



250322

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a

la solicitud de

una PATENTE de INVENCION por VEINTE AÑOS en ESPAÑA, a favor de
THE NORWICH PHARMACAL COMPANY, Entidad norteamericana, residen
te en NORWICH, New York, EE.UU.

p o r

"PROCESO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DESINFECTANTE O ANTI-
SEPTICA".

INVENTOR: Gabriel Gever, de nacionalidad norteamericano.

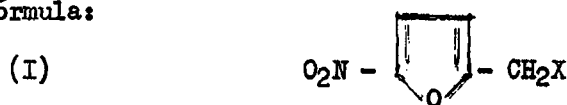
PRIORIDAD: Solicitud norteamericana nº 745.247, del 30 de junio
de 1958.

—oooOooo—

2503 99



5.- Esta invención se relaciona con un par de nuevos compuestos químicos que constituyen valiosos agentes antisépticos y desinfectantes, uno de los cuales representa un superior producto intermedio para la producción del otro. Los nuevos compuestos son los ésteres nitrato y yoduro del alcohol 5-nitro-2-furfurilo, pudiendo representarse por la fórmula:



10.- en la que X representa un miembro del grupo consistente en los radicales -I y $-\text{ONO}_2$.

15.- Se ha descubierto que cada uno de los nuevos compuestos posee un espectro antimicrobiano extremadamente amplio. Cada uno de ellos, en pequeñas cantidades, es hostil a las bacterias, hongos y protozoarios. Su amplia actividad variada a bajas concentraciones les convierte en valiosos agentes como desinfectantes y en la preparación de composiciones útiles para el tratamiento de infecciones superficiales. Son también valiosos en cuanto proporcionan protección al material orgánico contra los ataques de microorganismos.

20.- El alcance de la actividad de estos nuevos compuestos se indica en las siguientes tablas, que ofrecen los resultados de pruebas a las que fueron respectivamente sometidos, de acuerdo con los procedimientos aceptados:

Tabla I

Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo

25.-	<u>Especie</u>	<u>Concentración mínima inhibitoria (% en mg.)</u>
	Staphylococcus aureus	0,8 - 2
	Escherichia coli	0,4 - 2
	Salmonella typhosa	0,4 - 0,8
	Proteus vulgaris	0,6 - 1,0
	S. choleraesuis	0,4 - 0,8
33.-	Brucella abortus	0,8 - 3



250822

Tabla II

Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo

Zonas de inhibición en mm.

Agar + Suero

5.-

10.-

15.-

Especie	Conc. mg. %	Agar				Días			
		2	4	6	8	2	4	6	8
<i>C. albicans</i>	31.8	70	62	60	55	39	39	36	27
	3.18	17	9p	0	0	15	9p	0	0
<i>M. canis</i>	31.8	-	C	C	C	-	73	71	60
	3.18	-	47	36	20p	-	38	25	18p
<i>T. mentagrophytes</i>	31.8	-	C	C	C	-	65	65	55
	3.18	-	42	26	19	-	40	32	18
<i>E. floccosum</i>	31.8	-	-	C	C	-	-	70	65
	3.18	-	-	47	31	-	-	32	16
<i>T. rubrum</i>	31.8	-	-	C	C	-	-	70	63
	3.18	-	-	C	70	-	-	47	25
<i>T. violaceum</i>	31.8	-	-	C	C	-	-	70	61
	3.18	-	-	C	65	-	-	31	21
<i>T. tonsurans</i>	31.8	-	-	-	C	-	-	-	C
	3.18	-	-	-	31	-	-	-	41
<i>M. audouini</i>	31.8	-	-	-	C	-	-	-	C
	3.18	-	-	-	C	-	-	-	27

C = inhibición completa.

Al probarse contra *E. histolytica*, *T. vaginalis* y *T. foetus*, se obtuvo una completa inhibición de desarrollo mediante concentraciones tan bajas como de 1 parte aproximadamente de nitrato de 5-nitro-2-furfurilo por 1,25 a $1,5 \times 10^5$ partes, aproximadamente, de medio.

20.-

Tabla III

Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo

Zonas de inhibición en mm.

C. albicans

25.-

Compuesto	Conc. mg. %	Días			
		2	4	6	8
Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo	5,1	25	17	17	17
	2,0	18	12	12	12
	1,0	12	10	9	9

250322



Tabla IV

Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo

<u>Compuesto</u>	<u>Conc.</u> <u>mg. %</u>	<u>Zonas de inhibición en mm.</u> (14 días)	
		<u>A. niger</u>	<u>Trich. sp.</u>
5.- Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo	25	-	-
	10	-	-
	1,25	-	-
Control	-	+	+

Tabla V

Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo

10.-

Zonas de inhibición en mm.

<u>Compuesto</u>	<u>Conc.</u> <u>mg. %</u>	<u>M. canis</u>		
		<u>Días</u>		
Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo	20	<u>4</u> 50	<u>6</u> 44	<u>8</u> 34

15.-

Al probarse yoduro de 5-nitro-2-furfurilo contra el Candida albicans a una concentración de 10 mg. por ciento, se consiguió una completa esterilización del medio al cabo de 2 a 5 horas aproximadamente.

20.-

Aunque los nuevos compuestos destacan por su amplio espectro de actividad antimicrobiana a pequeñas concentraciones, ambos difieren entre sí en detalles que pueden resultar ventajosos en el caso de un uso determinado. Por ejemplo, cuando se desea una solución acuosa para uso como desinfectante y antiséptico, es preferible emplear

25.-

nitrate de 5-nitro-2-furfurilo, pues su solubilidad en agua es aproximadamente de 1500 mg./L., pudiéndose preparar con gran facilidad soluciones acuosas del mismo. Sin embargo, cuando se desea proporcionar resistencia contra el ataque de hongos a un recubrimiento aislante de cables o hilos metálicos compuesto de un plástico de vinilo derivado

30.-

del cloruro de vinilo o de ésteres vinilos, o de una combinación de

250322



los mismos, es preferible el yoduro de 5-nitro-2-furfurilo, pues una cantidad eficaz de ese compuesto (aproximadamente un 0,4% por peso) no produce decoloramiento alguno del plástico ni afecta adversamente a sus propiedades dieléctricas, siendo además resistente al lixiviado.

5.- Estos compuestos pueden formularse fácilmente con excipientes farmacéuticos disponibles en forma de polvos, soluciones, supositorios, tinturas, jaleas, etc. Seguidamente se ofrecen unos ejemplos a modo de ilustración:

	<u>Supositorio</u>	<u>Partes</u>
10.-	Poli(etilenglicol (peso molecular 1000) Palmitato de polioxietileno Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo	84,0% 15,9 0,1
	<u>Polvo</u>	
15.-	Talco Almidón de maíz Polioxietilenglicol (peso molecular 6000) Yoduro de 5-nitro-2-furfurilo	50 % 25 24,8 0,2
	<u>Tintura</u>	
20.-	Alcohol etílico Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo Agua, la precisa	50,00% 0,01 100,00
	<u>Untura</u>	
25.-	Carbowax 1540 Carbowax 300 Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo	50,0% 49,9 0,1
	<u>Supositorio</u>	
30.-	Carbowax 1000 Derivado polioxietileno del ácido palmítico conteniendo 20 unidades de oxietileno por molécula-gramo Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo	80,00% 19,95 0,05
	<u>Jalea</u>	
35.-	Metilcelulosa Glicerina Agua Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo	3,0% 10,0 86,9 0,1
	<u>Solución</u>	
	Propilenglicol	20,00%

250322



Agua
Nitrato de 5-nitro-2-furfurilo

79,99%
0,01

5.- La toxicidad de los miembros de esta serie es relativamente baja. En ratones, la LD₅₀ es aproximadamente de 650-670 mg./kg. Aplicados a la piel afeitada y a la conjuntiva de los conejos como composiciones acordes con los citados ejemplos, no se ha observado ninguna irritación ni manifestación de toxicidad indebidas.

10.- Los nuevos compuestos pueden prepararse rápida y económicamente. El nitrato de 5-nitro-2-furfurilo puede prepararse con un elevado índice de producción y en forma pura mediante la nitración de la forma común, ilimitadamente soluble en agua, del alcohol furfurilo. De acuerdo con la práctica de esta invención, el alcohol es tratado con un agente nitrador, como por ejemplo uno compuesto de anhídrido acético y ácido nítrico, a una temperatura aproximada de 0-50°C., manteniéndose la mezcla de reacción a una temperatura aproximada de 30 a 15.- 50°C. durante un breve período de tiempo y enfriándose y neutralizándose seguidamente.

20.- Se ha descubierto también que el nitrato de 5-nitro-2-furfurilo es un excelente producto intermedio para la preparación de yoduri de 5-nitrato-2-furfurilo. De acuerdo con la práctica de esta invención, el nitrato de 5-nitro-2-furfurilo puede convertirse en yoduro de una manera muy sencilla, ya que simplemente se precisa agrupar el nitrato y el yoduro sódico en presencia de acetona, después de lo cual entrarán en reacción. La sal inorgánica formada en la reacción precipita y puede separarse mediante filtración. Luego se recupera del fil- 25.- trado el yoduro de 5-nitro-2-furfurilo.

Para una plena interpretación de la invención por los especialistas en la materia, se ofrecen los siguientes ejemplos.

Ejemplo I

30.- En un matraz de tres litros, provisto de tres cuellos, se ponen 720 cc. de anhídrido acético, a los que se añaden 189 mg. (2,1

250322



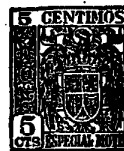
molécula-gramo) de ácido nítrico, seguidos de 108 gm. (1,1 moléculas-gramo) de alcohol furfurilo, manteniéndose la temperatura a 20-25°C. por medio de un baño de hielo. El tiempo total de adición es de 12 a 15 minutos aproximadamente. Se calienta la mezola a 40°C. durante una hora, se enfría a 25°C. y se añaden 1000 cc. de agua y 300 gramos de fosfato trisódico. Se eleva la temperatura a 60°C. durante una hora; se enfría a 10-15°C. y se filtra el sólido que se separa. La producción de nitrato de 5-nitro-2-furfurilo es de 88 g. (42%) con punto de fusión a 36,5°C.

10.-	Análisis:	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>M</u>
	Calc.	31,92	2,14	14,89
	Fd.	32,05	2,34	14,75

Ejemplo II

15.- Una solución de 300 g. (2 moléculas-gramo) de yoduro sódico en un litro de acetona, dispuesta en un frasco de Erlenmeyer de tres litros, es tratada con una solución de 375 g. (1.995 moléculas-gramo) de nitrato de 5-nitro-2-furfurilo en 500 ml. de acetona, enfriándose durante la noche en el refrigerador. Se retira el nitrato sódico precipitado mediante filtración, lavándose con 300 ml. de acetona y secándose para producir 163 g. (en teoría, 170 g.). Se combina el filtrado con los lavados de acetona y se diluye con diez litros de agua. El aceite separado cristaliza después de agitarse la mezcla durante una hora. La producción de yoduro de 5 nitro-2-furfurilo crudo, después de secarse al aire, es de 500 g. (en teoría, 506 g.). El material crudo es recristalizado partiendo de tres litros de alcohol isopropilo y decolorado con carbón vegetal. El producto se separa en forma de aceite, que cristaliza al ser agitado. Se le recristaliza partiendo de dos litros de alcohol isopropilo. Se agita vigorosamente la solución caliente durante dos horas, al tiempo que se enfria con un baño de hielo.

250322



Se recuperan 326 g. de cristales amarillos, con punto de fusión a 58°C. que representa una producción del 65% de yoduro de 5-nitro-2-furfurilo.

REIVINDICACIONES

5.- En resumen: la Patente de Invención cuyo registro se solicita recaerá sobre las siguientes reivindicaciones:

1. Proceso de preparación de una composición desinfectante o antiséptica, caracterizado por la mezcla de un compuesto de la Fórmula:



10.- en la que X representa un miembro del grupo consistente en los radicales -I y -ONO₂; con un adecuado excipiente farmacéutico.

15.- 2. Proceso de preparación de un compuesto de la Fórmula I indicada en la descripción, caracterizado por la reacción de alcohol furfurilo soluble en agua con un agente nitrador para crear la forma nitrato de tal compuesto y luego, si se desea, la reacción del nitrato resultante con un agente yodador para constituir la forma yoduro de tal compuesto.

20.- 3. Proceso acorde con la reivindicación 2, caracterizado por el uso de anhídrido acético y ácido nítrico como agente nitrador.

4. Proceso acorde con las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizado por efectuarse la nitración a una temperatura situada entre 0 y 50°C., manteniendo la mezcla de reacción entre 30 y 50°C. durante un corto período de tiempo y enfriándola y neutralizándola seguidamente.

25.- 5. Proceso acorde con la reivindicación 2, caracterizado por el uso de yoduro sódico como agente yodador.

6. Proceso acorde con la reivindicación 5, caracterizado por el hecho de que la yodación se efectúa en presencia de acetona.

30.- 7. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "PROCESO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION DESINFECTANTE O ANTISEPTICA".

250322



Todo tal y conforme queda descrito en la presente memoria
que consta de nueve páginas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 de junio de 1959

ALFONSO UNGRIA

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Alfonso Ungria', written over a horizontal line.