



ES	11	NUMERO	A 1
	21	453.074	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		5-11-1976	

PATENTE DE INVENCION

P.- 64.338  
File Ha/he/965

60 PRIORIDADES:	62 FECHA	63 PAIS
61 NUMERO		
P 25 49 733.0	6-11-75	R.F.A.
P 26 24 980.9	3-6-76	"
P 26 26 935.2	16-6-76	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

64 TITULO DE LA INVENCION  
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE LA 1,3-BIS-( $\beta$ -ETILHEXIL)-5-AMINO-5-METIL-HEXAHIDROPIRIMIDINA"

71 SOLICITANTE (S)  
DOLORGIET ARZNEIMITTELFABRIK, PETER DOLL KG

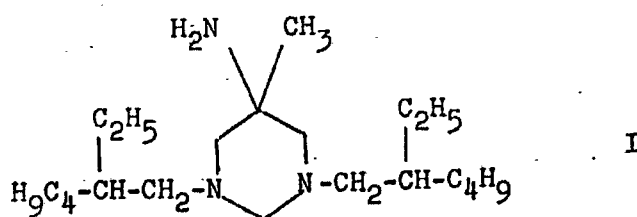
DOMICILIO DEL SOLICITANTE  
Koblenzer Strasse 112, 5300 Bonn-Bad Godesberg 1, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)  
Dr. Wilhelm Kunz, Dr. Klaus Posselt y Manfred Löhner

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE  
DON OSCAR DE ELZABURU FERNANDEZ

1 La 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-amino-5-metil-hexahidropirimidina, que se conoce también bajo la denominación general de "hexetidina" (fórmula I), se utiliza, debido a su actividad antimicrobiana, sobre todo como antiséptico para  
5 la mucosa bucal.



10 En la síntesis, hoy día usual en la práctica, de la hexetidina según M. Senkus, J. Am. Chem. Soc. 68, (1.946) 1611 - 1613, se forman productos secundarios, que constituyen de 20 a 30 % de los productos brutos de síntesis. Su separación por destilación fraccionada ofrece dificultades en la práctica, puesto que los márgenes de ebullición de la hexetidina y de los productos secundarios formados principalmente, son muy similares. Estos productos secundarios son, sobre todo, la N<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>-bis-( $\beta$ -etilhexil)-2-metil-propano-  
15 -triamina-(1,2,3),-la "triamina",- y el 2,6-bis-( $\beta$ -etilhexil)-hexahidro-7- $\alpha$ -metil-1H-imidazo-[1,5-g]-imidazol-la "hexedina". Los productos secundarios presentes en la hexetidina bruta son causa de efectos secundarios importantes e indeseables. Por ejemplo, ocasionan un considerable deterioro del sabor en el caso de la utilización de la hexetidina o de sus sales como antisépticos de las cavidades bucal y faríngea.  
20

La propuesta de preparar una hexetidina pura por otro modo de síntesis, no se ha podido imponer en la práctica.  
30

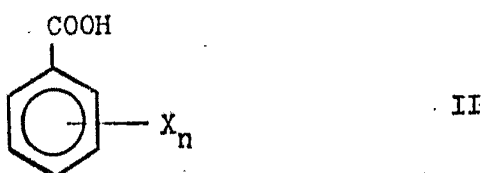
1 En lugar de esto, se han propuesto varios procedimientos para la purificación de la hexetidina bruta, mencionada anteriormente, mediante paso por sales difícilmente solubles. Así, como ácidos que forman con la hexetidina bruta una sal  
5 difícilmente soluble, se utilizan, por ejemplo: ácido naftalen-1,5-disulfónico (memoria de patente alemana 2.011.078); ácido nicotínico (DT-OS 2.310.337 y memoria de patente alemana 2.310.338) y ácido oxálico (DT-OS 2.323.150).

10 Según estos datos del estado conocido de la técnica, las reacciones se realizan en su mayor parte en un medio caliente, en parte utilizando un gran exceso de ácido. La sal formada debe ser recuperada a partir de la solución, por precipitación con agua o por concentración del disolvente en vacío, siendo necesaria, en determinadas circunstancias  
15 una recristalización para la purificación ulterior.

La invención se basa en la misión de transformar hexetidina bruta -especialmente una hexetidina bruta de calidad técnica del tipo descrito anteriormente-, de una manera sencilla, en un producto purísimo, el cual puede encontrar  
20 utilización entonces como sustancia activa en agentes bacteriostáticos. La invención se sirve para ello de nuevas sales de la hexetidina, que se forman en el caso de la reacción de la hexetidina bruta con determinados ácidos carboxílicos aromáticos, y que se caracterizan por una difícil solubilidad en los disolventes orgánicos usuales a la temperatura  
25 ambiente, de tal manera que aquéllas precipitan, en el marco de una reacción formadora de sal, en el seno del disolvente, como producto de precipitación puro y, después, pueden alimentarse como tales para su utilización en agentes con  
30 efecto bacteriostático, o bien pueden encontrar utilización,

1 también, para la obtención de hexetidina pura.

En una primera forma de realización, son objeto de la invención nuevas sales de la 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-amino-5-metil-hexahidropirimidina (hexetidina) de la fórmula general I, con ácidos carboxílicos aromáticos de la  
5 fórmula general II



en la que n significa 1 ó 2 y, en el caso de que n sea 1, el sustituyente X es -COOH, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H ó -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, con la condición de que X esté en posición 4 como -COOH ó -OH, y que, en el caso de que N sea 2, X tiene el significado  
15 precedente, con la condición de que estén presentes radicales X diferentes.

Se encontró, sorprendentemente, que la hexetidina forma con ácidos carboxílicos de la fórmula general II, -o con derivados de ácidos carboxílicos reactivos, por ejemplo  
20 con sus sales, - a la temperatura ambiente, en disolventes orgánicos usuales, sales difícilmente solubles, mientras que los productos secundarios presentes usualmente en la hexetidina bruta técnica, forman con los mismos ácidos sales fácilmente solubles, de manera tal que la base de partida técnica  
25 puede ser separada, de esta manera, sin gran gasto, en hexetidina o en sal de hexetidina, y en los productos secundarios indeseados.

En el marco de la invención, es con ello posible, con un reducido consumo de energía, disolvente y ácido y,  
30 al mismo tiempo, con un rendimiento bueno, obtener directa-

1 mente productos de hexetidina de gran pureza. Las nuevas sa-  
les se caracterizan, además, por su estabilidad al almacena-  
miento y por su sabor neutro, y ofrecen con ello importantes  
ventajas en el sector de su utilización en agentes con efec-  
5 to bacteriostático.

En una primera forma de realización de la invención,  
corresponde una importancia especial a las sales de hexetidi-  
na que han sido preparadas con ácidos carboxílicos de la fór-  
mula general II, en los que sólo se ha previsto un sustitu-  
yente X en el radical aromático. Mientras en el caso de que  
10 X sea -COOH y -OH, es obligatoria la sustitución en la posi-  
ción 4, es válido también, para los otros significados de  
X mencionados, que la disposición de estos sustituyentes en  
posición 4, es decir en posición "para" con respecto al gru-  
po carboxilo, pueda ser especialmente preferida.

15 Dentro de esta clase de ácidos de la fórmula gene-  
ral II, corresponde una importancia especial a dos represen-  
tantes. Se trata del ácido tereftálico (X = -COOH en posición  
4) y del ácido 4-sulfamoil-benzoico.

20 El ácido tereftálico se ha acreditado como especial-  
mente adecuado para la separación eficaz de la hexetidina  
desde sus productos secundarios que la acompañan, especial-  
mente de la triemina y de la hexedina. Del ácido tereftáli-  
co precipita una sal, con gran rendimiento, desde soluciones  
de hexetidina bruta en disolventes adecuados, a la tempera-  
25 tura ambiente, la cual sal contiene dos moles de hexetidina  
por un mol de ácido tereftálico. La sal que resulta en un  
estado muy puro, puede ser separada, por medios mecánicos,  
con sólo un pequeño lavado posterior, desde las porciones  
solubles de la mezcla de reacción. Luego puede ser alimenta-  
30

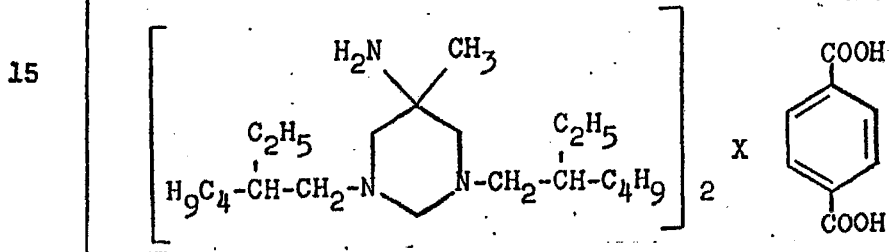
1 da, como tal, a su utilización como sustancia activa con  
propiedades bacteriostáticas, pero puede encontrar utilización,  
especialmente también como producto intermedio para la pre-  
paración de hexetidina pura a partir de sus mezclas brutas.  
5 La liberación de la base de hexetidina pura a partir de es-  
ta sal, -pero también a partir de otra sal de acuerdo con  
la invención,- tiene lugar de manera en sí conocida, por  
ejemplo, agregando la sal a una solución acuosa alcalina y  
extrayendo con un disolvente orgánico no miscible con agua,  
10 por ejemplo éter de petróleo, cloruro de metileno o benceno.  
Mediante una cuidadosa separación del disolvente por desti-  
lación en vacío, se obtiene entonces la hexetidina pura.

Los otros ácidos de la fórmula general II forman  
con hexetidina, a la temperatura ambiente preferentemente  
15 empleada, en general sales en la proporción molar de 1:1.  
También éstas pueden encontrar utilización eficaz para la  
separación de la hexetidina pura desde sus productos secun-  
darios procedentes de la síntesis técnica. Le corresponde  
en tal caso una importancia especial a la correspondiente  
20 sal de la hexetidina con el ácido 4-sulfamoilbenzoico. Esta  
sal se distingue por una solubilidad comparativamente buena  
en sistemas acuosos alcohólicos y, al mismo tiempo, por una  
alta estabilidad frente a la acción de la luz y del calor.  
Las soluciones acuosas alcohólicas son estables a temperatu-  
ras hasta de  $-15^{\circ}\text{C}$  como límite inferior. La sal pura es,  
25 además de ello, de sabor completamente neutro. Por ello, en  
el sentido de la invención, tiene especial importancia para  
la utilización como sustancia con actividad bactericida en  
agentes para el tratamiento de las cavidades bucal y farín-  
gea.  
30

1 Los ácidos carboxílicos de la fórmula general II,  
 que tienen dos sustituyentes X, poseen de acuerdo con la  
 invención preferentemente, por lo menos, un grupo hidroxilo  
 como sustituyente. Este grupo hidroxilo está, por lo general,  
 5 como sustituyente en posición 2'. El otro sustituyente X adi-  
 cional preferido, es, en esta forma de realización, un gru-  
 po NH<sub>2</sub>- o un grupo SO<sub>3</sub>H-, que está presente especialmente  
 en posición 4 o en posición 5'.

Representantes especialmente importantes de las  
 10 nuevas sales de la hexetidina son, por consiguiente, los  
 siguientes compuestos:

Tereftalato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-  
 -5-metil-hexahidropirimidina, de la fórmula



20 4-sulfamoil-benzoato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-  
 -metil-hexahidropirimidina;  
 4-hidroxibenzoato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-metil-  
 -hexahidropirimidina;  
 2-amino-benzoato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-metil-  
 25 -hexahidropirimidina;  
 4-amino-benzoato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-metil-  
 -hexahidropirimidina;  
 4-amino-salicilato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-me-  
 til-hexahidropirimidina; así como el  
 30 5-sulfo-salicilato de 1,3-bis-(β-etilhexil)-5-amino-5-metil-

1 -hexahidropirimidina.

En otra forma de realización de la invención, está se refiere a un procedimiento para la preparación de las nuevas sales descritas de la 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-amino-  
5 -5-metil-hexahidropirimidina de la fórmula I con los ácidos carboxílicos aromáticos de la fórmula general II anteriormente indicada. Este procedimiento se caracteriza porque se hace reaccionar la base con el ácido en un disolvente y se obtiene la sal mediante separación por cristalización.

10 La base y el ácido se emplean, en general, en la proporción molar de aproximadamente 1:1, pero en el caso del ácido tereftálico y del ácido sulfobenzóico, se emplean 2 moles de la base por 1 mol del ácido. Cuando se utiliza la hexetidina bruta como material de partida básico, los productos secundarios presentes como impurezas se incluyen en el cálculo estequiométrico.

15 La reacción puede transcurrir de manera sencilla, mezclando una solución de hexetidina bruta en un disolvente orgánico, con una solución o suspensión del ácido o del correspondiente derivado del ácido, en la proporción molar  
20 previamente establecida, y dejando después reposar la mezcla, eventualmente con agitación, en el margen de la temperatura ambiente, hasta que se haya separado la sal de hexetidina formada. El precipitado de sal obtenido, se separa, se lava posteriormente, se recristaliza eventualmente, y se  
25 seca.

Como disolvente para la realización de esta reacción son adecuados, especialmente, alcoholes líquidos a la temperatura ambiente, sobre todo los de un número de átomos de carbono dentro del margen de 1 a 6, hidrocarburos alifá-

30

1 ticos, cíclicos o aromáticos, líquidos a la temperatura ambiente, ésteres de ácidos carboxílicos, amidas de ácidos, cetonas, éteres alifáticos y cíclicos y/o nitrilos. En el caso de los alcoholes se toman en consideración tanto los  
5 compuestos de cadena recta como los compuestos de cadena ramificada. Un disolvente especialmente adecuado es isopropanol. Otros disolventes adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol o n-propanol o butanol, cetonas, tales como acetona o metiletilcetona, los ésteres etílico o butílico de ácido  
10 acético, fracciones de éter de petróleo de bajo punto de ebullición, o hidrocarburos fácilmente volátiles, tales como n-hexano, benceno, tolueno, dimetilformamida, éteres, tales como diisopropil-éter, dioxano o acetonitrilo.

La formación de sales de acuerdo con la invención,  
15 puede tener lugar también en el marco de una transalificación. Por lo tanto, de una manera en sí conocida, pueden emplearse sales solubles de uno o de ambos componentes de la reacción, siempre y cuando que en la transalificación no aparezca ninguna reacción secundaria de precipitación  
20 perturbadora. Especialmente, en esta forma de realización puede ser conveniente emplear sales, por ejemplo, sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos de la fórmula general II.

En otra forma de realización de la invención, las  
25 nuevas sales de la hexetidina se emplean como sustancias activas en agentes bacteriostáticos. En tal caso, entran en consideración, tanto agentes cosméticos, como también medicamentos. La sustancia activa de acuerdo con la invención está presente en tal caso, de manera usual, en mezcla con diluyentes y/o sustancias excipientes. Eventualmente, pueden utili-  
30

1 zarse también conjuntamente otros agentes antimicrobianos.

La invención se refiere, en esta forma de realización, especialmente a agentes calmantes y abstergentes para impedir el desarrollo de microorganismos en el ámbito de la  
5 cavidad bucal, a saber en forma de todos los preparados apropiados para esto. Son ejemplos de ello agentes para gargarismos, colutorios, concentrados para enjuagar la boca, aerosoles bucales, pastillas o tabletas para chupar, pastas dentífricas en forma convencional o pastas dentífricas transparentes,  
10 goma de mascar, pomadas, cremas o geles para las encías.

Las sales de acuerdo con la invención incorporadas en tales preparados, muestran un intenso efecto antimicrobiano contra cocos grampositivos, bacterias gramnegativas y determinados hongos. Los preparados fisiológicamente inocuos son por ello muy eficaces para la profilaxis de las infecciones bacterianas, a saber especialmente frente a los organismos que ya se encuentran normalmente en la cavidad bucal.  
15 Su administración puede tener lugar por vía oral o tópica.

La sustancia activa como bactericida, de la invención, puede estar constituida por una o por varias de las  
20 sales descritas de acuerdo con la invención, las cuales pueden sin embargo, ser empleadas también, en mezcla con agentes antimicrobianos usuales. En general, la cantidad o combinación de sustancia activa en el preparado, asciende a  
25 0,01 - 2% por dosis. Para las formas de administración indicadas, se utilizan conocidos disolventes y/o sustancias excipientes y/o inductores de disolución y/o emulgentes, empleados farmacéuticamente. Ejemplos de ellos son, para agentes de gargarismos, colutorios y concentrados bucales, etanol, glicerina y otros alcoholes y/o disolventes miscibles con  
30

1 agua, farmacéuticamente usuales; para pastillas y tabletas  
para chupar, el azúcar de caña o sustancias edulcorantes,  
por ejemplo sacarina, así como al mismo tiempo una o varias  
sustancias indiferentes, como agentes aglutinantes, materia-  
5 les de carga o agentes lubricantes, para pastas dentífricas,  
fosfatos insolubles como agentes pulimentadores, por ejem-  
plo fosfato dicálcico, compuestos fluorados adecuados, como  
agentes contra la caries, por ejemplo, monofluorofosfato de  
sodio. Las sales de acuerdo con la invención pueden ser in-  
10 corporadas también en bases para gomas de mascar usuales en  
el comercio. Pueden ser preferidas las mezclas excipientes  
exentas de azúcar.

Las sales de acuerdo con la invención fueron sometidas a investigaciones bacteriológicas según el procedimien-  
15 to de dilución en serie, en un medio nutricio líquido. En  
este caso se investigó el crecimiento de las bacterias en  
ensayo con concentraciones decrecientes de la sustancia ac-  
tiva, en un substrato nutricio líquido. Después de la incu-  
bación, se indica la última concentración, todavía inhibido-  
20 ra, de la sustancia, como la denominada CIM (Concentración  
Inhibidora Mínima). Se hace referencia en particular a E.  
Brunner, G. Machack, Die Antibiotika, Verlag Hans Carl,  
München, 1.962, y a P. Klein, Bakteriologische Grundlagen  
der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Ver-  
25 lag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1.957.

Como medio nutricio se empleó un caldo de cultivo  
nutricio Standard-I (E. Merck, Darmstadt), que contenía una  
adición de 2% de glucosa. La CIM y la concentración bacteri-  
cida mínima (CBM), se determinaron frente a 5 microorganismos.  
30 Se trata en este caso de los siguientes:

1 Staphylococcus aureus (Staph. aureus)  
Proteus sp.  
Pseudomonas aeruginosa (Ps. aerug.)  
Streptococcus faecalis (Str. faecalis)  
5 Candida albicans (Cand. alb.)

Como solución de partida sirvió una solución con una concentración en cada caso de 100 mg de base, (calculada sobre las sales de hexetidina empleadas en cada caso) por cada 100 ml de disolvente.

10 En los resultados obtenidos, la CIM frente a las bacterias de ensayo grampositivas empleadas (Str. faecalis y Staph. aureus), se encuentra entre 1,25 y 2,5 microlitros/ml de medio nutricio, y frente a las bacterias gramnegativas (Proteus sp. y Ps. aerug.), en el margen de 500 microlitros/ml de medio nutricio. Frente a la levadura cand. alb., la CIM era, la mayor parte de las veces, mayor en alrededor de una potencia de 10 a lo que era frente a las bacterias grampositivas.

15  
20 Igualmente, la CBM frente a las bacterias de ensayo grampositivas, era muy baja y se encontraba aproximadamente en un escalón de dilución por encima de la CIM. Las circunstancias para la Cand. alb. fueron similares. La CBM se encontraba, para las bacterias gramnegativas, en 500 microlitros/ml de medio nutricio.

25 La toxicidad se determinó con ayuda del método de Litchfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Therap. 96 (1.949), 99). Los valores de  $DL_{50}$  determinados se encontraban, en el caso de ratones, entre 1.200 y 2.500 mg/kg por vía oral.

La invención se ilustra en los siguientes ejemplos:

EjemplosEjemplo 1.

17,0 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%) se disuelven en 15 ml de isopropanol. A esto se añade, agitando, una suspensión de 4,2 g de ácido tereftálico en 35 ml de isopropanol. Después de agitación durante aproximadamente 3 horas, se deja en reposo la mezcla de reacción, durante la noche, a la temperatura ambiente. Aparece una coloración rosa. El precipitado se separa y se lava con poca cantidad de éter o acetona, y se seca.

Punto de fusión: 155 a 156°C;

Rendimiento: 15,1 g = 89% de la teoría, tomando como base la "hexetidina" contenida en la cantidad de partida.

	C <sub>50</sub> H <sub>96</sub> N <sub>6</sub> O <sub>4</sub>		
	P. M.	845,37	
	C	H	N
Calculado:	71,04%	11,45%	9,94%
Encontrado:	70,64%	11,50%	9,95%

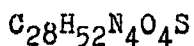
Ejemplo 2.

6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%) y 4,0 g de ácido 4-sulfamoiibenzoico, se disuelven en aproximadamente 40 ml de isopropanol, con agitación, a la temperatura ambiente. Después de un corto tiempo de reacción, se separa un precipitado blanco, el cual se filtra con succión después de algún tiempo. Después de lavar con poca cantidad de isopropanol, se seca.

Punto de fusión 134-135°C.

Rendimiento: 6,6 g = 76% de la teoría, tomando co-

1 mo base la "hexetidina" contenida en la cantidad de partida.



P. M. : 540,82

	C	H	N
Calculado:	62,18%	9,69%	10,36%
5 Encontrado:	62,05%	9,73%	10,28%

Ejemplo 3.

6,8 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al  
80% de hexetidina) y 2,7 g de ácido 4-amino-benzoico, se ha-  
10 cen reaccionar en 30 ml de isopropanol, según el Ejemplo 2.  
Se lava con poca cantidad de éter y se seca.

Punto de fusión 118 a 120°C.

Ejemplo 4.

15 10,2 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al  
80% de hexetidina) se disuelven en 20 ml de isopropanol. A  
esto se añade, agitando, una solución de 4,2 g de ácido 4-hi-  
droxibenzoico en 40 ml de isopropanol. Después de un corto  
tiempo de reacción se separa un precipitado blanco. Trata-  
20 miento según el Ejemplo 2.

Punto de fusión 155 a 156°C.

Ejemplo 5.

25 6,8 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al  
80% de hexetidina) y 3,0 g de ácido 4-amino-2-hidroxi-ben-  
zoico se disuelven, agitando, en 40 ml de isopropanol. Des-  
pués de un corto tiempo se separa espontáneamente un preci-  
pitado. Tratamiento según el Ejemplo 3.

Punto de fusión 141 a 143°C

Ejemplo 6

3,4 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80%) y 1,4 g de ácido 2-amino-benzoico se disuelven, agitando, a la temperatura ambiente, en 20 ml de isopropanol. Después de una agitación durante 8 horas, se deja en reposo durante la noche, en el frigorífico. Se filtra con succión, se lava con poca cantidad de isopropanol, y se seca.

Punto de fusión 98 a 100°C.

Ejemplo 7

6,8 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80% de hexetidina) y 2,5 g de ácido 2-hidroxibenzo-5-sulfónico (más 2 moles de agua de cristalización), se hacen reaccionar, según el Ejemplo 6, en 40 ml de isopropanol.

Se forma la sal ácida.

Punto de fusión 153 a 156°C.

Ejemplo 8

17,0 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80% de hexetidina) se añaden a 50 ml de metanol y se calientan a 50°C. Luego, se añaden, en porciones, 4,2 g de ácido tereftálico, se agita después durante aproximadamente 30 minutos más y se separa luego por destilación, en vacío a aproximadamente 40°C, cerca de la mitad del disolvente. El compuesto precipitado se filtra con succión después del enfriamiento, se lava con poca cantidad de éter, y se seca.

Rendimiento: 11,8 g = aproximadamente 68% del rendimiento, tomando como base la "hexetidina" contenida en la cantidad de partida.

1 Punto de fusión 154 a 155°C.

Ejemplo 9

5 17,0 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80%) y 10,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se disuelven, agitando, en 100 ml de etanol, a la temperatura ambiente. Al cabo de 5 horas de agitación, se deja la mezcla en reposo durante la noche en el frigorífico. Después de concentrar en vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen, se separa, en frío, un precipitado blanco, el cual se filtra con succión y se lava con aproximadamente 25 ml de éter/metanol (95:5).  
10

Punto de fusión 134 - 136°C.

Ejemplo 10

15 17,0 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80%) y 10,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se disuelven, agitando por sacudimiento, en 100 ml de n-propanol, a la temperatura ambiente. Al cabo de una agitación por sacudimiento de 6 horas, se deja la solución en reposo durante la noche en el frigorífico. Después de rascar con una varilla de vidrio puntiaguda, se separó bruscamente un precipitado. Después de filtrar con succión, se lavó con aproximadamente 30 ml de éter.  
20

25 Punto de fusión 133 a 136°C.

Ejemplo 11

Se trabajó en 100 ml de acetona, según el Ejemplo  
10.

30 Punto de fusión 134 a 135°C.

Ejemplo 12

6,8 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80% de hexetidina) se disuelven en 40 ml de n-butanol. En 5 porciones, se añaden, con agitación y a la temperatura ambiente, 4,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico. Después de agitar durante 6 horas, se deja la solución durante la noche en el frigorífico. El precipitado que se separe, se filtra con succión y se lava con poca cantidad de éter.

10 Punto de fusión 134 a 135°C.

Ejemplo 13

6,8 g de hexetidina bruta (= aproximadamente al 80%) se disuelven en 40 ml de éter de petróleo (40 a 60°C). 15 Mientras se agita, se añaden, en pequeñas porciones, 4,0 g de ácido 4-sulfamoil-benzoico. Al cabo de alrededor de 2 horas de agitación, la mezcla se transforma en un gel translúcido grisáceo. Se filtra con succión y se recristaliza en aproximadamente 25 ml de isopropanol.

20 Punto de fusión 134 a 135°C.

Ejemplo 14

Se trabajó según el Ejemplo 13, pero en 50 ml de n-hexano. El residuo se lavó con alrededor de 20 ml de éter/ 25 metanol (95 : 5).

Punto de fusión 133 a 135°C.

Ejemplo 15

17,0 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%) 30 se disuelven, con agitación por sacudimiento, en 100 ml de

1 benceno, añadiéndose después, con agitación por sacudimien-  
to, a la temperatura ambiente y en porciones, 10,0 g de  
ácido 4-sulfamoilbenzoico. Al cabo de una agitación por sa-  
cudimiento durante 8 horas, se deja en reposo durante la  
5 noche en el frigorífico. La papilla cristalina se filtra con  
succión y se lava con alrededor de 30 ml de éter/metanol  
(95:5).

Punto de fusión 134 a 136°C.

Ejemplo 16

10

Se trabaja como en el Ejemplo 15, pero con 100 ml  
de acetato de etilo.

Punto de fusión 134 a 135°C.

Ejemplo 17

15

17 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%)  
y 10,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se disuelven en 75 ml  
de dimetilformamida. Al cabo de una agitación durante 5 ho-  
ras a la temperatura ambiente, se deja la carga durante la  
noche en el frigorífico. Luego, se concentra la solución en  
20 vacío, hasta la mitad de su volumen. Mediante adición de  
éter se hace precipitar la sal, la cual se recristaliza en  
aproximadamente 40 ml de isopropanol y se lava con alrededor  
de 20 ml de éter.

Punto de fusión 133 a 135°C.

25

Ejemplo 18

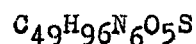
6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente 80% de  
hexetidina pura) y 2,6 g de 4-sulfobenzoato monosódico.  
2H<sub>2</sub>O, se agitan a la temperatura ambiente en 40 ml de etanol.

30

1 Después de una agitación durante 8 horas, se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente, y se separa del material no disuelto. El precipitado obtenido después de concentración en vacío, se filtra con succión, y se lava  
5 primeramente con 40 ml de acetona y después con poca cantidad de éter.

Punto de fusión 152°C.

4-sulfobenzoato de di-hexetidina:



P. M. 881,42

10

	C	H	N
Calculado:	66,77%	10,98%	9,53%
Encontrado:	66,37%	11,02%	9,50%

Ejemplo 19

15

6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente 80% de hexetidina pura) y 4,0 g de ácido 4-sulfamoil-benzoico, se agitan en 40 ml de diisopropil-éter, durante 4 horas, a la temperatura ambiente. Después de dejar en reposo durante la noche, se filtra con succión, se lava bien el precipitado  
20 tres veces con diisopropil-éter, y se seca.

Punto de fusión 128-131°C.

Después de recristalizar en isopropanol, la sal tiene un punto de fusión de 134-136°C.

Ejemplo 20

25

6,8 g de hexetidina bruta alrededor de 80% de hexetidina pura) se disuelven, con agitación, a la temperatura ambiente, en 15 ml de ciclohexano y se añade a esto, con agitación, una suspensión de 0,4 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico en 25 ml de ciclohexano. Después de agitar durante 6 horas  
30

1 a la temperatura ambiente y de conservar durante la noche en  
el frigorífico, se filtra con succión el precipitado y se  
lava con poca cantidad de éter.

Punto de fusión 126 a 129°C. Se recristaliza en  
5 isopropanol. Punto de fusión 134 a 136°C.

#### Ejemplo 21

Se trabajó como en el Ejemplo 18, pero con 40 ml  
de tetralina.

10 Punto de fusión 133 a 135°C.

#### Ejemplo 22

15 17,0 g de hexetidina bruta (aproximadamente al  
80%) se disuelven, a la temperatura ambiente, en 100 ml de  
acetato de butilo; después, se añaden, con agitación por  
sacudimiento, a la temperatura ambiente, en porciones, 10,0  
g de ácido 4-sulfamoilbenzoico. Después de agitar por sacu-  
dimiento durante 8 horas a la temperatura ambiente, se deja  
durante la noche en el frigorífico. La papilla cristalina  
20 se filtra con succión y se lava con poca cantidad de éter.

Punto de fusión 134 a 135°C.

#### Ejemplo 23

25 6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%)  
se disuelven, con agitación, a la temperatura ambiente, en  
40 ml de acetonitrilo. Después, se añaden, con agitación,  
en porciones, 4,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se agita  
durante 5 horas más a la temperatura ambiente, y se deja la  
mezcla durante la noche en el frigorífico. El precipitado  
30 cristalino se filtra con succión y se lava con poca cantidad

1 de éter.

Punto de fusión 134 a 135°C.

Ejemplo 24

5 6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%)  
y 4,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se disuelven a la tem-  
peratura ambiente, con agitación, en 40 ml de dioxano. Des-  
pués de continuar agitando durante 5 horas, la solución se  
deja durante la noche en el frigorífico. El precipitado re-  
10 sultante, se separa, se lava con poca cantidad de éter y se  
recristaliza en isopropanol.

Punto de fusión 135 a 136°C.

Ejemplo 25

15 6,8 g de hexetidina bruta (aproximadamente al 80%)  
y 4,0 g de ácido 4-sulfamoilbenzoico, se disuelven a la tem-  
peratura ambiente en 40 ml de metiletilcetona. Después de  
continuar la agitación durante 5 horas, se deja la solución  
durante la noche en el frigorífico. El precipitado cristali-  
20 no resultante, se separa, se lava con poca cantidad de éter  
y se seca.

Punto de fusión 134 a 136°C.

Ejemplo 26

25 Para la obtención de hexetidina en estado puro, a  
partir de su producto bruto, se agregan a 3.000 ml de NaOH  
1 n, 84,5 g de tereftalato de 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-ami-  
no-5-metilhexahidropirimidina obtenido según el procedimien-  
to del Ejemplo 1. Después de añadir 500 ml de éter de petró-  
leo (punto de ebullición 60 a 80°C), se sigue agitando hasta  
30

1 que la sal se haya disuelto por completo. La fase orgánica se separa, se lava con agua y se seca sobre sulfato sódico. Seguidamente, el disolvente se separa por destilación en vacío.

5 El rendimiento de hexetidina pura asciende a 61 g (aproximadamente 90% de la teoría).

En los siguientes ejemplos se recopilan recetas de agentes de diversos tipos, con efecto bacteriostático, los cuales contienen las nuevas sales de hexetidina de la invención. En la forma de realización especialmente preferida de la invención se trata de la sal de la hexetidina con el ácido 4-sulfamoiibenzoico.

#### Ejemplo 27

15 Solución: una cucharada sopera, sin diluir, para enjuagues de la boca o gargarismos:

Sal de "hexetidina"	0,1 -	0,4 g
Etanol al 96%	10,0 -	25,0 g
Agente emulsionante no ionógeno	0,5 -	2,0 g
20 Aceite aromático	0,2 -	0,5 g
Agua	hasta	100,0 g

#### Ejemplo 28

25 Concentrado para lavado bucal, colutorio: Como lavado bucal, una cucharada de té sobre medio vaso de agua; como colutorio : de 20 a 40 gotas sobre medio vaso de agua.

1	Sal de "hexetidina"	1,0 - 4,0 g
	Etanol al 96%	30,0 - 50,0 g
	Agente emulsionante no ionógeno	4,0 - 8,0 g
	Sacarina sódica	0,1 - 0,4 g
5	Aceite aromático	6,0 - 8,0 g
	Agua	hasta 100,0 g

Ejemplo 29

10 Goma de mascar : a partir de la carga, se preparan 100 tiras cada una de 1,0 g

	Base para goma de mascar	15,0 - 18,0 g
	Jarabe de glucosa de 43° Bé	20,0 - 25,0 g
	Azucar refinado en polvo	55,0 - 65,0 g
	Sal de "hexetidina"	1,0 - 4,0 g
15	Glicerina	0,2 - 0,5 g
	Aceite aromático	0,2 - 0,5 g
	Agua	hasta 100,0 g

Ejemplo 30

20 Tableta para chupar : A partir de 100 g se preparan 200 tabletas de 0,5 g.

	Sal de "hexetidina"	2,0 - 8,0 g
	Sacarina sódica	0,3 - 0,7 g
	Mentol	0,4 - 0,8 g
25	Mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos superiores	10,0 - 40,0 g
	Granulado de sorbita	hasta 100,0 g

1

Ejemplo 31Pasta dentífrica

	Carboximetilcelulosa	0,5 - 2,0 g
5	Acido silícico amorfo	2,0 - 4,0 g
	Glicerina DAB 7	15,0 - 30,0 g
	Sal de "hexetidina"	0,1 - 0,4 g
	Ester de ácido 4-hidroxibenzoico	0,05 - 0,2 g
	Sacarina sódica	0,1 - 0,3 g
10	Monofluorofosfato sódico	0,6 - 1,0 g
	Fosfato dicálcico dihidratado	25,0 - 30,0 g
	Fosfato dicálcico anhidro	0,8 - 2,0 g
	Laurilsulfato sódico	1,5 - 3,0 g
	Aceite aromático	1,0 - 2,0 g
15	Agua	hasta 100,0 g

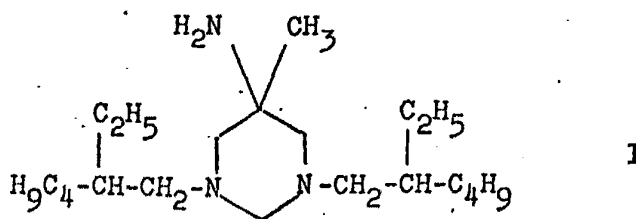
Ejemplo 32Pasta dentífrica transparente

	Carboximetilcelulosa	0,25 - 1,5 g
20	Ester de ácido 4-hidroxibenzoico	0,05 - 0,2 g
	Polietilenglicol 400	3,0 - 5,0 g
	Glicerina 1,26 g/ml	50,00 - 75,0 g
	Sal de "hexetidina"	0,1 - 0,4 g
	Monofluorofosfato sódico	0,6 - 0,9 g
25	Sacarina sódica	0,1 - 0,3 g
	Acido silícico precipitado, de alta pureza	17,0 - 22,0 g
	Laurilsulfato sódico	1,0 - 2,0 g
	Aceite aromático	0,75 - 1,5 g
30	Agua	hasta 100,0 g

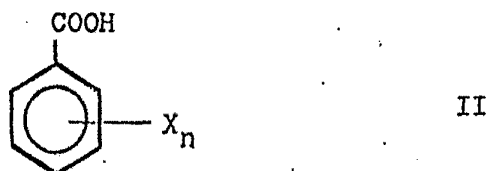
REIVINDICACIONES

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 que se  
 recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
 sales de la 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-amino-5-metil-hexahi-  
 dropirimidina (hexetidina) de la fórmula general



20 con ácidos carboxílicos aromáticos de la fórmula general



25 en la que n significa 1 ó 2 y, en el caso de que n sea 1,  
 el sustituyente X es  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$  ó  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  
 con la condición de que X, como  $-\text{COOH}$  ó  $-\text{OH}$ , esté en posi-  
 ción 4, y, en el caso de que n sea 2, X tiene el significa-  
 30 do precedente, con la condición de que estén presentes ra-

1       dicales X diferentes, así como en caso deseado, para la -  
obtención de hexetidina pura a partir de un producto bru-  
to que contiene impurezas, por medio de estas sales, carac-  
terizado porque la base se hace reaccionar con el ácido en  
5       un disolvente, y la sal se obtiene por separación por re-  
cristalización, así como, porque, en caso deseado, se recu-  
pera de nuevo la base de hexetidina pura, de manera en sí  
conocida, a partir de la sal.

10       2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª,  
caracterizado porque se emplean la base y el ácido en una  
proporción molar de aproximadamente 1:1, en el caso del -  
ácido tereftálico y, en el caso del ácido sulfobenzoico,  
en una proporción molar de aproximadamente 2:1.

15       3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones -  
1ª y 2ª, caracterizado porque la reacción se realiza a la  
temperatura ambiente.

20       4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones -  
1ª a 3ª, caracterizado porque se realiza una transalifica-  
ción, empleándose en tal caso especialmente el ácido en -  
forma de una sal soluble a la temperatura ambiente.

25       5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª  
a 4ª, caracterizado porque, como disolvente, se emplean -  
alcoholes, especialmente alcoholes de cadena recta o rami-  
ficada, de hasta 6 átomos de carbono, hidrocarburos alifá-  
ticos, alicíclicos o aromáticos, líquidos a la temperatura  
ambiente, ésteres de ácidos carboxílicos, amidas de ácidos  
ésteres alifáticos o cíclicos, cetonas y/o nitrilos.

30       6ª.- Procedimiento según las reivindicaciones -  
1ª a 5ª, caracterizado porque se emplea, como material de  
partida de base, una hexetidina bruta impurificada con --

1 triamina y hexedina, refiriéndose en tal caso la cantidad  
estoquiométrica del componente de ácido, a la suma de he-  
xetidina, triamina y hexedina.

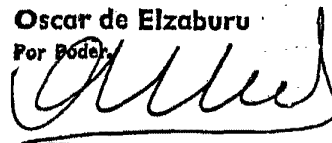
5 7<sup>o</sup>.- Procedimiento para la preparación de nuevas  
sales de la 1,3-bis-( $\beta$ -etilhexil)-5-amino-5-metil-hexahi-  
dropirimidina.

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

10 Esta Memoria consta de veintisiete hojas escritas  
a máquina por una sola cara.

Madrid, 20. ABR 1977

-P.A. Oscar de Elzaburu  
Por Poder



15

20

25

30