



350.662

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

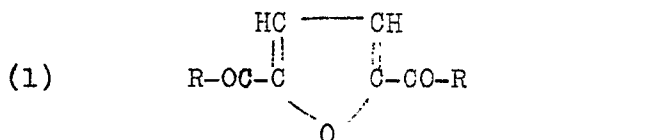
por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AGENTES PARA COMBATIR LAS BACTERIAS NOCIVAS", a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza)

=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento son agentes para combatir las bacterias nocivas. Estos agentes contienen como materia activa a lo menos una diamida de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula

5.



donde

10. R significa un radical, ligado por el átomo de nitrógeno al grupo carboxílico, de un aminobenzeno que lleva en el núcleo bencénico a lo menos

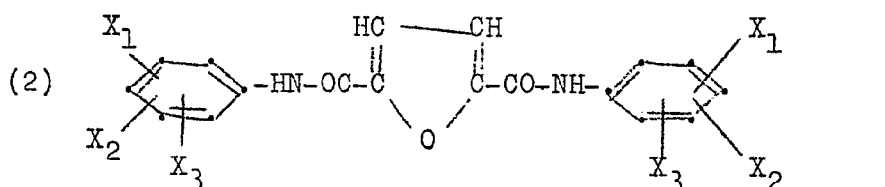
**POOR
QUALITY**



otro substituyente más en forma de un átomo de halógeno o de un grupo trifluorometílico.

Se prefieren las diamidas de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula

5.



donde

10.

X_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

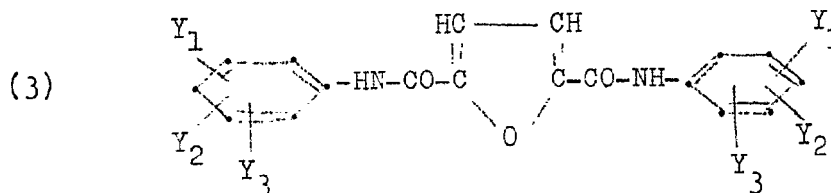
X_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico; y

X_3 significa un átomo de halógeno o un grupo tri-

15.

fluorometílico.

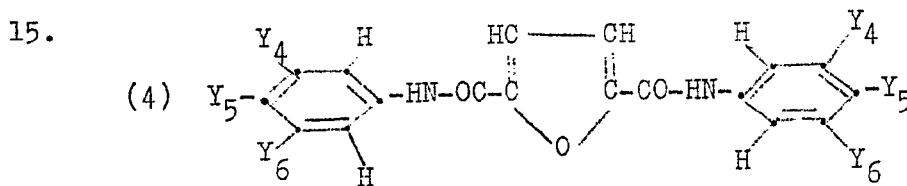
Entre estos compuestos son aptas principalmente las diamidas de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula



donde

5. Y_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo o un átomo de cloro;
- Y_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometílico, un átomo de bromo o un átomo de cloro; e
10. Y_3 significa un grupo trifluorometílico, un átomo de bromo o un átomo de cloro.

Importantes son las diamidas de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula



20. donde

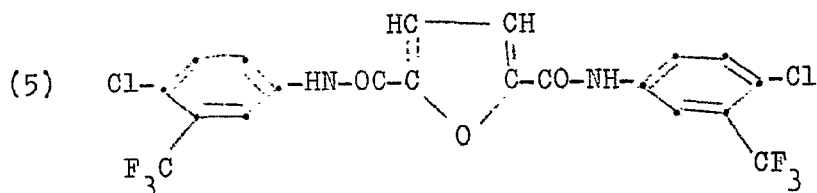
- Y_4 , Y_5 e Y_6 significan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo



un átomo de cloro o un grupo trifluorometílico, pero uno a lo menos y dos a lo sumo de los símbolos Y_4 , Y_5 e Y_6 significan átomos de hidrogeno.

Particular interés reclama el compuesto de la

5. fórmula



10. Los compuestos de la fórmula (1) se preparan por reacción de un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula R-H (donde R tiene el mismo significado que se le ha atribuido antes).

15. Los agentes para combatir las bacterias nocivas que contienen compuestos de la fórmula (1) pueden, por lo demás, prepararse y usarse de manera ya de sí conocida. Muy valioso en los nuevos agentes es el amplio espectro de acción antibacteriana, que se extiende tanto a las bacterias grampositivas como a las bacterias gramnegativas. Tiene aquí particular importancia, en el aspecto técnico de la aplicación, la falta de olor y de color de los compuestos de la fórmula (1). Este invento abarca pues igualmente su empleo para combatir las bacterias en términos muy generales. El uso es posible en una base amplísima, particularmente para proteger substratos orgá-

20.



- nicos contra el ataque de las bacterias destructoras y patógenas. Los compuestos de la fórmula (1) son aptos por lo tanto lo mismo como agentes de conservación que como agentes de desinfección para los géneros textiles y los productos industriales de toda clase, en la medicina veterinaria y en la cosmética.
- 5.
- Entre los productos industriales que pueden conservarse con ayuda de los compuestos de la fórmula (1) cabe destacar, a título de ejemplos, los siguientes: agentes auxiliares y agentes de acabado para los géneros textiles, colas, adhesivos, pinturas, pastas para teñir y estampar y preparaciones semejantes a base de colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos, incluso las que contienen como adiciones complementarias caseínas u otros compuestos orgánicos. También las pinturas para paredes y techos, por ejemplo las que contienen aglutinante para pinturas provistos de albúmina, quedan protegidas de ataque de las bacterias por una adición de los nuevos compuestos.
- 10.
- 15.
- Los compuestos de la fórmula (1) pueden utilizarse además para el apresto conservador y desinfectante de fibras y géneros textiles, con cuyo fin pueden aplicarse tanto a las fibras naturales como a las fibras sintéticas, en las cuales despliegan una acción duradera contra las bacterias nocivas (incluso las patógenas). La adición pueden en tal caso efectuarse antes del tratamiento, al mismo tiempo que el tratamiento o
- 20.
- 25.



- La acción de estos compuestos puede aprovecharse también en los aprestos de conservación y desinfección para los plásticos. Cuando se emplean ablandadores, es ventajoso añadir los compuestos de la fórmula (1) al plástico disueltos o dispersos en el ablandador. Conviene cuidar de que la distribución en el plástico sea lo más uniforme posible. Los plásticos de propiedades antibacterianas pueden emplearse para objetos de uso de toda clase en los que se desee actividad contra las bacterias; así, por ejemplo, para esterillas, cortinas de cuarto de baño, guarniciones de asientos, rejillas de piso en la piscina, colgaduras de las paredes, etc. Por incorporación a masas para encaústicas y encerados, se obtienen agentes para el cuidado del suelo y del mobiliario dotados de acción desinfectante.
15. Los compuestos de la fórmula (1) pueden aplicarse de las más diversas maneras a los materiales textiles que se han de proteger; por ejemplo, por impregnación o rociado con soluciones o suspensiones que contienen como materia activa dichos compuestos. El contenido de materia activa puede en este caso hallarse, según la finalidad de empleo, entre 1 y 30 g de substancia activa por litro de líquido de tratamiento.
20. La mayoría de las veces, los materiales textiles, tanto de origen natural como sintético, quedan suficientemente protegidos contra el ataque de las bacterias por un contenido de 0,1 a 3% de substancia activa. La materia activa
- 25.



puede aplicarse junto con otros agentes auxiliares textiles, como agentes de acabado, aprestos contra el arrugamiento, etc.

Las formas de empleo pueden corresponder a las formulaciones usuales de los agentes antiparasitarios; por ejem-

5. plo, los agentes que contienen los compuestos de la fórmula (1) pueden contener todavía, eventualmente, aditivos tales como materias de vehículos, disolventes, diluentes, dispersantes, humectantes o fijadores, etc., lo mismo que otros agentes antiparasitarios, por ejemplo agentes fungicidas o fungistáticos.
10. Determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM) contra las bacterias

- La determinación de la CIM (concentración inhibidora mínima) se realiza por medio de una prueba basada en normas tipificadas, que permite una aproximación a los valores absolutos de inhibición mínima de una materia activa.
- 15.

Como organismos de ensayo se emplean el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus mitis*.

- La concentración inhibidora mínima contra el *Staphylococcus aureus* se determina en la prueba de dilución, y la concentración inhibidora mínima contra el *Streptococcus mitis* se determina en la prueba de placa en gradiente.
- 20.



5.	Compuesto de la fórmula Nº (según Tabla I)	Concentración inhibidora mínima (CIM) en ppm Bacteriostasis	
		Staphylococcus aureus	Streptococcus mitis
	5	0,1	-
	9	0,1	1
	11	1	-

10. Las partes que se indican en la receta de preparación y en los ejemplos que siguen son partes en peso, y los porcentajes son porcentajes en peso, siempre que no se exprese otra cosa.

EJEMPLO 1

15. Se agitan en reflujo durante una hora 7,8 partes de ácido furan-2,5-dicarboxílico con 60 partes de cloruro de tionilo, con adición de 0,1 parte de dimetilformamida. A continuación se destila el cloruro de tionilo, se disuelve el dicloruro de ácido furan-2,5-dicarboxílico (punto de fusión, 76 a
20. 77°C) en 150 partes de clorobenceno y se trata la solución, a



- temperatura de 40 a 50° C, con 17,2 partes de p-bromoanilina, lo que produce una precipitación. Se instilan entonces, a temperatura de 70 a 80° C y en el curso de 30 minutos, 9 partes de piridina y se prosigue la agitación a la misma temperatura durante una hora. Se vierte en hielo, se somete la mezcla reaccional a destilación con vapor de agua, se filtra por succión la papilla cristalina incolora y se la lava tres veces con 100 partes cada vez de agua. Después de secar, se obtienen 21 partes del compuesto de la fórmula (6) según la tabla I.
10. Después de una segunda recristalización en dimetilformamida/agua, el producto analítico funde a temperatura de 320 a 321° C.
- De manera semejante se preparan los compuestos de las fórmulas (5) y (7) a (17):



5.
10.
15.
20.
25.
30.

Nº	Fórmula	Punto de fusión en °C	Cal. Hall.	Análisis	C	H	N
5		152 - 152		47,29	2,93	7,19	7,19
6		320 - 321		46,58	2,61	6,04	6,35
7		283 - 284		42,14	1,57	5,46	5,42



5.
10.
15.
20.
25.

Nº	Fórmula	Punto de fusión en °C	Cal. Hall. C H N	Análisis C H N
11		180 - 181	54,31 54,20	2,73 2,53 6,33 6,35
12		167 - 168	54,31 54,45	2,73 2,75 6,33 6,27
13		279 - 280	54,31 54,16	2,73 2,73 6,33 6,52





5.
10.
16.
20.
25.

Nº	Fórmula	Punto de fusión en 20°C	Cal. Hall.	Análisis C H N	N N
14		197 - 198	57,62 57,67	3,22 3,05	7,47 7,44
15		194 - 195	57,62 57,72	3,22 3,25	7,47 7,46
16		289 - 290	57,62 57,26	3,22 3,30	7,47 7,38
17		241 - 242	48,68 48,67	2,27 2,45	6,31 6,34



EJEMPLO 2

Una muestra de 100 g de crotona de algodón se impregnan en el fular, a 20°C, con una solución al 0,1 % del compuesto de la fórmula (5) y a continuación se exprimen con una absorción de líquido del 100 %.

De la misma manera se tratan también una muestra de 100 g de cheviot de lana.

Los tejidos, secados a temperatura de 30 a 40°C, contienen 0,1 % de materia activa respecto a su propio peso.

10. Para comprobar la acción contra las bacterias, unas arandelas de 10 mm de diámetro de los tejidos impregnados (sin remojo y después de remojo durante 24 horas a 29° C) se depositan en placas de agar glucosado que se han inoculado previamente con *Staphylococcus aureus*. Luego se incuban las placas durante 24 horas a 37° C.

15. Se enjuicia de una parte la zona de inhibición que aparece en torno a las arandelas (ZI en mm) y de otra parte el crecimiento observable microscópicamente debajo de las arandelas (% de C):



Substrato (con 0,1 % de materia activa)	sin remojo		con remojo	
	ZI (en mm)	C (%)	ZI (en mm)	C (%)
Algodón	2	0	1	0
Lana	2,5	0	1	0

5.

Si en lugar del compuesto de la fórmula (5) se emplea un compuesto de la fórmula (6), (7) o (11), se obtienen resultados semejantes.

EJEMPLO 3

10. Para preparar un jabón en piezas antibacteriano se añaden 1,2 g del compuesto de la fórmula (9) a la mezcla siguiente:

- 120 g de escama de jabón
- 0,2 g de sal disódica del ácido etilendiamin-tetraacético (dihidrato)

15. 0,24 g de dióxido de titanio.

Las virutas del jabón obtenidas por laminación se pulverizan con un agitador rápido y a continuación se comprimen en piezas.

Con el jabón antibacteriano se prepara una so-



lución al 5% y una solución al 1,5% en agua del grifo estéril. De cada una de estas soluciones se añade 1 cc a 4 cc de caldo estéril de Brain Heart Infusión: Mediante dilución continuada cada vez al décuplo, se obtienen dos series que, por combinación,

5. dan la serie continua siguiente de dilución:

100, 30, 10, 3, 1... ppm de substancia activa.

Se inoculan las soluciones con la bacteria

Staphylococcus aureus y se las incuba a 37° C durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo, se toman con la pipeta, 0,05 cc de

10. las soluciones y se dejan deslizar sobre agar oblicuo de Brain Heart Infusión. Se incuban/^{luego}los tubitos de agar a 37° C, durante 24 horas más, y se determina la concentración exterminadora mínima:

15.

Bactericida (en 24 horas)	Acción contra el <i>Staphylococcus aureus</i>
	30 ppm

Si se reemplaza el compuesto de la fórmula (9)

20. por un compuesto de la fórmula (5) o (11), se obtienen concentraciones exterminadoras semejantes.



EJEMPLO 4

Con una pasta a base de 100 partes de cloruro de polivinilo, 59 volúmenes de ftalato de dioctilo y 2 partes del compuesto de la fórmula (5) se lamina en la calandria a 150° C una hoja de 1 mm. Se troquelan de la hoja arandelas de 10 mm de diámetro y se depositan estas arandelas sobre placas de agar glucosado que se han inoculado previamente con Staphylococcus aureus. Al cabo de 24 horas de incubación a 37° C, se enjuicia de una parte la zona de inhibición que aparece en torno a las arandelas (ZI en mm) y de otra parte el crecimiento observables microscópicamente debajo de las arandelas (% de C).

La tabla muestra los resultados sin prueba de estabilidad (sin remojo) y después de remojo durante 24 horas a 29° C.

sin remojo		con remojo	
ZI (en mm)	WC (%)	ZI (en mm)	C (%)
Vestigios	0	0	0

Si se reemplaza el compuesto de la fórmula (5) por un compuesto de la fórmula (9) o (11), se obtienen resultados semejantes.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 2415/67 del 20.2.67 y 331/68 del 10.1.68.

5. 1. Procedimiento para preparar agentes para combatir las bacterias nocivas, caracterizado porque se hace reaccionar un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula

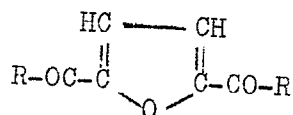


10. donde

R significa un radical, ligado por el átomo de nitrógeno al grupo carbonílico, de un amino-benceno que lleva en el núcleo bencénico a lo

15. menos otro sustituyente más en forma de un átomo de halógeno o de un grupo trifluorometílico, obteniéndose diamidas de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula

20.





donde

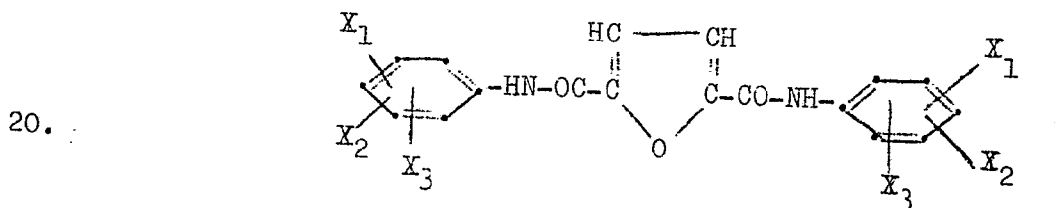
R tiene el significado anterior a las que se les incorpora un vehículo apropiado para combatir las bacterias nocivas.

5. 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula



donde

10. R significa un radical, ligado por el átomo de nitrógeno al grupo carbonílico, de un amino-benceno que lleva en el núcleo bencénico a lo menos otro sustituyente más en forma de un átomo de halógeno o de un grupo trifluorometílico
15. obteniéndose diamidas de ácido furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula



donde

X_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;



X_2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico; y

X_3 significa un átomo de halógeno o un grupo trifluorometílico

5. a las que se les incorpora un vehículo apropiado para combatir bacterias nocivas.

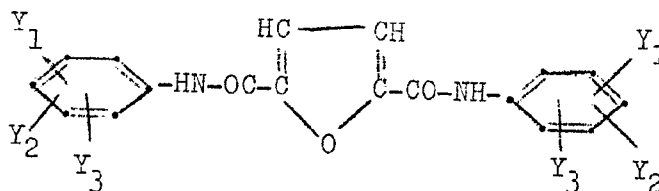
10. 3. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula



donde

15. R significa un radical, ligado por el átomo de nitrógeno al grupo carbonílico, de un amino-benceno que lleva en el núcleo bencénico a lo menos otro sustituyente más en forma de un átomo de halógeno o de un grupo trifluorometílico, obteniéndose diamidas de ácidos furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula

20.





donde

Y_1 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo o un átomo de cloro;

5. Y_2 significa un átomo de hidrógeno, un grupo trifluorometílico, un átomo de bromo o un átomo de cloro; e

Y_3 significa un grupo trifluorometílico, un átomo de bromo o un átomo de cloro;

10. a las que se les incorpora un vehículo apropiado para combatir bacterias nocivas.

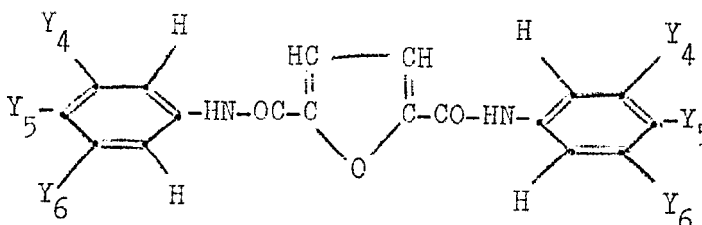
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula



15. donde

R significa un radical, ligado por el átomo de nitrógeno al grupo carbonílico, de un amino-benceno que lleva en el núcleo bencénico a lo menos otro sustituyente más en forma de un átomo de halógeno o de un grupo trifluorometílico,

20. obteniéndose diamidas de ácidos furan-2,5-dicarboxílico de la fórmula



5. donde

Y_4 , Y_5 e Y_6 significan cada uno, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno, un átomo de bromo, un átomo de cloro o un grupo trifluorometílico, pero uno a lo menos y dos a lo sumo de los símbolos Y_4 , Y_5 e Y_6 significan átomos de hidrógeno,

10.

a las que se les incorpora un vehículo apropiado para combatir las bacterias nocivas.

15.

5. Procedimiento, según las reivindicación, caracterizado porque se hace reaccionar un dihaluro de ácido furan-2,5-dicarboxílico con un compuesto de la fórmula



donde

20.

R significa un radical, ligado por el átomo

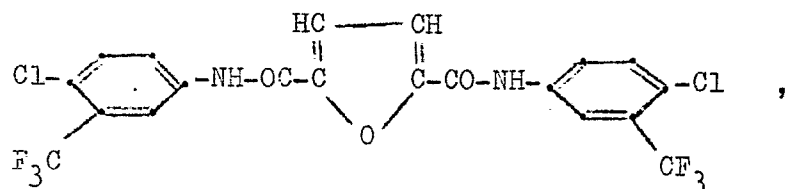


de nitrógeno al grupo carbonílico, de un amino-
-benceno que lleva en el núcleo bencénico a lo
menos otro sustituyente más en forma de un
átomo de halógeno o de un grupo trifluorome-
tílico,

5.

obteniéndose diamidas de ácidos furan-2,5-dicarboxílico de
la fórmula

10.



a las que se les incorpora un vehículo apropiado para
combatir bacterias nocivas.

15.

6. Procedimiento para preparar agentes para
combatir las bacterias nocivas.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y
escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Febrero de 1968

p.2.


firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ