

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	445.465		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			24 FEB. 1976		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		75 05647	24 febrero 1975		Francia

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C/A61K/A61L		- - -

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento de preparaci3n de aminos hidroxiladas"

61	SOLICITANTE (ES)
	Laboratoires PHARMASCIENCE

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	73 Boulevard de la Mission Marchand, 92400 Courbevoie, Francia

72	INVENTOR (ES)
	Alain Rancurel y Georges Grenier

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	M. Curell Suñol

328 848  
EX-FR-II  
UNI: A - 4 MOD. 3106

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR  
QUALITY

Nº 445.465

PATENTE DE INVENCION

por VIENTE años

cuyo privilegio se solicita para España, sus territorios y plazas de soberanía, a favor de:

Laboratoires PHARMACIENCE

sociedad anónima francesa, domiciliada en 73 Boulevard de la Mission Marchand, 92400 Courbevoie, Francia, relativa a:

"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE ASINAS HIFOXILADAS"

\*\*\*\*\*

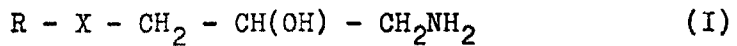
Inventores: Alain Bancarel y Georges Grenier

Prioridad: Solicitud de patente en Francia nº 75 05647 de fecha 24 febrero 1975.

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación de unos compuestos químicos nuevos y a la aplicación de estos compuestos como agentes de esterilización, de conservación, particularmente en la industria de los cosméticos, y como an tisépticos en dermatología por ejemplo. - - - - -

Los compuestos preparados según la presente invención responden a la fórmula I siguiente: - - - - -



en la cual: - - - - -

10. R es un radical alifático con C<sub>5</sub> a C<sub>18</sub> de cadena recta saturada o que comprende una o varias insaturaciones etilénicas o acetilénicas; - - - - -

X representa -O-, -S-, -NH- ó -CH<sub>2</sub>-, preferentemente X representa un átomo de oxígeno o de azufre. - - - - -

15. La presente invención se refiere también a la preparación de sales y ésteres de estos compuestos, en particular los clorhidratos, los bromhidratos y los acetatos, y tam bién los derivados alcohoilados de amonio cuaternario. - - -

A título de radical alifático saturado, que puede ser representado por el radical R, es preciso citar muy particularmente los radicales nonilo, decilo y dodecilo. -

5. La presente invención se refiere más particularmente a la preparación de los compuestos de fórmula Ia: -



en la cual: - - - - -

R<sub>1</sub> es una cadena alcoilo no ramificada con C<sub>5</sub> a C<sub>14</sub>; y - - - - -

X<sub>1</sub> es -O- ó -S-; - - - - -

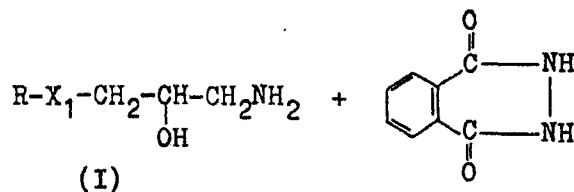
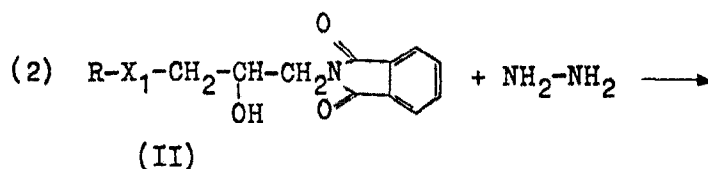
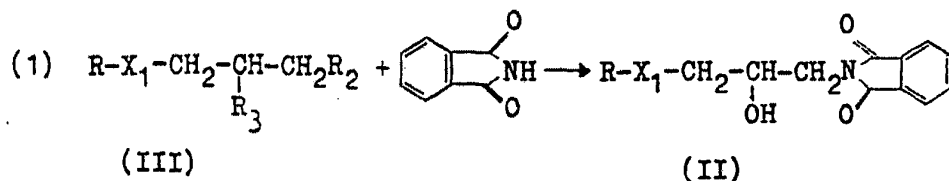
10. y, muy particularmente, del compuesto de fórmula Ia, en la cual R<sub>1</sub> es el radical decilo y X<sub>1</sub> es oxígeno, es decir el deciloxi-3 hidroxil-2 amino-1 propano en forma de clorhidrato, de bromhidrato o de acetato. - - - - -

15. Los compuestos a los que se hace referencia y, en particular, los compuestos Ia pueden ser preparados por procedimientos análogos a los procedimientos utilizados para la preparación de los homólogos inferiores (ver en particular:

Chem. Abs. 1953, 47, 1011,

5. Chem. Abs. 1954, 48, 108i,  
 " " 1954, 48, 7549b,  
 " " 1955, 49, 10850g,  
 " " 1956, 50, 10700f,  
 " " 1965, 62, 16783e,  
 " " 1971, 75, 44187u).

Sin embargo, el procedimiento de preparación preferido de los compuestos de fórmula I, en los cuales X es oxígeno o azufre, es el siguiente: - - - - -



10. En estas fórmulas,  $X_1$  representa -O- ó -S-, R tiene la definición dada para la fórmula I y  $R_3$  y  $R_2$  representan juntos un radical epoxi o  $R_3$  representa un radical hidroxil y  $R_2$  un átomo de halógeno, preferentemente el cloro o el bromo. - - - - -

15. La reacción (1) se conduce en presencia de un com

puesto tal como el carbonato de potasio o de sodio, susceptible de hacer reaccionar la ftalimida en forma sódica o potásica. - - - - -

5. La reacción (2) de hidrólisis se conduce en presencia de ácido clorhídrico. - - - - -

El compuesto de fórmula III puede prepararse, por ejemplo, por acción de una epihalohidrina: - - - - -



10. sobre un alcohol en presencia de un catalizador tal como el cloruro estánnico, el cloruro de zinc, el cloruro férrico, el complejo fluoeterato de boro o el ácido tosflico; el producto obtenido es entonces un alcohol halogenado. -

El epóxido de fórmula III puede prepararse por ciclización del alcohol halogenado precedente o por otros métodos conocidos. - - - - -

15. Los compuestos I según la presente invención pueden prepararse también por acción del amoníaco o de una amina sobre un alcohol halogenado de fórmula III o sobre un epóxido de fórmula III. Sin embargo, estas reacciones conducen, en general, a una mezcla de aminas. Los derivados bromados permiten mejor que los otros derivados halogenados obtener unas aminas primarias, pero son más costosos.

20.

Para la preparación de derivados del tipo alcanolamina, se utilizan, preferentemente, la reducción de la cianhidrina correspondiente por un compuesto del tipo de aluminio-hidruro de litio. Los compuestos según la presente invención son, a continuación, separados de la mezcla de reacción y purificados por unos procedimientos conocidos tales como la extracción líquido-líquido, la cristalización fraccionada, etc. - - - - -

Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de compuestos según la presente invención pero no la limitan en modo alguno. - - - - -

Ejemplo 1

Preparación del deciloxi-3 hidroxil-2 amino-1 propano

15. En un balón de 1 litro, se introducen 300 cm<sup>3</sup> de decanol, 90 cm<sup>3</sup> (o sea 106 g) de epíclorhidrina recién destilada y 1,5 g de cloruro férrico anhidro. - - - - -

20. Se calienta a 145°C, temperatura de la mezcla de reacción, durante 10 horas, después se destila, en principio bajo vacío de trompa de agua, y después bajo vacío de bomba de paletas, el deciloxi-2 clorometil-1 etanol. - - -

- Ebullición del derivado clorado bajo 0,05 mm :  
128-130°C. - - - - -

- Rendimiento : 65%. - - - - -

5. En un reactor provisto de un agitador mecánico, se introducen 20 g de derivado clorado y una mezcla finamente molida de 14,8 g de ftalimida y 8,4 g de carbonato de potasio. - - - - -

Esta mezcla es puesta a reflujo durante 5 horas, en un baño de aceite a 190°C. Después de parar el calentamiento, se trata con 100 cm<sup>3</sup> de etanol caliente, se filtra para eliminar el cloruro de potasio que se ha formado. - -

10. La solución etanólica obtenida es tratada bajo agitación magnética con 5 cm<sup>3</sup> de hidracina hidratada al 98%, primero durante 1/2 horas a temperatura ordinaria, y después 2 horas a reflujo. Se forma un precipitado que permanece insoluble. Se acidula entonces esta mezcla con ácido clorhídrico, después se pone a reflujo durante 1/4 de hora. Se deja enfriar, se filtra, y la solución obtenida es evaporada bajo vacío. - - - - -

20. Se diluye a continuación con 50 cm<sup>3</sup> de agua, a continuación después de un reposo de 3 horas en el refrigerador, la solución es filtrada. - - - - -

La solución obtenida es tratada con sosa al 10%, hasta pH básico. Se extrae entonces el deciloxi-3 hidroxii-2 amino-1 propano con éter; la fase etérea es lavada, después secada sobre sulfato de sodio anhidro y filtrada.

En la solución etérea, se hace pasar una corriente de ácido clorhídrico, se pone en el refrigerador, después se escurren los cristales del producto citado en el título. - - - - -

5. El compuesto obtenido es soluble en el agua y empieza a fundir a una temperatura de 60°C. - - - - -

Ejemplon 2 a 5

- Reemplazando, en el procedimiento del ejemplo 1, el decanol por el alcohol o el tiol indicado, se obtienen los productos siguientes: - - - - -

- El alcohol mirístico da el clorhidrato de tetradeciloxi-3 hidroxil-2 amino-1 propano (el alcohol clorado correspondiente destila a 160-180°C bajo 0,5 mm de Hg): - - - - -

15. . punto de fusión : 65°C (reblandecimiento),  
 . soluble en el agua, - - - - -  
 . análisis elemental:

calculado : H 11,74; C 63,06; N 4,32; Cl 10,97  
 hallado : H 11,68; C - ; N 4,54; Cl 10,86.

20. - El alcohol n-octadecílico da el clorhidrato de octadeciloxi-3 hidroxil-2 amino-1 propano; - - - - -  
 . soluble en el agua

- El etanol da el clorhidrato de etoxi-3 hidroxi-2 amino-1 propano. - - - - -

- El decanotiol da el clorhidrato de decanotio-3 hidroxi-2 amino-1 propano: - - - - -

5. . punto de fusión : 270°C,

. soluble en el alcohol,

. análisis elemental:

calculado : C 55,02; H 10,58; N 4,94; Cl 12,52; S 11,29

hallado : C 53,47; H 10,10; N 5,3 ; Cl 15,71; S 10,05.

10. Ejemplo 6

Preparación del clorhidrato de dodeciloxi-3 hidroxi-2 amino-1 propano

15. Reemplazando en el procedimiento del ejemplo 1 el deciloxi-3 hidroxi-2 cloro-1 propano (compuesto III) por el dodeciloxi-3 epoxi-1,2 propano se obtiene el dodeciloxi-3 hidroxi-2 amino-1 propano en forma de clorhidrato: -

. punto de fusión : 60°C (reblandecimiento).

Ejemplo 7

20. Preparación del cloruro de deciloxi-3 hidroxi-2 N,N,N-trimetilamonio-1

Se calienta, 6 horas a 120°C en autoclave, una mezcla de 15 g de deciloxi-3 cloro-1 propanol-2 preparada según el ejemplo 1, de 20 cm<sup>3</sup> de trimetilamina y 20 cm<sup>3</sup> de benceno. - - - - -

5. La mezcla enfriada, tratada con éter, deja precipitar un producto que se escurre. Por recristalización en acetona se obtienen 8,4 g del producto del título: - - -

. punto de fusión : 88°C,

. soluble en el agua,

10. . análisis elemental:

calculado : C 62,03; H 11,63; N 4,52; Cl 11,47

hallado : C 63,20; H 11,68; N 4,49; Cl 11,32.

Ejemplo 8

Preparación del bromhidrato de deciloxi-3 hidroxidoxi-2 amino-1 propano

15.

Se calientan, 24 horas a 120°C en autoclave, una solución metanólica de 28,7 g de deciloxi-3 hidroxidoxi-2 bromo-1 propano (preparado según el ejemplo 1 a partir de epibromhidrina) y de amoníaco en exceso. - - - - -

20.

Después de evaporación a sequedad del producto de reacción y nueva toma con éter se obtienen 22,3 g del pro-

ducto del título: - - - - -

. punto de fusión : 120°C (reblandecimiento a 60°C),

. soluble en el agua,

5. . análisis :

M. teoría : 312,3

argentimetría : 306,5

nitrógeno : 310,9.

Ejemplo 9

10. Preparación del clorhidrato de octiloxi-3 hidroxí-2 amino-1 propano

Se opera como en el ejemplo 8 utilizando como producto de partida el octiloxi-3 hidroxí-2 bromo-1 propano (preparado según el ejemplo 1 a partir de epibromhidrina y de octanol). - - - - -

15.

El bromhidrato obtenido es pasado sobre una columna de resina intercambiadora de iones (CG-400-Cl) a fin de obtener el clorhidrato correspondiente. Se obtiene el producto del título después de recristalización en acetona: - - - - -

20.

. punto de fusión : 55°C (reblandecimiento),

. soluble en el agua,

. análisis elemental:

calculado : Cl 14,80; N 5,84

hallado : Cl 14,88; N 5,95.

5. Ejemplo 10

Preparación del clorhidrato de dodeciloxi-3  
hidroxi-2 amino-1 propano

Se calienta en autoclave a 100°C durante 4 horas una solución metanólica que contiene 10 g de dodeciloxi-3  
10. epoxi-1,2 propano y un exceso de amoníaco. Después de enfriamiento, evaporación, tratamiento con éter, filtración y tratamiento con ácido clorhídrico gaseoso, se obtiene un producto que, después de recristalización en la metil-etilcetona, da 4,65 g del producto del título. - - - - -

15. Ejemplos 11 y 12

Por reducción, en éter en presencia del aluminio-hidruro de litio, de cianhidrina, de decanal y recristalización en una mezcla éter isopropílico/metanol se obtiene el hidroxi-2 amino-1 decano. - - - - -

20. Por el mismo procedimiento, a partir del aldehído laurico, se prepara el hidroxi-2 amino-1 tridecano. - - -

La presente invención prevé que, a título de agente de esterilización y/o de conservación, pueden utilizarse los compuestos de fórmula I y más particularmente los compuestos de fórmula Ia. - - - - -

5. En efecto, los compuestos preparados según la presente invención presentan un amplio espectro de actividad contra los microorganismos, tanto las bacterias, los fungus y las levaduras como las esporas bacterianas. - - -

10. Sus espectros de actividad extensos, sus toxicidades muy bajas y su no agresividad respecto a la piel, las mucosas y los metales hacen de ellos unos agentes de esterilización y de conservación de elección, particularmente en cosmetología y en cirugía. - - - - -

15. Pero, los compuestos preparados según la presente invención, constituyen también unos agentes medicamentosos antisépticos destinados particularmente al tratamiento y la prevención de afecciones causadas por bacterias gram negativas en medicina humana o veterinaria. - - - - -

20. Los compuestos pueden ser utilizados solos o en mezcla, particularmente con otros compuestos de actividad bactericida, al objeto de ampliar el espectro de actividad de las composiciones obtenidas. - - - - -

En razón de su buena solubilidad en agua, los compuestos preparados según la presente invención serán utiliza

#

dos, preferentemente, en forma de solución acuosa, pero pueden ser acondicionados en otras formas tales como pastas (jabones por ejemplo), cremas, granulados solubles, polvos, soluciones alcohólicas, según su destino. Por ejemplo, las formas líquidas serán muy apropiadas para la esterilización del material o de las instalaciones. - - - -

5.

Los estudios referidos a continuación han conducido, más particularmente, al compuesto que es el clorhidrato de deciloxi-3 hidroxii-2 amino-1 propano y que será llamado a continuación "compuesto 1". - - - -

10.

Toxicidad

La toxicidad agudizada del compuesto 1 ha sido buscada por vía intragástrica en la rata macho de cepa Wistar AF-EOPS que pesa entre 120 y 130 g, y en el ratón macho de cepa NMRI-Han que pesa entre 22 y 25 g y de una edad de 6 semanas aproximadamente. - - - -

15.

La dosis letal 50 ha sido calculada según el método gráfico de J.T. Lichtfield y F. Wilcoxon (J. Pharm. Exp. Ther. 1949, 96 : 99-113). - - - -

20.

La DL 50 es comparable en los dos animales, es igual a 1,30 g/kg en 48 horas como en 14 días. - - - -

La toxicidad agudizada por vía venosa también ha sido determinada en el ratón macho. - - - -

La DL 50 por vía venosa del compuesto en 3 minutos como en 14 días es igual a 54,5 mg/kg con unos límites de confianza para  $P = 0,05$  iguales a 44,2 y 67,3 mg/kg. -

Determinación de la irritación ocular

5. El método seguido es el descrito en el Journal Officiel del 21 abril 1971, página 3863, y comprende la administración a cada animal, en el ojo derecho, de 0,1 ml de la solución al 0,5%. El total general de los resultados es igual a 0, lo que confirma una excelente tolerancia del producto citado precedentemente. - - - - -
- 10.

Determinación de la agresividad superficial cutánea por aplicación reiterativa

15. El protocolo seguido es el del Journal Officiel del 28 abril 1971 para el análisis de los cosméticos y productos de belleza y comprende la aplicación de 0,5 cm<sup>3</sup> de una solución al 2% durante 1 mes sobre las dos zonas tratadas senas y sangrantes, siendo reservada una zona testigo en la parte posterior del animal. - - - - -

20. Se ha observado una tolerancia local en todos los animales, y el examen histológico de las secciones de piel de los animales no ha revelado ninguna modificación significativa. Los controles hematológicos efectuados en la sangre extraída de la vena de la oreja, al final del ensayo, han mostrado una fórmula sanguínea normal. - - - - -

Estudio de la actividad bacteriostática

El compuesto 1, puesto en solución en agua destilada, es introducido en un medio de gelosa clásico, pH 7 a 7,2, adicionado o no con 20% de suero de caballo. - - -

5. Sobre el medio que contiene la solución a comprobar, se insemnan, a razón de tres estrias sin recarga, una dilución de  $10^{-5}$  de un cultivo bacteriano de 16 a 18 horas de vida efectuado en caldo peptonado salado a 37°C.

10. Después de inseminación, los medios son colocados 48 horas a 37°C, entonces se efectúa la lectura del crecimiento bacteriano. Las CMI (concentración mínima inhibidora) se expresan en microgramos del producto puro por centímetro cúbico de medio de gelosa necesario para inhibir el cultivo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ ). La substancia testigo utilizada es el cloruro de benzalconio. Los resultados obtenidos se dan en la tabla I siguiente. - - - - -

20. Debe destacarse que la actividad bacteriostática del producto es particularmente importante sobre los gérmenes gram negativos, en particular en la Escherichia coli y Pseudomonas aeruginosa. - - - - -

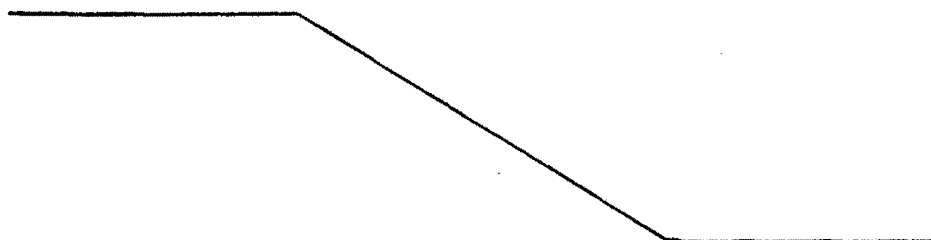


TABLA I

<u>GERMENES</u>	<u>SIN SUERO</u>		<u>CON 20% DE SUERO</u>	
	<u>Compuesto 1</u>	<u>Testigo</u>	<u>Compuesto 1</u>	<u>Testigo</u>
	( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )	( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )	( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )	( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )
Staphylococcus aureus	60	1,5	120	12
Bacillus subtilis	30	2,5	50	7,5
Escherichia coli	20	125	75	300
Pseudomonas aeruginosa	40	600	150	850
Pneumobacille	35	35	75	75
Serratia	20	10	75	30
Proteus vulgaris	40	35	150	75.
Enterobacter cloacae	30	20	80	75
Moraxella glucidolytica	40	75	75	150

Determinación de la actividad bactericida

Se utiliza para esta determinación el procedimiento siguiente: se pone en contacto 2 horas, a la temperatura del laboratorio, una suspensión titulada de bacterias con unas diluciones crecientes del producto a comprobar. A continuación, después del paso sobre membrana filtrante, se efectúa una numeración de los gérmenes aún vivientes. Los resultados obtenidos son los siguientes: - - - - -



TABLA II

<u>BACTERIAS</u>	<u>CMI</u> ( $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ )
Escherichia coli	50
Pseudomonas aeruginosa	50
Bacillus subtilis	50
M pyogenes aureus	100

Un estudio de CMI en medio sólido se ha realizado en 35 cepas de bacilos piociánicos y ha mostrado que, para la mayor parte de estas cepas, la concentración mínima inhibidora era de  $62,5 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ . - - - - -

5. Determinación de la actividad esporostática

- a) En unas cajas de amasado, se disponen, por una parte,  $1 \text{ cm}^3$  de suspensión de esporas de B. subtilis var. Niger que contiene aproximadamente 200 esporas y, por otra parte,  $1 \text{ cm}^3$  de una solución del producto a  $3 \text{ g}/100 \text{ cm}^3$
10. (solución madre) o de una dilución de esta solución madre al décimo o centésimo, hasta el cienmilésimo. Después de adición de un medio de cultivo, las cajas son agitadas, enfriadas, y después llevadas a la estufa. Se determinan entonces el número de colonias obtenidas. Los resultados se
15. dan en la tabla siguiente: - - - - -



TABLA III

<u>NUMERO DE DILUCIONES</u> <u>AL 1/10 DEL COMPUESTO 1</u>	<u>NUMERO DE COLONIAS</u> (medio de 2 ensayos No > 200)
0	0
1	0
2	18
3	> 200
4	> 200
5	> 200

- b) En un soporte de filtro estéril, se dispone asépticamente una membrana con poros de  $0,45 \mu$  recubierta de  $10 \text{ cm}^3$  de agua destilada estéril que contiene  $1 \text{ cm}^3$  de solución madre del producto, después se adiciona  $1 \text{ cm}^3$  de una suspensión de esporas de *B. subtilis* var. Niger que contiene aproximadamente 40 esporas. Se aspiran estos líquidos a través de la membrana y después esta última es transferida asépticamente sobre un medio de cultivo y llevada a la estufa. Se vuelve a empezar la operación utilizando hasta 5 aclarados de la membrana con  $10 \text{ cm}^3$  de agua destilada estéril. Se determina a continuación el número de colonias que se desarrollan. Los resultados obtenidos se dan en la tabla siguiente: - - - - -
- 5.
- 10.

TABLA IV

<u>NUMERO DE ACLARADOS DE LA MEMBRANA</u>	<u>NUMERO DE COLONIAS</u> No = 37
0	3
1	4
2	35
3	38
4	48
5	55

Teniendo en cuenta la dilución por el medio de cultivo de gelosa, se ve, en particular en la tabla III, que  $20 \mu\text{g}/\text{cm}^3$  del compuesto 1 tienen aún una actividad es poroestática. -----

5. La actividad esporicida del compuesto 1 ha sido también comprobada y se ha revelado positiva, en particular a temperaturas superiores a  $35^\circ\text{C}$  y a un pH próximo a 7. -----

10. Se han realizado también ensayos para determinar la actividad bacteriostática de otros compuestos según la presente invención, por aplicación del método descrito precedentemente y en comparación con sustancias conocidas y en particular el cloruro de benzalconio (compuesto T en las tablas). -----

TABLA V

Compuesto R-X-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, A

<u>COMPUESTO</u> <u>Nº</u>	<u>R</u>	<u>X</u>	<u>A</u>	<u>CONSTANTES</u>
1	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	O	HCl	
2	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	O	HCl	
3	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	O	HBr	Fº 120º C
4	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	CH <sub>2</sub>	HCl	
5	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	O	Cl - (N <sup>+</sup> $\begin{matrix} \diagup \text{CH}_3 \\ \text{---} \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{matrix}$ )	Fº 88º C
6	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	O	HCl	Fº 55º C (blando)
7	C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	CH <sub>2</sub>	"	Fº 195º C
8	C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>2</sub>	"	Fº 200º C
9	C <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	O	"	Fº 65º C (blando)
10	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub>	O	"	indeterminado
11	CH <sub>3</sub>	O	"	Fº 92º C
12	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	"	Fº 60º C
13	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	O	AcOH	Fº 63º C
14	C <sub>10</sub> H <sub>21</sub>	S	HCl	Fº 270º C

TABLA VI

<u>C.M.I. (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^3</math>)</u>								
<u>Bacteriostásis sin suero</u>				<u>Bacteriostásis con 20% suero</u>				
	<u>S.</u> aureus	<u>B.</u> subtilis	<u>E.</u> coli	<u>Pseudom.</u> aeruginosa	<u>S.</u> aureus	<u>B.</u> subtilis	<u>E.</u> coli	<u>Pseudom.</u> aeruginosa
T	1,5	1	125	500	10	2,5	200	750
1	20	15	20	50	75	60	60	250
2	10	5	20	800	75	30	100	1200
T	1,5	1	125	500	10	2,5	200	750
1	20	15	20	50	75	60	60	250
3	30	25	30	100	75	50	60	250
T	1,5	1	125	600	10	2,5	250	750
1	20	15	25	60	70	50	60	250
4	70	20	125	400	150	75	200	500
T	1,5	2	150	500	10	4	300	750
1	-	-	-	-	-	-	-	-
5	25	25	125	600	50	40	200	750
T	1	1	125	500	10	2,5	250	850
1	30	15	40	75	65	40	80	200
6	>150	150	150	300	>250	200	300	500
T	1	1	125	700	5	2,5	250	1200
1	50	15	25	150	75	40	75	400
7	75	30	75	200	150	50	150	500

TABLA VI (continuación)

<u>C.M.I. (<math>\mu\text{g}/\text{cm}^3</math>)</u>							
<u>Bacteriostásis sin suero</u>				<u>Bacteriostásis con 20% suero</u>			
S. aureus	B. subtilis	E. coli	Pseudom. aeruginosa	S. aureus	B. subtilis	E. coli	Pseudom. aeruginosa
T 1	1	125	700	5	2,5	250	1200
1 50	15	25	150	75	40	75	400
8 20	3	10	>1000	40	30	75	>1500
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
9 10	7	>500	1250	50	30	>1000	2500'
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
10 >300	>300	>500	1300	>500	>500	>1000	>2500
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
11 >300	>300	>500	>1300	>500	>500	>1000	>2500
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
12 >300	>300	>500	>1300	>500	>500	>1000	>2500
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
13 40	20	50	150	80	40	250	400
T 1,5	1,5	150	700	5	2,5	300	1000
1 40	15	40	100	75	40	100	350
14 10	5	50	200	70	30	250	600

Es de destacar que las variaciones en la actividad bacteriostática de los compuestos 1 y T corresponden a unas variaciones en las condiciones experimentales y también en las cepas comprobadas, es por lo que los compuestos testigos han sido comprobados de nuevo al mismo tiempo que el producto en experiencia. - - - - -

Unos estudios in vitro, sobre la actividad del compuesto del ejemplo 1, han sido también realizados a fin de determinar la actividad de este compuesto sobre el bacilo piocianico. Los resultados de la determinación de la concentración mínima inhibidora, determinada sobre 100 cepas diferentes, son las siguientes: - - - - -

25  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  para 20 cepas  
 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  para 70 cepas  
 100  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  para 10 cepas

Por otra parte, unos ensayos sobre 6 cepas diferentes han mostrado que la concentración bactericida era muy próxima a la C.M.I. - - - - -

La actividad del compuesto del ejemplo 1 ha sido también comprobada in vivo, en particular se ha comprobado su acción sobre el bacilo piocianico de la forma siguiente:

Se ha inyectado por vía venosa a unas ratas 1 ml de solución a  $10^8$  de *Ps. aeruginosa* y se ha practicado a los animales una excisión cutánea de  $20 \text{ cm}^2$ . - - - - -

Después de 1/2 horas de la inyección las bacterias inyectadas han sido puestas en evidencia a nivel de la llaga por el método de la réplica sobre medio nutritivo sólido. - - - - -

5. Un lote de ratas ha sufrido pulverizaciones del compuesto del ejemplo 1 (solución acuosa) a nivel de las llagas (1 a 3 veces por día). - - - - -

Un lote de ratas testigos ha sufrido unas pulverizaciones de agua destilada estéril. - - - - -

10. En las ratas tratadas, se ha constatado que: - - - - -

- 75% de los cultivos de réplicas eran totalmente negativos, - - - - -

- los cultivos positivos mostraban un número de colonias muy pequeño con respecto a los de los ratones testigos. -

15. La tolerancia local era buena. El proceso de cicatrización se efectuó normalmente. - - - - -

El compuesto del ejemplo 1 parecía por tanto tener una eficacia cierta a nivel de la infección local de las llagas extirpadas infectadas con *Pa. aeruginosa* en la rata.

20. Los ensayos precedentes muestran por tanto claramente la excelente actividad de los compuestos preparados según la presente invención, en particular frente a las bacterias gran negativas. - - - - -

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

- 5. 1.- Procedimiento de preparación de aminas hidroxiladas y, más particularmente, de compuestos de fórmula: -

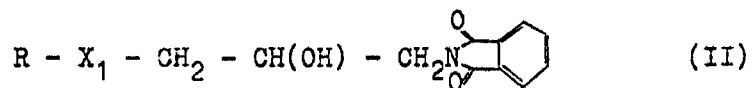


en la cual: - - - - -

R es un radical alifático con C<sub>5</sub> a C<sub>18</sub> de cadena recta saturada o insaturada; - - - - -

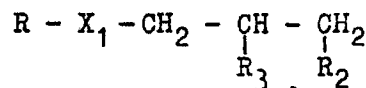
- 10. X<sub>1</sub> representa -O- ó -S-; - - - - -

caracterizado porque se hidroliza un compuesto de fórmula:



con hidracina y ácido clorhídrico, y porque se separa el compuesto deseado después de reacción. - - - - -

- 15. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de fórmula II se prepara por acción de un compuesto de la fórmula III: - - - - -



en la cual: - - - - -

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan o bien, juntos, un radical epoxi o R<sub>3</sub> representa un radical hidroxilo y R<sub>2</sub> un átomo de halógeno, sobre la ftalimida sódica o potásica. - - - - -

- 5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque el compuesto de fórmula III, en la cual R<sub>3</sub> es OH y R<sub>2</sub> es un halógeno, se prepara por reacción de una epihalohidrina sobre un compuesto de fórmula: - - - - -



en presencia de cloruro férrico. - - - - -

- 10. 4.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE AMINAS HIDROXILADAS". - - - - -

Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de veintisiete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID 24 FEB. 1976

P. A. M. CURELL SUÑOL

mcm.