hecha terminar dejándolo a 0°C. durante una noche.
10 Se filtra sobre Büchner, se lava con 5 cm³ de acetona y se cristaliza
en alcohol metílico-agua, después de un previo tratamiento con carbón
decolorante. El diclorhidrato del éter cetílico del 2,4-diguanidina-
fenol así obtenido posee una molécula de agua de cristalización, no
tiene punto neto de fusión, pero aglomera entre los 80 y los 100°C.
15 y se descompone alrededor de los 275°C. después de un lento oscure-
cimiento previo.

N O T A

Hecha la descripción del presente invento se hace constar, que
esta solicitud se acoge a los beneficios de prioridad de la patente
italiana nº prov. 7377 depositada en 25 de Julio de 1951, y que se de-
20 claran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones sigui-
entes:

1º.— Procedimiento para la preparación de nuevos agentes tenso-
activos catiónicos, en particular para la preparación de sales de é-
teres alcohólicos del 2,4-diguanidina-fenol, caracterizado porque, un
25 éter correspondiente del 2,4-diaminofenol en estado de sal o de base
libre, es tratado en caliente con cianamida en solución.

204617



2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, partiendo de sales de diamino-fenil-ésteres, caracterizado porque, se continúa la reacción a ebullición después del primer período de desprendimiento de calor.

5 3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, para la preparación del compuesto de fórmula (I), con R = a 8 - 16 átomos de carbono, caracterizado porque, como medio de reacción se emplea una mezcla de disolventes, constituida prevaleciendo un disolvente apolar con la adición de pequeñas cantidades de disolventes polares, y
10 teniendo un punto de ebullición entre los alrededores de los 50°C. y los de los 150°C.

4^a.- Procedimiento, según la reivindicación 3^a, caracterizado porque, la citada mezcla de disolventes está constituida prevaleciendo el acetato de etilo con adición de pequeñas cantidades de agua y
15 de alcohol metílico.

5^a.- Procedimiento para la preparación de nuevos agentes tenso-activos catiónicos.

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

Madrid, a 21 de Julio de 1952.

FARMACEUTICI ITALIA, S. A.

p. a.

ELABORADO MICHAEL
P. P.