



352,514

MEMORIA DESCRIPTIVA
DE
PATENTE DE INVENCION
EN
ESPAÑA

por veinte años

a favor de **SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT**

con domicilio en **CH- 4800 ZOFINGEN (Suiza)**

de nacionalidad **Suiza**

por **"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS
CUATERNARIOS DE AMONIO DE ACCION ANTIMICROBIANA"**

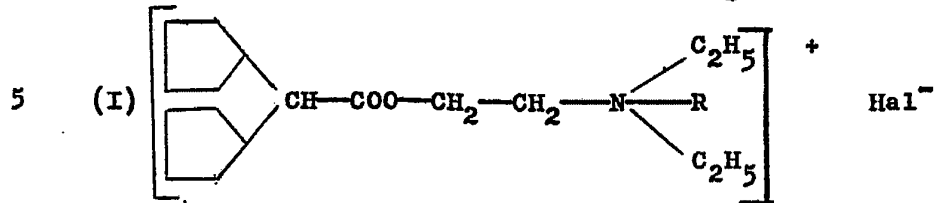
de la que es inventor **los Sres. Dr. Wolfgang Adolf RITSCHEL;
Dra. Johanna FISCHER, Dr. Ulrich JAHN y
Prof. Dr. Theodor WAGNER-JAUREGG.**

Reivindicándose prioridad de la Patente depositada en
Suiza el 6 de Abril de 1.967 bajo el N° 4899/67.

**POOR
QUALITY**



El invento se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos cuaternarios de Amonio de acción antimicrobiana de la fórmula general



en la que R es un resto alquílico de 5 a 12 y, preferentemente, de 6 a 10 átomos de carbono, y "Hal" es un anión halogenuro, preferentemente un anión Bromuro o Yoduro. Estos compuestos se producen condensando un compuesto de la fórmula



20 en las que X¹ y X² pueden ser iguales o diferentes, y representan anillos cicloalifáticos saturados o insaturados de cinco átomos de carbono, y uno de los símbolos Y y Z es el grupo hidróxilo, y el otro cloro o bromo, y a continuación hidrogenando catalíticamente el producto obtenido, en caso de ser X¹ y/o X² anillos insaturados de cinco átomos de carbono, y cuaternizando el dicitlopentil-acético-diethylaminoetil-éster obtenido por reacción con un halogenuro de alquilo de la fórmula R-Hal, en la que R es un resto alquílico de 5 a 12 átomos de carbono, y "Hal" representa un átomo

25

30

= 6 ABR.

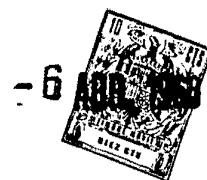


de halógeno.

Sorprendentemente, se observó que los compuestos de la fórmula mencionada presentan acción sobresaliente contra numerosos microorganismos, que aparecen en los organismos humanos y animales como parásitos dañinos. Se caracterizan especialmente por un espectro de acción muy amplio. Su acción se refiere a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, Micobacterias, a las más importantes clases de hongos patógenos, como los "hongos de brotes" (hongos de levadura, Criptococcaceae), "hongos de hifas" (Dermatofitas), así como también a ciertos protozoarios. Estos organismos son, en parte, muertos por los dichos compuestos, y, en parte, sufren inhibición tan vigorosa de su desarrollo, que se pueden emplear los compuestos en la medicina humana y veterinaria como desinfectantes de gran valor.

En la tabla siguiente se han reunido datos sobre la acción de diferentes compuestos de la fórmula indicada sobre microorganismos patógenos escogidos. Para fines de comparación se han añadido los valores numéricos correspondientes obtenidos bajo condiciones iguales con un desinfectante conocido. La tabla indica la acción observada sobre cultivos de 9 microorganismos parasitarios diferentes (A a J), a saber:

- A Staphylococcus Aureus
- B Escherichia Coli
- C Proteus Vulgaris
- D Pseudomonas Pyocyanae
- E Streptococcus Faecalis



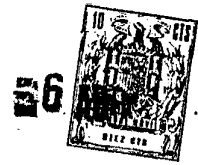
- F Candida Albicans
- G Aspergillus Niger
- H Trichophyton Mentagrophytes
- J Mycobacterium Tuberculosis (Typus Humanus)

5 En las columnas A-H, los valores numéricos representan el diámetro en milímetros de la zona en que ha quedado inhibido el desarrollo de los microorganismos en el substrato de cultivo, después de haber practicado en el substrato inoculado un orificio de 8 mm de diámetro que se llenó con una solución acuosa de la sustancia (Concentración 1:1000).

10 Las cifras de la columna J se refieren a la acción tuberculostática, que se comprobó en el Test de disolución en tubitos en el Medio de Dubos.

| 15 | <u>Compuesto</u> | <u>Acción antimicrobiana</u> | | | | | | | | | |
|----|------------------|------------------------------|------|-----|-----|-----|------|------|-----|------|-----|
| | <u>Fórmula I</u> | | | | | | | | | | |
| | R | X | A | B | C | D | E | F | G | H | J |
| | C_5H_{11} | Br | 17,3 | 0,5 | 0 | 0 | 4,3 | 3,4 | 0 | 0 | 4,3 |
| | C_6H_{13} | Br | 21,2 | 2,8 | 0 | 1,1 | 9,1 | 9,8 | 2,2 | 1,8 | 5,0 |
| 20 | C_7H_{15} | Br | 21,1 | 6,8 | 0 | 2,1 | 12,3 | 12,9 | 3,7 | 20,7 | 5,0 |
| | C_8H_{17} | Br | 17,2 | 6,9 | 2,3 | 3,0 | 10,0 | 14,9 | 3,4 | 24,6 | 5,0 |
| | C_8H_{17} | I | 18,2 | 8,5 | 0 | 2,8 | 11,8 | 17,2 | 2,4 | 27,2 | |
| | C_9H_{19} | Br | 12,7 | 6,6 | 1,6 | 3,4 | 8,3 | 12,3 | 1,0 | 11,5 | 4,3 |
| | $C_{10}H_{21}$ | Br | 9,0 | 4,2 | 1,5 | 1,8 | 5,6 | 9,9 | 3,6 | 11,7 | |
| 25 | $C_{11}H_{23}$ | Br | 5,7 | 2,4 | 1,3 | 1,0 | 2,9 | 5,8 | 3,4 | 7,7 | |
| | $C_{12}H_{25}$ | Br | 3,5 | 0,7 | 0 | 0 | 1,4 | 2,2 | 1,0 | 4,7 | 4,0 |
| | TESTIGO | | 13,4 | 3,6 | 0 | 0,9 | 5,2 | 14,0 | 0 | 11,3 | 4,7 |

(Se empleó como sustancia testigo cloruro de Benzalconio, que es conocido por su acción desinfectante excelente).



nó en pruebas de disolución en serie, por ejemplo
contra el importante hongo patógeno *Candida Albi-*
cans, observándose que el compuesto de la fórmula
I en que $R = C_8H_{17}$ y $X = Br$ presenta ya a concentra-
5 ción de 25 mg/litro acción inhibitoria sobre el ci-
tado hongo, mientras que, en el caso de la Salici-
lanilida, la concentración mínima a la que se pue-
de observar un efecto es 25 veces mayor, y, en el
ácido undecilénico y el p-hidrobenczoato de butilo,
10 es 10 veces mayor.

Los compuestos obtenibles según el presente in-
vento se caracterizan además por presentar una toxi-
cidad mínima y acción irritante mínima. En experi-
mentos sobre animales se observó que la toxicidad agu-
15 da (DL_{50}) del ortobromuro de éster dicitropentil-
acético-dietilaminoetileno (fórmula I, $R = C_8H_{17}$,
 $X = Br$) en el ratón, en empleo peroral, es de 900 mg/Kg,
y, en empleo subcutáneo, es de 60 mg/Kg. En la prue-
ba de la cola de una rata, con el mismo compuesto, no
20 se pudo observar resorción, ni siquiera al emplear con-
centraciones elevadas. También las pruebas de reac-
ción cutánea, sensibilización e irritación dieron tan-
to en las pruebas sobre animales como también sobre
el hombre resultados extraordinariamente favorables.

25 En una Clínica Dermatológica se empleó para el
tratamiento de 295 Pacientes un ungüento que conte-
nía 0,1% del compuesto arriba citado. Los pacientes
sufrian de micosis inguinal, epidermatofitia (mico-
sis de los pies) aguda o subaguda, o presentaban ecze-
30 mas micóticos sobreinfectados, micidias, o eczemas pa-



rasitarios o de intertrigo. Se consiguieron en 228 casos efectos buenos o muy buenos, sin que se presentasen en ningún caso fenómenos o efectos colaterales desventajosos.

5 Los compuestos obtenibles según el invento, son por tanto adecuados para la preparación de medicamentos tales como ungüentos, pastas, emulsiones, lociones, polvos y similares, para el tratamiento de infecciones de la piel, dermatitis, eczemas y otras enfermedades de la piel.

10 La conversión de los compuestos obtenibles según el invento en medicamentos puede llevarse a cabo por los métodos usuales y empleando aditivos usuales. Puede prepararse por ejemplo, un ungüento hidró-
15 filo mezclando 0,1 partes de octil-bromuro de diciticlo-
pentil-acético-dietilaminoetil-éster con 60 partes de polietilenglicol 400 y 60 partes de polietilenglicol 4000. Puede producirse un medicamento
bajo forma de polvo mezclando el principio activo
20 mencionado con 100 partes de talco. Los principios
activos obtenibles según el invento pueden combinarse ventajosamente también con otros principios
activos, como por ejemplo, salicilato de 8-hidroxi-
quinolina, clohidrato de difenhidramina, D-Pantote-
25 nol, etc. Se consiguen medicamentos especialmente
valiosos con combinaciones que contienen, en 100 partes de ungüento, polvo o solución, 0,1 parte de octil-bromuro de diciticlo-
pentil-acético-dietilaminoetil-éster y 0,5 a 1 parte de salicilato de 8-hidroxi-
30 quinolina.



Se explica a continuación la preparación de los compuestos por medio de dos ejemplos:

EJEMPLO 1

Se añade gota a gota cloruro de ácido diciticlo-
5 pentil-acético a una solución de dietilaminoeta-
nol y la cantidad calculada de piridina en benzol.
Se calienta la mezcla durante algún tiempo. Después
de separar el clorhidrato de piridina precipitado,
se destila la mezcla al vacío. Se obtiene así el és-
10 ter diciticlo-pentil-acético-dietilaminoetilo bajo for-
ma de aceite incoloro con punto de ebullición 150-
152°C / 0,3 mm Hg, con un rendimiento del 85%. Pa-
ra convertirlo en el octil-bromuro por cuaterniza-
ción, se calienta el éster conseguido del modo an-
15 tedicho con una cantidad equivalente de bromuro de
octilo en un tubo herméticamente cerrado por espa-
cio de 72 horas a 110°C. El producto obtenido, des-
pués de recristalizado en acetato de etilo, presen-
ta un punto de fusión de 164-165°C. Si se emplea
20 en vez de bromuro de octilo el bromuro de pentilo
para la cuaternización, se obtendrá el correspondien-
te compuesto de pentil-bromuro, que, después de re-
cristalizarse en acetato de etilo / éter presenta
el punto de fusión a 156-157°C.

25 EJEMPLO 2

De manera análoga a la del Ejemplo 1 se hace
reaccionar cloruro de ácido diciticlo-pentil-acético con
dietilaminoetanol. Se disuelven 18 g del diciticlo-pen-
til-acético-dietilaminoetil-éster obtenido en 100 ml
30 de benzol, y se hidrogenan a presión normal con ní-

6 APR 1968

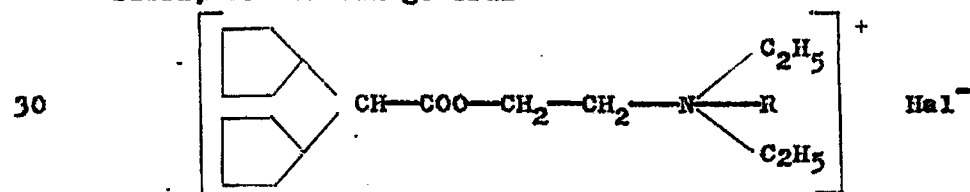
quel de Raney, añadiendo poco etanol absoluto. Dentro del plazo de 24 horas ha sido fijada la cantidad calculada de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración, y se obtiene, por destilación al vacío, el mismo éster que en el Ejemplo 1. Si este se cuaterniza de manera análoga al procedimiento del Ejemplo 1 por reacción, por ejemplo, con bromuro de dodecilo, se obtiene el correspondiente dodecil-bromuro, con punto de fusión a 154-156°C.

En lugar del mencionado cloruro de ácido dicitopentil-acético puede emplearse también el cloruro de ácido ciclopentil-ciclopentil-acético. La hidrogenación de los anillos insaturados puede también llevarse a cabo con otros catalizadores. Si se emplea para la cuaternización, en vez de los bromuros de alquilo mencionados, por ejemplo, los correspondientes yoduros de alquilo, se obtendrían compuestos de la Fórmula I, en los que "Hal" representará el átomo de yodo.

N O T A

Se reivindican como propios y nuevos para que sean objeto de una Patente de Invención en España, por veinte años, reivindicándose la prioridad de la Patente depositada en Suiza el 6 de Abril de 1.967, bajo el N° 4.899/67, los puntos siguientes:

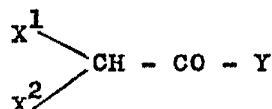
1.- Procedimiento para la preparación de compuestos cuaternarios de Amonio de acción antimicrobiana, de fórmula general



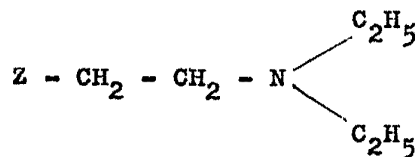


1968

en la que R representa un resto alquílico de 5 a 12 átomos de carbono, y preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, y "Hal" representa un anión halogenuro, preferentemente un ión Yoduro o Bromuro, caracterizado porque se condensa un compuesto de fórmula general



10 con un compuesto de fórmula general



15 siendo X^1 y X^2 iguales o diferentes, y anillos cicloalifáticos saturados o insaturados de cinco átomos de carbono, y siendo uno de los símbolos Y y Z el grupo hidroxilo y el otro Cloro o Bromo, y porque se hidrogena catalíticamente a continuación el producto obtenido, en caso de ser X^1 y/o X^2 anillos insaturados de cinco átomos de carbono, y por que se cuaterniza el dicitlopentil-acético-dietilamino etil-éster obtenido por reacción con un halogenuro de alquilo de la fórmula R-Hal, en la que R es un resto alquílico de 5 a 12 átomos de carbono, y preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono, y "Hal" es un átomo de halógeno.

2.- Procedimiento para la preparación de compuestos cuaternarios de Amonio de acción antimicrobiana, según reivindicación 1, caracterizado porque

30



la cuaternización se lleva a cabo con bromuro de octilo.

3.- PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COM-
PUESTOS CUATERNARIOS DE AMONIO DE ACCION ANTIMICRO-
5 BIANA.

Todo conforme se describe en la Memoria que antecede, y se reivindica en su Nota.

Esta Memoria consta de diez hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 6 de Abril de 1.968

SIEGFRIED AKTIENGESELLSCHAFT

P. A.