

21 JUN 1964

P.- 26.159

Pro. Ind.-PD/MT  
nº 2004  
63/1,15 Es.



**296607**

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 19 de Febrero de 1.964, con el nº 296.607

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

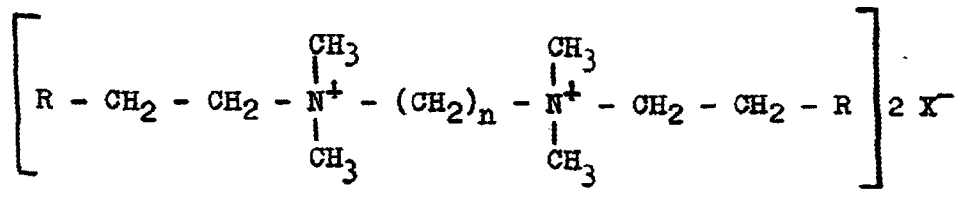
a nombre de SOCIETE INDUSTRIELLE POUR LA FABRICATION DES  
ANTIBIOTIQUES (S.I.F.A.), sociedad anónima francesa, es-  
tablecida en 67, Boulevard Haussmann, París, Francia,

por:

"UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVAS SALES DE DIAMO-  
NIO"

La presente invención tiene por objeto un proce-  
dimiento de preparación de nuevas sales de diamonio que  
poseen propiedades antimicrobianas muy interesantes.

Estas nuevas sales de diamonio que responden a  
la fórmula general:



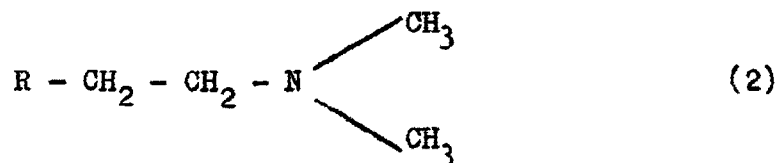
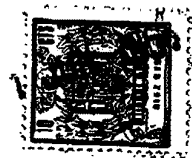
(1)



en la cual R es un radical fenoxi sustituido o un radical naftoxi eventualmente sustituido, estando constituidos los substituyentes por lo menos por uno de los elementos elegidos en el grupo formado por los radicales halogeno, nitro, amino, sulfónico, hidroxilo, alcoholilo y alcoxi inferiores, arilo, aralcoholilo, ariloxi y aralcoxi que contienen como máximo 9 átomos de carbono, n es un entero que puede variar de 6 a 16 y X un equivalente de un anión ácido.

X puede ser un equivalente de un anión de un ácido mineral u orgánico cualquiera; pero se recurre ventajosamente a los aniones que permiten obtener sales de diamonio solubles o fácilmente solubilizables en los medios en los cuales se propone uno utilizarlos, tales como en terapéutica, por ejemplo, en los medios acuosos o etanólicos. Se recurrirá entonces ventajosamente, por ejemplo, a los aniones halogenuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, acetatos, propionatos, tartratos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, adipatos, arilsulfonatos, sulfamatos. Además, cuando los nuevos derivados son destinados a ser empleados a título de medicamentos, se retienen de preferencia entre estos aniones aquellos que se revelan como los más aceptables en el plano farmacéutico, es decir los mejor tolerados en las condiciones normales de empleo.

Según la invención, el procedimiento de preparación de los cuerpos que responden a la fórmula general (1) arriba indicada, se caracteriza porque se hace reaccionar una n-n-dimetilamina, de la fórmula:



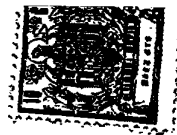
sobre un diéster de la fórmula:



fórmulas en las cuales R y n tienen el significado dado ya y X representa un anión de un ácido reactivo, y porque o bien se recoge el producto obtenido, o bien cuando se desea obtener un derivado que responda a la fórmula I, en la cual X representa un anión de ácido no reactivo, se trata entonces el producto obtenido con una base fuerte o con una resina intercambiadora de iones fuerte, del tipo de amonio cuaternario, utilizada en forma de hidróxido, y, después, se hace reaccionar un ácido HX, representando X un anión de ácido no reactivo y, finalmente, se aísla el derivado formado. Por anión de ácido reactivo se entiende un anión capaz de cuaternizar directamente los átomos de nitrógeno de la amina de la fórmula (2), en las condiciones de la reacción; los aniones cloro, bromo, iodo, sulfatos y sulfonatos son ejemplos de éstos.

En la puesta en práctica del procedimiento, en la primera etapa de éste, se prefiere utilizar un ligero exceso de la amina con relación a la cantidad estequiométricamente necesaria para la reacción con el diéster. Si, en efecto, es necesario en teoría hacer reaccionar los cuerpos de partida en las proporciones de 2 moles de amina por 1 mol de diéster, es ventajoso utilizar 2,1 moles a 2,2 moles de amina por mol de diéster.

En esta etapa se puede operar sin disolvente y



a la temperatura ordinaria, pero es preferible efectuar la reacción en un disolvente que favorezca la cuaternización, tal como acetonitrilo, las cetonas alifáticas de peso molecular bajo, el éter etílico, y operar entonces a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

El derivado buscado se aísla al final de la reacción, lo más frecuentemente por separación en forma sólida, purificándolo después según los métodos usuales.

Cuando se desea prepararcuerpos de la fórmula general (1), en la cual X es un anión no reactivo en las condiciones de preparación descritas arriba, se procede en dos tiempos así como ha sido ya indicado; en el primer tiempo se prepara un cuerpo de la fórmula general (1) cuyo catión sea el buscado y cuyo anión sea el de un ácido reactivo como, por ejemplo, los que han sido citados anteriormente, efectuándose dicha preparación por el procedimiento ya descrito arriba. En un segundo tiempo, se trata el producto obtenido, bien sea mediante una base fuerte, tal como potasa en medio anhidro, o bien mediante una resina intercambiadora de aniones fuerte del tipo de amonio cuaternario, utilizada en forma de hidróxido, a fin de transformar la sal de diamonio preparada en el primer tiempo, en dihidróxido de diamonio, substituyendo dos radicales -OH a los dos aniones de ácido reactivo; seguidamente, se neutraliza el dihidróxido de amonio haciéndolo reaccionar con dos equivalentes, por lo menos, del ácido apropiado de la fórmula general X H, y se aísla el producto buscado mediante los métodos usuales.

En la práctica, para obtener el cuerpo de la fórmula general (1) en la cual X es un anión no reactivo

296607



según el sentido arriba indicado, se prefiere utilizar como derivado intermediario el derivado bromado, de suerte que, en el primer tiempo del procedimiento, se prepara el dibromuro de diamonio cuyo catión es el del producto buscado, condensando una N-N-dimetil amina con un alfa-omega dibromoalcano y, después, en el segundo tiempo, se transforma el dibromuro de diamonio en dihidróxido de diamonio y se neutraliza este último con, por lo menos, dos equivalentes X H del ácido apropiado.

10 El procedimiento arriba descrito no es aplicable directamente a la preparación del cuerpo de la fórmula general (1), en la cual R representa un radical fenoxi o naftoxi que tiene por lo menos un substituyente amino. En este caso, el procedimiento según la invención consiste en preparar en primer lugar, por el método general, la sal de diamonio en la cual el radical R lleva dos substituyentes nitro en las posiciones elegidas para los futuros grupos amino y, después, reducir seguidamente mediante los procedimientos conocidos, el o los grupos nitro a grupo(s) amino con ayuda de reductores clásicos.

20 Las nuevas sales de diamonio que responden a la fórmula general (1), poseen una actividad bacterioestática y, frecuentemente, bactericida, con respecto a numerosos microorganismos; esta actividad es particularmente interesante con respecto a muchos gérmenes Gram + y, especialmente, con respecto a los estafilococos. Estas nuevas sales de diamonio constituyen, por ello, productos industriales nuevos útiles, en razón de sus propiedades antimicrobianas, como agente de esterilización o de desinfección; pueden ser empleados así para la asepsia de locales instru

296607



mentos, tejidos. Entonces, son utilizados, generalmente, después de dilución en un vehículo apropiado, siendo variables las concentraciones de producto activo según el derivado empleado y el efecto buscado.

5

Las propiedades de los nuevos derivados hacen que constituyan igualmente remedios útiles en la terapéutica humana, especialmente a título de antisépticos externos en razón de su efecto sobre numerosos gérmenes de la flora cutánea. Pueden ser utilizados entonces a título de principios activos en diversas composiciones y, más en particular, en las de uso local, destinadas a la asepsia de la piel o de las mucosas y presentadas en soluciones, suspensiones, ungüentos, pomadas, aerosoles, etc. En estas composiciones, el principio o los principios activos están asociados a excipientes farmacéuticos utilizados habitualmente en tales composiciones y elegidos en función de la forma medicinal a realizar. Estos excipientes podrán estar constituidos, por ejemplo, por disolventes acuosos o no acuosos, estabilizantes, humectantes, vaselinas, lanolinas, polietilenglicoles, etc. Las concentraciones de principios activos de las preparaciones farmacéuticas realizadas de este modo, son variables según el derivado utilizado, la naturaleza del producto preparado y el modo de utilización considerado; generalmente, están comprendidas entre 0,01% y 5%.

10

15

20

25

30

La actividad bacteriostática de los derivados cuyo modo de preparación se indica en los ejemplos dados más adelante, ha sido evaluada mediante la técnica de dilución en agar-agar, estando el producto a ensayar diluido a concentraciones variables en el agar-agar fundido man

296607



tenido en sobrefusión a 45°C y siendo sembrados los gérmenes en la superficie después de enfriamiento del medio.

Los resultados se indican para cada producto ensayado, en las tablas reproducidas a continuación de los ejemplos.

5 Estas tablas dan para cada uno de los gérmenes estudiados, la concentración mínima inhibidora (C.M.I.) en microgramos de principio activo por mililitro de agar-agar. Esta concentración es la que ocasiona una ausencia de brote para el germen considerado, al cabo de 48 horas de estufa a  
10 37°.

Uno de los derivados, el dibromuro de N-N'-di  
15  $\left[ \text{(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2 etil} \right]$  N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, denominado en lo que sigue cuerpo 249-16, ha sido estudiado más en particular y sus actividades bacterioestática, bactericida y fungiestática puestas en evidencia de la forma siguiente:

a) Poder bacterioestático (Gérmenes utilizados: Escherichia Coli, Staphylococcus, Klebsiella pneumoniae, Shigella sonnei, Pseudomonas aeruginosa).

20 Se ha efectuado el estudio en un medio de contacto líquido F.D.A. (Circular nº 198, departamento de Agricultura de los Estados Unidos) introduciendo en éste diluciones variables de cuerpo 249-16 y una cantidad dada de germen. El pH del medio ha sido llevado a  
25 7,4. Los resultados indicados a continuación, dan las concentraciones mínimas inhibidoras en microgramos por mililitro de caldo de cultivo, después de incubación a 37°C durante 48 horas.

293607

TABLA I

Cepas ensayadas ( $10^8$ gérmenes por ml. de caldo de cultivo)						
Escherichia Coli utilizada	IP# 5452 NCTC 9002	IP# 6111 NCTC 86	IP# 52.168 (111 B.4)	IP# A 224 (Monod)	SIFA 8002	SIFA 8120
C.M.I. en mcg. de cuerpo 249/16 por ml de caldo de cultivo	50	5	5	10	50	5

(\*) Instituto Pasteur

296607

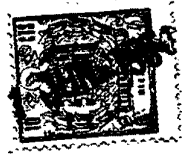


TABLA II

Cepas ensayadas ( $10^8$ gérmenes por ml de caldo de cultivo)						
Staphylococcus utilizado	ATCC 6538 P FDA 209 P	IP 5352 NCTC 6127	IP 5354 NCTC 6130	IP 5356 NCTC 6133	IP 52148	IP 52149
C.M.I. en mcg de cuerpo 249/16 por ml de caldo de cultivo	10	5	5	5	5	10

298607



TABLA III

Cepas ensayadas ( $10^7$ gérmenes por ml de caldo de cultivo )				
	IP 52 I45	IP 525	IP 52 I46	IP I53
Klebsiella Pneumoniae utilizada				
C.M.I. en mcg de cuerpo 249/16 por ml de caldo de cultivo	50	50	10	5

29667





TABLA IV

Cepas ensayadas ( $10^7$ gérmenes por ml de caldo de cultivo)			
Shigella sonnei utilizada	IP 5556	IP 5144	IP 5331
C.M.I. en mcg de cuerpo 249/16 por ml de caldo de cultivo	10	10	10

296607

TABLA V

Cepas ensayadas ( $10^6$ a $10^8$ gérmenes por ml de caldo de cultivo)				
Pseudomonas aeruginosa utilizada	IP 5835	IP A 22	IP 5837	IP 5836
C. M. I. en mg de cuerpo 249/16 por ml de caldo de cultivo	50	50	50	25

296607





b) Poder bactericida

Se ha puesto en evidencia sobre los mismos gérmenes anteriores. Se ha efectuado este estudio en un medio de contacto líquido F.D.A. (Reddish, "Antiseptics, disinfectans, fungicides and sterilization", 1957, pág. 118) llevado a un pH 7,4 y en el cual se han introducido diluciones variables de cuerpo 249-16 y una cantidad dada de gérmenes. Al cabo de 10 minutos de contacto a 20°C, se ha procedido a las dos operaciones siguientes:

10 1ª) subcultivos de 1 ml del medio arriba indicado en 9 ml del medio líquido con lecitina, denominado "letheen broth" (Quisno, R. Am. J. Pharm., vol. 118, nº 1, pág. 320-323 (1946) y Reddish, G.F. 1957, pág. 118 (Filadelfia) a fin de inhibir el cuerpo 249-16 y de observar, después de incubación durante 48 horas a 37°C, la acción letal denominada del 100%;

20 2ª) subcultivos a diluciones convenientes y en medio de agar-agar con lecitina denominado "letheen agar" (Reddish, 1957) a fin de proceder a una numeración de los gérmenes supervivientes con relación al brote de diluciones testigo, según el método descrito por M. CARRAZ, A. BERTOYE, J. VIALLIER, A.L. COURTIEU (Primer Congreso Mundial de la Detergencia, Paris 1954, página 786-788), método que permite obtener el porcentaje de efecto letal del cuerpo 249-16.

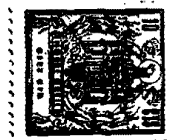
25 Los resultados están agrupados en la tabla siguiente.

296607

296667

TABLA VI

	Subcultivos de 1 ml en 9 ml de "letheen broth", agitación 5 minutos con bolas de vidrio e incubación a 37°, 48 horas	Subcultivos en "letheen agar" después de dilución y agitación en "letheen broth" con bolas de vidrio, durante 5 minutos (Incubación a 37°, 48 h)				
Germen estudiado: Staphylococcus pyogenes var. aureus A.T.C.C. 6538 P F.D.A. 209 P 10 <sup>8</sup> gérmenes por ml de caldo de cultivo	Efecto letal 100%	99,999 %	Efecto letal 99,99 %		99,9 %	
mg de cuerpo 249-16 por ml de medio de F.D.A.	200	100	-	50		
+++++						
Germen estudiado: E. coli IP A 224 10 <sup>8</sup> gérmenes por ml de caldo de cultivo	Efecto letal 100%	99,999 %	Efecto letal 99,99 %		99,9 %	
mg de cuerpo 249-16 por ml de medio F.D.A.	200	100	50	-		
+++++						
Germen estudiado: K. Pneumoniae IP 52 145 10 <sup>7</sup> gérmenes por ml de caldo de cultivo de F.D.A.	Efecto letal 100 %	99,999%	99,99%	99,9%	99%	90%
mg de cuerpo 249-16 por ml de medio F.D.A.	500	200	-	-	100	50
Germen estudiado: S. sonnei IP 5556 10 <sup>7</sup> gérmenes por ml de caldo de cultivo F.D.A.	Efecto letal 100%	99,999%	99,99%	99,9%	99%	90%
mg de cuerpo 249-16 por ml de medio F.D.A.	500	200	100	-	-	50
Gérmenes estudiados: P. aeruginosa IP 5835 IP A 22 IP 5837 10 <sup>6</sup> a 10 <sup>8</sup> gérmenes por ml de caldo de cultivo F.D.A.	Efecto letal 100%	99,999%	99,9%	99%	90%	
mg de cuerpo 249-16 por ml de medio F.D.A. Ps.aer. IP 5835 Ps.aer. IP A 22 Ps.aer. IP 5837	1000 1000 500	1000 1000 200	500 - -	200 - 100	100 - -	



c) Poder fungiestático

La actividad fungiestática ha sido puesta en evidencia sobre cierto número de agentes de micosas, en particular de micosas humanas. Se ha operado en cultivo sobre medio de agar-agar de Sabouraud, glucosado al 20 por mil conteniendo 10 mcg/ml, 100 mcg/ml y 500 mcg/ml de cuerpo 249-16 y en presencia de testigos. Al cabo de un tiempo de incubación dado, las concentraciones mínimas in hibidoras se definieron en microgramos/ml que ocasionan la inhibición total del brote del champignon. Los resultados se comparan en la Tabla siguiente.

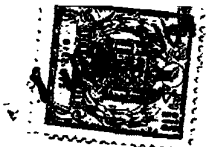
TABLA VI

Microorganismos ensayados	Tiempos de incubación a 28°	C.M.I. en mcg de producto 249-16 por ml de agar-agar
Aspergillus fumigatus IP 20	3 días	> 500
Candida albicans IP 628	3 días	> 500
Microsporium canis IP 432	7 días	100
Epidermophyton floccosum IP 454	6 días	100
Trichophyton mentagrophytes IP 402	5 días	500

Los ejemplos siguientes, dados a título no limitativo, ilustran la puesta en práctica de la invención.

EJEMPLO 1

Se pone a reflujó durante 24 horas la solución



de 12 g de N-(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2 etil dimetila  
 mina y 6,1 g de dibromo-1,6 hexano en 100 cm<sup>3</sup> de metiletil  
 cetona. Se observa la precipitación de la sal de diamonio  
 en el curso del reflujo. Se deja enfriar y se filtran con  
 5 succión los cristales blancos formados, los cuales se la-  
 van con 50 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona. Se obtienen 16 g (89%)  
 de dibromuro de N-N'-di-(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2  
 etil N-N'-N'-tetrametil hexametileno-1,6 diamonio que  
 funde a 207-209°C en el microscopio de platina de calenta  
 10 miento.

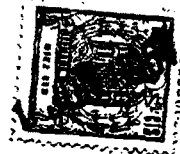
Análisis:	C <sub>34</sub>	H <sub>58</sub>	Br <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>	
				C		H
Calculado %				59,47		8,51
Encontrado %				59,4		8,8

15 EJEMPLO 2

Se pone a reflujo durante 6 horas la solución  
 de 14 g de N-(cloro-4 fenoxi)-2 etil dimetilamina y 10 g  
 de dibromo-1,10 decano en 100 cm<sup>3</sup> de acetona. Se observa  
 20 la precipitación de la sal de diamonio en el curso del re-  
 flujo. Se deja enfriar, se filtra con succión y se recrig-  
 taliza en 50 cm<sup>3</sup> de isopropanol. Se obtienen 16,5 g (71%)  
 de dibromuro de N-N'-di- (cloro-4 fenoxi)-2 etil N-N-  
 N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que funde a  
 25 178-180°C en el microscopio de platina de calentamiento.

Análisis :	C <sub>30</sub>	H <sub>48</sub>	Br <sub>2</sub>	Cl <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
				C	H	Br
Calculado %				51,51	6,92	22,85
Encontrado %				51,8	7,3	23,0

2966 07



### EJEMPLO 3

Se pone a reflujo durante 15 a 20 horas, la solución de 268 g de N-(bencil-2 fenoxi)-2 etil dimetilamina y 150 g de dibromo-1,10 decano en 100 cm<sup>3</sup> de acetona. La sal precipita poco a poco en forma de un aceite que se solidifica por enfriamiento. Los cristales formados se filtran con succión, se lavan con acetona y se secan. Se recristalizan en una mezcla de acetona y etanol, obteniéndose 320 g (80%) de dibromuro de n-N'-di-(bencil-2 fenoxi)-2 etil N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que funde a 112-114°C en el microscopio de platina de calentamiento.

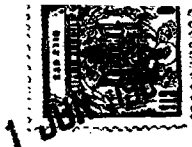
Análisis:	$C_{44}H_{62}Br_2N_2O_2$		
	C	H	Br
Calculado %	65,18	7,71	19,71
Encontrado %	65,5	7,9	19,7

La DL<sub>50</sub> del derivado, calculada después de inyección por vía intravenosa en el ratón, es de 9,8 mg/kg.

### EJEMPLO 4

Se lleva a reflujo durante 15 horas la solución de 9,6 g de N-(naftoxi-1)-2 etil dimetilamina y 6 g de dibromo-1,10 decano en 100 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se observa la precipitación de la sal de diamonio en el curso del reflujo. Se deja enfriar, se filtra con succión y se obtienen 12,4 g (85%) de dibromuro de N-N'-di-(naftoxi-1)-2 etil N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que funde a 206-207°C en el microscopio de platina de calentamiento.

296607



Análisis:	$C_{38}H_{54}Br_2N_2O_2$	
	C	H
Calculado %	62,46	7,45
Encontrado %	62,4	7,4

5

EJEMPLO 5

Según el modo de operación descrito en el Ejemplo 4, utilizando 9,6 g de N-(naftoxi-2)-2 etil dimetilamina se obtienen 12,7 g (87%) de dibromuro de N-N'-di-(naftoxi-2)-2 etil N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, después de filtrar con succión los cristales que se han formado por enfriamiento de la solución de acetonitrilo. Este producto funde a 174-175°C en el microscopio de platina de calentamiento.

10

Análisis:	$C_{38}H_{54}Br_2N_2O_2$	
	C	H
Calculado %	62,46	7,45
Encontrado %	62,55	7,7

15

EJEMPLO 6

Según el modo de operación descrito en el ejemplo 4, utilizando 10,1 g de N-(fenil-2 fenoxi)-2 etil dimetilamina, se observa la precipitación de la sal de diamonio en el curso del reflujo. Después de filtración se obtienen 14,1 g (90%) de dibromuro de N-N'-di-(fenil-4 fenoxi)-2 etil N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, que funde a 197°C en el microscopio de platina de calentamiento.

25

296607



Análisis :  $C_{42}H_{58}Br_2N_2O_2$

	C	H
Calculado %	64,44	7,47
Encontrado %	64,1	7,7

5

EJEMPLO 7

Se lleva a reflujo durante 15 horas la solución de 18,8 g de N-(metil-2 fenoxi)-2 etil dimetilamina, 15 g de dibromo-1,10 decano en 150 cm<sup>3</sup> de acetona. Se observa la precipitación de la sal de diamonio en el curso del reflujo. Después de filtración y recristalización en 50 cm<sup>3</sup> de agua, se obtienen 19,3 g (58,5 %) de dibromuro de N-N'-di-[(metil-2 fenoxi)-2 etil] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que funde a 208-209°C en el microscopio de platina de calentamiento.

10

15

Análisis:  $C_{32}H_{54}Br_2N_2O_2$

	C	H
Calculado %	58,35	8,26
Encontrado %	58,35	8,3

20

EJEMPLO 8

Según el modo de operación descrito en el ejemplo 4, partiendo de 20,5 g de N-(metoxi-4 fenoxi)-2 etil dimetilamina y de 15 g de dibromo-1,10 decano en 150 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona, se obtienen 30,6 g (89%) de dibromuro de N-N'-di-[(metoxi-4 fenoxi)-2 etil] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, que funde a 135-137°C en el microscopio de platina de calentamiento.

25



Análisis :	$C_{32}H_{34}Br_2N_2O_4$	
	C	H
Calculado %	55,65	7,88
Encontrado %	55,2	7,8

5

#### EJEMPLO 9

Según el modo de operación descrito en el Ejemplo 7, utilizando 22 g de N-(nitro-4 fenoxi)-2 etil dimetilamina, se obtienen 21,6 g (60%) de dibromuro de N-N'-di-(nitro-4 fenoxi)-2 etil N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, después de cristalización en 100 cm<sup>3</sup> de etanol absoluto. Este producto funde a 189-191°C. en el microscopio de platina de calentamiento.

10

Análisis:	$C_{30}H_{48}Br_2N_4O_6$	
	C	H
Calculado %	50,00	6,71
Encontrado %	49,4	7,1

15

#### EJEMPLO 10

A partir del dibromuro de N-N'-di-(bencil-2 fenoxi)-2 etil N-N'-N'-tetrametil decametileno diamonio obtenido según el procedimiento descrito en el ejemplo 3, se prepara en primer lugar el dihidróxido de esta sal de amonio, haciéndolo pasar sobre una resina intercambiadora de aniones fuerte del tipo de amonio cuaternario, utilizada en forma de hidróxido y preparada en metanol. Para ello, se prepara una solución de 20 g de dibromuro en 250 cm<sup>3</sup> de metanol y se introduce esta solución en una columna que contiene 625 cm<sup>3</sup> de resina Amberlite IRA 400 ó 410. Seguidamente, se eluye con 250 cm<sup>3</sup> de metanol, y se

25

30



5 obtiene así una solución metanólica de dihidróxido de N-N'-di- $\left[ \text{(bencil-2 fenoxi)-2 etil} \right]$  N-N-N'-N'-tetrametil de cametileno-1,10 diamonio, de la cual se determina el título o concentración mediante acidimetría en medio no acuoso, con ayuda de una solución de ácido perclórico en ácido acético, operando sobre una parte alícuota; seguidamente, teniendo en cuenta el título o concentración obtenida, se añade a la solución metanólica de dihidróxido de amonio la cantidad calculada ( $2 \text{ Cl}^-$  por mol de dihidróxido) de  
10 una solución de ácido clorhídrico en etanol absoluto. Se concentra hasta sequedad bajo vacío, y se recrystaliza el residuo en una mezcla de acetona y etanol. Se obtienen 8 g (45%) de dicloruro de N-N'-di- $\left[ \text{(bencil-2 fenoxi)-2 etil} \right]$  N-N-N'-N'-tetrametil decametilen-1,10 diamonio,  
15 en forma de pequeños cristales blancos que funden a 126-128°C en el microscopio de platina de calentamiento.

Análisis:  $\text{C}_{44}\text{H}_{62}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$   
C

Calculado % 9,82

20 Encontrado % 9,7

La DL 50 calculada por el método de BEHRENS y KARBBER, después de inyección intravenosa en el ratón, es de 4,2 mg/kg.

#### 25 EJEMPLO 11

Se prepara primeramente el dihidróxido de N-N'-di- $\left[ \text{(bencil-2 fenoxi)-2 etil} \right]$  N-N-N'-N'-tetrametil decametilen-1,10 diamonio según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

30 Después de haber determinado el título de la so



lución metanólica de dihidróxido, se neutraliza esta solución por adición de la cantidad calculada de ácido propiónico. Se concentra hasta sequedad bajo vacío y se obtienen 18 g de sal bruta que se recristalizan en 50 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona. Se obtienen 11 g (56 %) de dipropionato de N-N'-di [ (bencil-2 fenoxi)-2 etil ] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio en forma de cristales blancos ligeramente higroscópicos, que funden a 98-100°C en el microscopio de platina de calentamiento.

10            Análisis:    C<sub>50</sub> H<sub>72</sub> N<sub>2</sub> O<sub>6</sub>

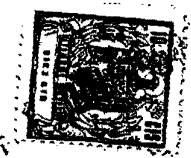
	C	H
Calculado %	75,34	9,10
Encontrado %	75,0	9,3

15            La DL<sub>50</sub> calculada por el método de BEHRENS y KARBBER, después de inyección intravenosa en el ratón, es de 6,3 mg/kg.

EJEMPLO 12

20            Se reducen catalíticamente 7,2 g de dibromuro de N-N'-di [ (nitro-4 fenoxi)-2 etil ] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio preparado según el ejemplo 9, puestos en solución en 200 cm<sup>3</sup> de etanol de 96° y en presencia de 0,5 g de platino de Adams.

25            La reducción se efectúa a 60°C y bajo una presión de hidrógeno igual a una atmósfera. Cuando la cantidad teórica de hidrógeno ha sido absorbida, se separa el catalizador por filtración en caliente y se deja enfriar. El precipitado formado se filtra con succión y se hace re-  
30            cristalizar en 200 cm<sup>3</sup> de etanol de 96°. Se obtienen 4 g (60%) de dibromuro de N-N'-di [ (amino-4-fenoxi)-2 etil ]



N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio, que funde a 236-238°C en el microscopio de platina de calentamiento.

5

Análisis:	$C_{30}H_{52}Br_2N_4O_2$	
	C	H
Calculado %	54,54	7,94
Encontrado	54,8	8,3

EJEMPLO 13

10

Se lleva a reflujo durante 15 horas la solución de 10 g de N-(fluoro-4 fenoxi)-2 etil dimetilamina y 7,5 g de dibromo-1,10 decano en 150 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona.

15

Se observa la precipitación de la sal de diamonio en el curso del reflujo. Después de filtración y recristalización en isopropanol, se obtienen 8,4 g (50%) de dibromuro de N-N'-di-[(fluoro-4 fenoxi)-2 etil] N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que funde a 172-176°C en el microscopio de platina de calentamiento.

20

Análisis:	$C_{30}H_{48}Br_2F_2N_2O_2$	
	C	H
Calculado %	54,06	7,26
Encontrado %	53,5	7,2

Utilizando el mismo procedimiento se han obtenido las sales de diamonio siguientes:

25

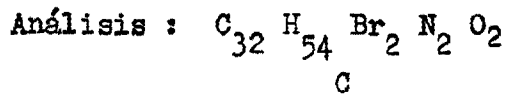
(1) - dibromuro de N-N'-di-[(cloro-2 fenoxi)-2 etil] N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio recristalizado en etanol absoluto.

Punto de fusión : 210-214°C.





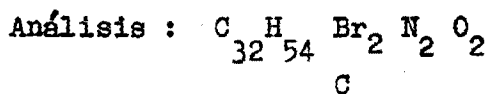
lizado en isopropanol. Punto de fusión: 125-130°C.



Calculado %            58,35            8,26

5            Encontrado %            58,3            8,5

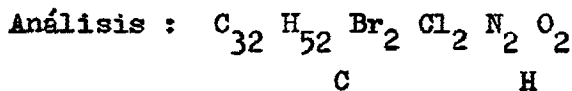
(6) - dibromuro de N-N'-di-[(metil-4-fenoxi)-2 etil] N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio. Punto de fusión: 174-177°C.



10            Calculado %            58,35            8,26

Encontrado %            58,5            8,1

(7) - dibromuro de N-N'-di-[(metil-2 cloro-4 fenoxi)-2 etil] N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio recristalizado en etanol de 96. Punto de fusión : 216 - 220°C.

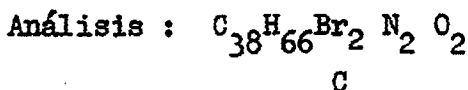


15            Calculado %            52,83            7,20

20            Encontrado %            52,5            7,2

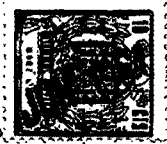
(8) - dibromuro de N-N'-di-[(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2 etil] N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio que precipita por enfriamiento de la solución y que se re cristaliza en isopropanol. Punto de fusión: 159-160°C (de rivado denominado arriba : cuerpo 249-16).

25



Calculado %            61,44            8,96

Encontrado            61,3            8,95



EJEMPLO 14

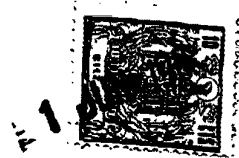
Se lleva a reflujo durante 15 horas la solución de 10,6 g de N-(dimetil-3,5 fenoxi)-2 etildimetilamina y de 7,5 g de dibromo-1,10 decano en 150 cm<sup>3</sup> de acetonitrilo. Se deja enfriar y se filtran con succión los cristales que se han formado. Se obtienen 10 g (58%) de dibromuro de N-N'-di-[(dimetil-3,5 fenoxi)-2 etil] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio recristalizados en acetonitrilo y que funden a 150-151°C en el microscopio de platina de calentamiento.

Análisis:	C <sub>34</sub>	H <sub>58</sub>	Br <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
	C			H	
Calculado %	59,47			8,51	
Encontrado %	59,5			8,7	

EJEMPLO 15

Se lleva a reflujo durante 48 horas la solución de 12 g de N-(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2 etildimetilamina y de 9,6 g de dibromo-1,16 hexadecano en 100 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona. Se concentra la solución obtenida hasta sequedad bajo vacío y se hace recristalizar el residuo en 150 cm<sup>3</sup> de agua hirviendo. Se obtienen 14 g (68%) de dibromuro de N-N'-di-[(isopropil-2 metil-5 fenoxi)-2 etil] N-N-N'-N'-tetrametil hexadecametileno-1,16 diamonio que funde a 188-190°C en el microscopio de platina de calentamiento.

Análisis:	C <sub>44</sub>	H <sub>78</sub>	Br <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	O <sub>2</sub>
	C			H	
Calculado %	63,90			9,51	
Encontrado %	63,4			9,8	



EJEMPLO 16

Las dimetilaminas N-sustituídas intermediarias se preparan por condensación del fenol o del naftol apropiado, utilizado en forma de fenato o de naftoato de sodio, con el cloruro de dimetilamino-2 etilo, según procedimientos conocidos por sí mismos.

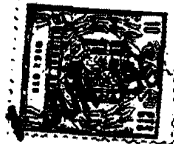
Así es como se han obtenido, por ejemplo, las dimetilaminas N-sustituídas siguientes:

- N-(cloro-2 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 10 mm de mercurio : 129-130°C
- N-(cloro-4 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 0,1 mm de mercurio : 94-96°C
- N-(fluoro-4 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 10 mm. de mercurio : 106-108°C
- N-(bromo-4 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 7 mm de mercurio : 140-141°C
- N-(metil-3 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 8 mm de mercurio : 113°C
- N-(cloro-3 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 10 mm de mercurio : 124-126°C
- N-(dimetil-3,5 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 7 mm de mercurio : 120-121°C
- N-(metil-2 cloro-4 fenoxi)-2 etildimetilamina  
P.E. 7 mm de mercurio : 132-134°C.

EJEMPLO 17

En un matraz de fondo redondo de 5 litros, provisto de un refrigerante ascendente, se lleva a reflujo durante 40 horas la solución de 150 g (0,5 moles) de dibromodecano y de 233 g (1,05 moles) de N-(timiloxi-2 etil)

296367



dimetilamina en 2000 cm<sup>3</sup> de metiletilcetona. Se filtra la solución en caliente sobre filtro de pliegues y se deja enfriar durante 48 horas a 5-10°, agitando. Se forma un abundante precipitado que se filtra con succión, se lava con metiletilcetona y se purifica de la manera siguiente:

5 la suspensión del producto bruto precedente se agita, durante 2 horas, en 2 litros de metiletilcetona llevados a ebullición. Se deja reposar durante 15 horas a 0°, se filtra con succión, se lava con metiletilcetona y se seca durante

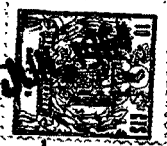
10 rante 24 horas a 50°C en estufa a vacío (bajo 20 mm de presión). Se obtienen 326 g (88%) de dibromuro de N-N'-  
[isopropil-2 metil-5 fenoxi]-2 etil] N-N-N'-N'-tetrametil decametileno-1,10 diamonio antes de la purificación, y 308 g (83%) después de la segunda purificación. El compuesto se presenta en forma de cristales blancos que funden a 159-160°C después de la primera purificación, y a 164-165°C después de la segunda (microköffler).

15

Br % : Calculado 21,52 Encontrado : 21,2 y 21,5

296607

Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibitoras (-) de los diferentes productos obtenidos en los ejemplos dados				
	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	
Staphylococcus 8006 aislado en clínica	10	10	10	10	
8007	10	10	10	10	
8008	10	10	10	10	
8009	10	10	10	10	
8026	10	1	1	1	
8068 (Oxford)	10	10	10	10	
8069 (Londres)	10	1	10	1	
8167 (A.T.C.C. 12 228)	10	1	10	10	
Streptococcus 8087	>100	10	>100	>100	
8028 (Enterococcus)	100	10	>100	>100	
8086	100	10	>100	>100	
Pasteurella multocida 8089 (aviar)	>100	>100	>100	>100	
Escherichia coli 8002 aislado en clínica	100	>100	>100	>100	
8018 (MacLeod I.P)	10	10	100	10	
8098 (A 224 I.P)	100	>100	>100	>100	
8124 aislado en clínica	100	100	>100	100	
8125	>100	100	>100	>100	
8308 (Monod I.F)	10	100	>100	100	
Klebsiella pneumoniae 8019 (FDA 208)	10	>100	>100	>100	
Eberthella thyphosa 8024	10	100	>100	>100	



66607

(Continuación)

Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibitorias (-) de los diferentes productos obtenidos en los ejemplos dados				
	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ej. 5	
<i>Shigella sonnei</i> 8025	10	100	>100	>100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8003 aislado en clínica	>100	>100	>100	>100	
8005	>100	>100	>100	>100	
8207	>100	>100	>100	>100	
8248	>100	>100	>100	>100	
<i>Proteus vulgaris</i> 8137 aislado en clínica	>100	>100	>100	>100	
<i>Proteus morgeni</i> 8180(A 231 I.P)	>100	100	>100	>100	
8181(53185 I.P)	>100	>100	>100	>100	
<i>Bacillus megatherium</i> 8040	10	0,1	1	1	

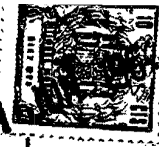
(-) microgramos/mililitro de agar-agar

NB : Los números 8.000 corresponden a la colección S.I.F.A.



296667

Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibidoras (-) de los diferentes productos obtenidos en los ejemplos dados			
	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 10	Ej. 11
Staphylococcus 8006 aislado en clínica	10	10	1	1
8007	10	10	10	1
8008	10	10	10	1
8009	10	10	10	10
8026	10	1	1	1
8058 (Oxford)	10	10	10	1
8059 (Londres)	1	10	1	1
8167 (A.T.C.C 12 228)	10	10	1	1
Streptococcus 8087	100	>100	10	10
8028 (Enterococcus)	100	>100	10	100
8086	100	>100	10	100
Pasteurella multocida 8089 (aviar)	100	>100	>100	>100
Escherichia coli 8002 aislado en clínica	>100	100	>100	>100
8018 (MacLeod I.P)	100	10	10	>100
8098 (A 224 I.P)	>100	100	>100	10
8124 aislado en clínica	>100	>100	>100	>100
8125	>100	>100	>100	>100
8308 (Monod I.P)	>100	100	100	>100
Klebsiella pneumoniae 8019 (FDA 208)	>100	10	>100	>100
Eberthella thyphosa 8024	>100	100	100	100



2866.0

(Continuación)

Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibitoras (-) de los diferentes productos obtenidos en los ejemplos dados				
	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 10	Ej. 11	
<i>Shigella sonnei</i> 8025	>100	10	100	100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 8003 aislado en clínica	>100	>100	>100	>100	
8005	>100	>100	>100	>100	
8207	>100	>100	>100	>100	
8248	>100	>100	>100	>100	
<i>Proteus vulgaris</i> 8137 aislado en clínica	>100	>100	>100	>100	
<i>Proteus morganii</i> 8180(A 231 I.P)	>100	>100	100	100	
8181(53185 I.P)	>100	>100	>100	>100	
<i>Bacillus megatherium</i> 8040	10	10	10	0,01	

(-) mcg/ml de agar-agar

NE : Los números 8.000 corresponden a la colección S.I.F.A.

296647



Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibitoras (-) de los diferentes productos obtenidos en los ejemplos dados			
	Ej. 8	Ej. 9	Ej. 12	Eje. 13
Staphylococcus 8069(Londres)	50	100	>200	10
Escherichia coli 8098(A 224 I.P)	>200	>200	>200	200
Klebsiella pneumoniae 8019(FDA 208)	100	>200	>200	50
	100	>200	>200	50
Salmonella typhi 8080(SIFA)	>200	>200	>200	200



296607

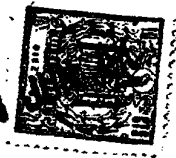
Gérmenes ensayados	Concentraciones mínimas inhibidoras (-) de los dife- ferentes productos obtenidos en los Ejemplos dados								
	Ej. 13(1)	Ej. 13(4)	Ej. 13(5)	Ej. 13(6)	Ej. 13(8)	Ej. 13(4)	Ej. 13(5)	Ej. 13(6)	Ej. 13(8)
Staphylococcus 8069(Londres)	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Escherichia coli 8098(A 224 I.P)	100	50	100	100	50	50	50	50	200
Klebsiella pneumoniae 8019(FDA 208) 8034 SIFA	50 50	100 100	50 50	50 50	50 50	50 50	50 50	50 50	200 200
Salmonella typhi 8080 (SIFA)	200	100	100	100	100	100	100	50	200

(-) en mcg/ml de agar-agar

NB : Los números 8.000 corresponden a la colección S.I.F.A.

296607



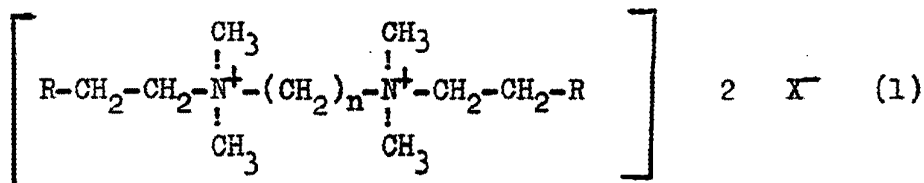


La presente solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 20 de Febrero de 1.963, bajo el número 6.881 y 3 de Septiembre de 1.963, número 34.795, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

N O T A

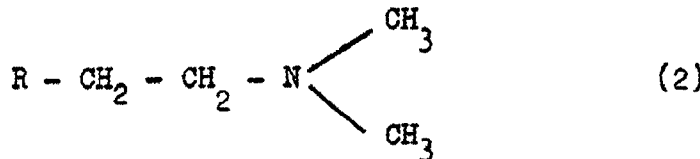
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento de preparación de nuevas sales de diamonio de acuerdo con la fórmula general:



en la que R es un radical fenoxi sustituido o un radical naftoxi eventualmente sustituido, estando constituidos los sustituyentes al menos por uno de los elementos elegidos del grupo formado por los radicales halógeno, nitro, sulfónico, hidroxilo, alcoholilo y alcoxi inferiores, arilo, aralcoholilo, ariloxi y aralcoxi que contienen a lo más 9 átomos de carbono, n es un entero que puede variar de 6 a 16 y X es un equivalente de un anión ácido, estando caracterizado dicho procedimiento por que se hace actuar una N-N-di-metilamina de fórmula

296607



sobre un diester de fórmula



en cuyas fórmulas, R y n tienen el significado indicado anteriormente y X representa un anión de ácido reactivo, y por que bien se recoge el producto obtenido o bien, cuando se quiere obtener un derivado que responde a la fórmula (1) en la que X representa un anión de ácido no reactivo, se trata el producto obtenido por una base fuerte o una resina cambiadora de iones fuerte, del tipo amonio cuaternario, utilizada bajo forma de hidróxido, y después se hace actuar un ácido HX, representando X un anión de ácido no reactivo y finalmente se aísla el derivado formado.

2.- Un procedimiento de preparación de acuerdo con el punto 1 caracterizado por que se emplea un exceso de la amina de fórmula (2) con relación a la cantidad estequiométricamente necesaria para la reacción con el diester.

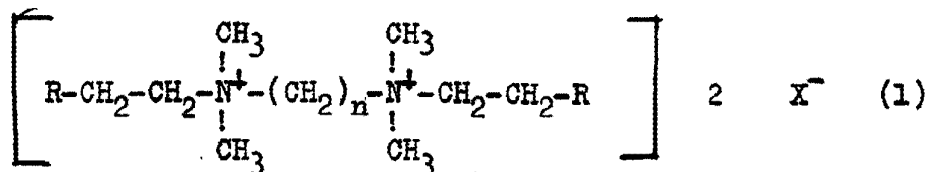
3.- Un procedimiento de preparación de acuerdo con el punto 1 caracterizado por que se emplean los cuerpos de fórmulas (2) y (3) en un disolvente elegido del grupo constituido por el acetonitrilo, las cetonas alifáticas de bajo peso molecular y el éter etílico, y por que se opera a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

4.- Un procedimiento de preparación de acuerdo



con el punto 1 caracterizado por que se elige como anión de ácido reactivo el anión Br<sup>-</sup>.

5.- Un procedimiento de preparación de cuerpos correspondientes a la fórmula general:



en la que R es un radical fenoxi sustituido o un radical naftoxi sustituido, estando constituidos los sustituyentes al menos por uno de los elementos elegidos del grupo formado por los radicales halógenos nitro, amino, sulfónico, hidroxilo, alcoholilo y alcoxi inferiores, arilo, aralcoholilo, ariloxi y aralcoxi que contienen a lo más 9 átomos de carbono, y al menos una de los sustituyentes es un radical amino, n es un entero que puede variar de 6 a 16 y X es un equivalente de un anión ácido, cuyo procedimiento está caracterizado por que se prepara primeramente la sal de diamonio correspondiente a la fórmula general (1) indicada más arriba y en la cual el radical R comprende sustituyentes nitro en los lugares elegidos para los futuros grupos amino, después se reducen a continuación dichos grupos nitro en grupos amino mediante reductores, tales como hidrógeno en presencia de un catalizador.

6.- Un procedimiento de preparación de nuevas sales de diamonio.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.



Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

P. A.

1 JUN 1964

Alfonso de Elizabeta  
Por Poder

2966.7