

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 378**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/167** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)  
**A61K 8/44** (2006.01)  
**A61Q 5/02** (2006.01)  
**A61Q 11/02** (2006.01)  
**A61Q 15/00** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61Q 17/00** (2006.01)  
**C11D 3/00** (2006.01)  
**C11D 3/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2010 PCT/EP2010/061804**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11023573**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2010 E 10742158 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016 EP 2470171**

54 Título: **Derivados del ácido amino-salicílico antimicrobianos**

30 Prioridad:

**26.08.2009 EP 09168669**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.02.2017**

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)  
Carl-Bosch-Strasse 38  
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**HÖLZL, WERNER y  
PURSCHWITZ, JANINA**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 599 378 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

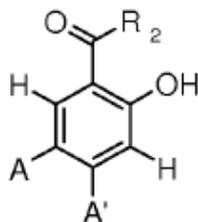
## DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido amino-salicílico antimicrobianos

5 La presente invención se refiere al uso de derivados de ácido amino-salicílico en el tratamiento antimicrobiano de superficies, para el uso en desinfectantes, a métodos y formulaciones para la preservación y/o tratamiento antimicrobiano, especialmente conservación de cosméticos, productos para el hogar, textiles y plásticos, y a algunos derivados del ácido amino-salicílico novedosos.

10 Algunos compuestos de la serie del ácido salicílico que contienen grupos amino primarios libres, así como los correspondientes ésteres salicílicos y sales de los mismos, han sido conocidos como agentes antibacterianos; Lemaire et al., J. Pharm. Sc. 50, 831 (1961), revelan una serie de salicilanilidas halogenadas junto con su actividad bactericida. Taborsky et al., J. Pharm. Sc. 52, 542 (1963) revelan salicilanilidas cloro- y nitro-sustituidas con actividad antimicrobiana.

15 Ahora se ha encontrado que ciertos derivados de ácido amino-salicílico N-acilado poseen especialmente valiosas propiedades antimicrobianas y son antimicrobianos de banda ancha útiles, incluyendo amplia acción antifúngica y antibacteriana. La presente invención se refiere por lo tanto principalmente a un método para la consecución de un efecto antimicrobiano, conservante y/o inhibidor de adhesión de microorganismo, para la protección dentro de un artículo y/o material o en la superficie de un artículo y/o material, método que comprende aplicar un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde uno de A y A' es un residuo de la fórmula I'

20  $\text{-NH-CO-R}_1$  (I')

mientras que el otro es hidrógeno;

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> interrumpido por O y/o NR<sub>5</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sub>2</sub> es OR<sub>3</sub> o NHR<sub>4</sub>;

25 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> interrumpido por O y/o NR<sub>5</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>;

en donde cada unidad estructural arilo es no sustituida o sustituida por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, amino;

o un aducto o sal del mismo; para dicho artículo y/o material.

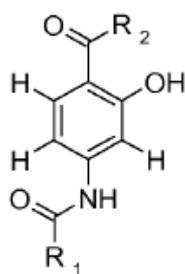
30 Por consiguiente, la invención incluye compuestos de la fórmula I anterior, así como sus aductos y sales para uso como un agente antimicrobiano, especialmente un bactericida o fungicida.

35 La presente invención incluye además el uso de un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal para el tratamiento antimicrobiano, atavio antimicrobiano, conservación, desodorización y/o desinfección de superficies y materiales inanimados; también se incluye su uso como biocida en procesos técnicos que comprenden agua y/o humedad. Estos usos de los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la presente invención están generalmente en campos aparte de los métodos terapéuticos directos (esto es, uso no terapéutico). Ejemplos de ello son los usos para prevenir la formación de una biopelícula microbiana y/o para la disgregación de una biopelícula microbiana y/o para inhibir el crecimiento microbiano y/o para matar microorganismos capaces de construir una biopelícula., por ejemplo sobre superficies técnicas o superficies del dispositivo, o uso como conservante en unos materiales o composiciones técnicas, cosméticos o farmacéuticos, con el fin de proteger dichas superficies, materiales y/o composiciones de los efectos dañinos de los microorganismos.

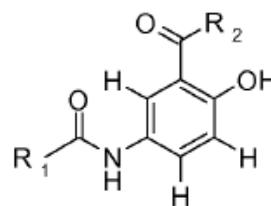
Los materiales o superficies conservadas con los presentes compuestos por lo tanto son otra realización de la presente invención, mientras que una realización adicional se refiere a formulaciones o composiciones que son útiles para el tratamiento antimicrobiano de superficies (por lo general aplicando las formulaciones mismas o diluciones de las mismas, como común a los procesos de limpieza o procesos de desinfección o procedimientos de recubrimiento) o para el atavío antimicrobiano de los materiales (como en el caso de un aditivo antimicrobiano, que se aplica a, o se incorpora en el material). Los materiales, productos, formulaciones o composiciones equipados por lo general contienen el(los) presente(s) compuesto(s) en una cantidad de la gama de 0.01 a 15% en peso, con respecto al peso total del material, producto, formulación o composición. Ejemplos son:

- 5
- productos o formulaciones cosméticos que contienen (a) un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal y (b) un portador cosméticamente aceptable;
  - productos o formulaciones farmacéuticos que contienen (a) un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal y (b) un portador farmacéuticamente aceptable;
  - composiciones de recubrimiento que contienen (a) un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal y (b) un aglutinante formador de película;
- 10
- productos de limpieza o formulaciones que contienen (a) un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal y (b) un surfactante.
- 15

Los compuestos de la fórmula I, que se prefieren para uso dentro de las realizaciones de la presente invención, se ajustan en general a la fórmula II o III:



(II)



(III)

- 20
- donde  $R_1$ ,  $R_2$  son generalmente como se ha explicado para la fórmula I. Más preferiblemente, en los compuestos de la invención,

$R_1$  es alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$ , piridilo, fenilo, fenilalquilo  $C_7$ - $C_{18}$ . También son más preferidos los compuestos en los que  $R_2$  es  $OR_3$  o  $NHR_4$ .

$R_3$  y  $R_4$  se seleccionan preferiblemente de H, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$ , piridilo, fenilo, fenilalquilo  $C_7$ - $C_{18}$ .

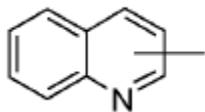
- 25
- Entre estos son especialmente preferidos los compuestos de fórmula II.

Los aductos útiles son generalmente aquellos con ácidos apropiados o, especialmente, bases, cuyos componentes pueden ser orgánicos o especialmente inorgánicos tales como HCl, o carbonatos, bicarbonatos, acetatos, sulfatos de metales alcalinos o alcalinotérreos o de zinc. Las sales pueden incluir sales comunes de ácido salicílico tales como sales alcalinas o alcalinotérreas; o sales de iones funcionales específicos, tales como sales de plata o zinc.

- 30
- Alquilo  $C_1$ - $C_{22}$  generalmente incluye residuos ramificados y no ramificados tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, hexadecilo, heptadecilo, octadecilo, eicosilo, docosilo; preferidos son alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , más preferidos son los residuos no ramificados (esto es, n-alquilos), tales como metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y especialmente pentilo.

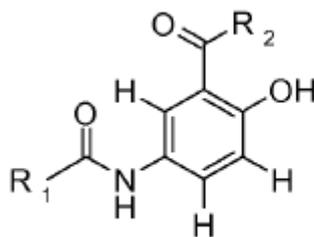
- 35
- Cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  generalmente incluye ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo. Cicloalquilo  $C_3$ - $C_{12}$  interrumpido por O y/o  $NR_5$  incluye, por ejemplo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo.

- 40
- Arilo  $C_4$ - $C_{12}$  incluye generalmente carbocíclico así como residuos aromáticos heterocíclicos, con N-, O- y siendo preferido N-, O-heterociclos. Cualquier unidad estructural arilo dentro de los presentes compuestos de la fórmula I o II o III se selecciona más preferiblemente de fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo (especialmente como



5 ). Arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub> generalmente incluye alquilo sustituido con arilo como se ha definido anteriormente, con el número total de átomos de carbono en el núcleo de alquilo y sustituyente arilo del intervalo 5-18; se prefiere fenilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>11</sub> tal como bencilo. La unidad estructural arilo es preferiblemente no sustituida o sustituida por sustituyentes de carbono adicionales, tales como alquilo; se prefiere fenilo mono-, di o trisustituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Algunos compuestos especialmente útiles dentro de la presente invención son compuestos nuevos. Por lo tanto, adicionalmente la invención incluye un compuesto de la fórmula III



(III)

10 en donde R<sub>2</sub> es OH y R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> no ramificado, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> no ramificado, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, especialmente n-pentilo o ciclohexilo, o un aducto o sal del mismo.

15 Materiales equipados dentro de los presentes métodos, usos y composiciones con los compuestos amino-salicílico de la invención incluyen, por ejemplo, productos para el hogar tales como formulaciones de lavado y limpieza, cosméticos, productos farmacéuticos, materiales de dispositivos médicos, tejidos, plásticos, papel, tela sin tejer, madera, cuero. Las superficies inanimadas equipadas dentro de los métodos presentes, los usos y composiciones con compuestos amino-salicílico de la invención incluyen, por ejemplo, superficies de dispositivos médicos, superficies de artículos de plástico, superficies recubiertas, papel, materiales no tejidos, madera, cuero, superficies metálicas, superficies de los productos técnicos tales como dispositivos eléctricos o equipos para el tratamiento del agua.

20 En muchos casos, los presentes compuestos de la fórmula I se utilizarán de forma concomitante con agentes adicionales, y especialmente los productos farmacéuticos o cosméticos, materiales, formulaciones o composiciones que los contienen contendrá en consecuencia, dichos ingredientes activos adicionales cosméticos o farmacéuticos; estos son especialmente seleccionados entre:

i) polisacáridos, por ejemplo glucanos;

25 ii) bactericidas y/o conservantes adicionales, por ejemplo seleccionados de ácido benzoico, sus sales y ésteres; ácido propiónico y sus sales; ácido salicílico y sus sales; ácido sórbico y sus sales; formaldehído; paraformaldehído; o-fenilfenol y sus sales; sulfitos inorgánicos y sulfitos de hidrógeno; yodato de sodio; clorobutanol; ácido 4-hidroxibenzoico y sus sales y ésteres; 3-acetil-6-metilpiran-2,4 (3H)-diona; ácido fórmico; formiato de sodio; dibromohexamidina y sus sales; ácido undec-10-enoico y sales; hexetidina; 5-bromo-5-nitro-1,3-dioxano; bronopol; alcohol 2,4-diclorobencilo; triclocarbán; 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxi-difeniléter (Triclosan); 4-cloro-3,5-xilenol; imidazolidinil urea; poli(clorhidrato de 1-hexametilenbiguanida); 2-fenoxietanol; hexametilentetramina; metenammina 3-cloroalilcloruro; 1-(4-clorofenoxi)-1-(imidazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; 1,3-bis(hidroximetil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona; alcohol de bencilo; 1-hidroxi-4-metil-6(2,4,4-trimetilpentil)-2-piridon o su sal de monoetanolamina; metildibromoglutaronitrilo; bromoclorofen; 4-isopropil-m-cresol; mezcla de 5-cloro-2-metil-isotiazol-3(2H)-ona y 2-metilisotiazol-3 (2H)-ona con cloruro de magnesio y nitrato de magnesio; clorofeno; 2-cloroacetamida; clorhexidina y su digluconato, diacetato y/o dihidrocloruro; 1-fenoxipropan-2-ol; alquilo (C<sub>12</sub>-C<sub>22</sub>) de bromuro de trimetil amonio y/o cloruro; 4,4-dimetil-1,3-oxalidina; N-(hidroximetil)-N-(dihidroximetil-1,3-dioxo-2,5-imidazolidinil-4)-N'-(hidroximetil)urea; hexamidina y sus sales; glutaraldehído; clorfenesin; hidroximetilglicinato de sodio; cloruro de bencetonio; cloruro, bromuro y/o sacarinato de benzalconio; benzilhemiformal, listerine, alexidina, y aceites esenciales, incluyendo timol, geraniol, carvacrol, citral, hinokitol, eucaliptol, eugenol, mentol, catecol, ácido láctico, lactatos, 1,2-pentanodiol;

40 iii) agentes antiflogísticos, agentes antiinflamatorios, agentes antipsoriásicos, activos para la piel adicionales, reguladores de la proliferación celular, agentes antialérgicos, protectores de ADN;

iv) vitaminas, antioxidantes, agentes de protección UV, agentes hidratantes, agentes antienvjecimiento, emolientes, agentes espesantes, agentes de retención de humedad, formadores de película, perfumes y colorantes.

- 5 Dependiendo de la forma de la preparación para el cuidado personal, que comprende, además de los compuestos antimicrobianos de la invención, constituyentes adicionales, por ejemplo agentes secuestrantes, colorantes, aceites de perfume, espesantes o agentes solidificantes (reguladores de la consistencia), emulsionantes, emolientes, absorbentes de UV, agentes protectores de la piel, antioxidantes, aditivos que mejoran las propiedades mecánicas, tales como ácidos dicarboxílicos y/o de aluminio, zinc, calcio o sales de magnesio de ácidos grasos C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, y, opcionalmente, conservantes.

Por lo tanto, el producto o formulación de acuerdo con la invención preferiblemente es:

- 10 una composición antibacteriana para el contacto con la mucosa u otros tejidos de la cavidad oral,  
un champú,  
un acondicionador para el cabello,  
una formulación de cuidado de tejidos,  
un desinfectante de superficie,
- 15 un cosmético o composición para la piel dermatológica,  
una composición de higiene femenina tal como una loción o pulverización de lavado de higiene femenina,  
una composición para el tratamiento de un implante médico y, especialmente, implante oral, prótesis dental, frenillos,  
una formulación de gotas para los ojos,  
un maquillaje para ojos o un desmaquillante de ojos,
- 20 una pasta o gel de dientes,  
un enjuague bucal,  
un enjuague,  
un inhalante,  
una pasta adhesiva,
- 25 una preparación para el cuidado de la piel anti-inflamatoria,  
una loción de protección solar,  
una preparación para el cuidado de la piel después del sol,  
una preparación revitalizante para el cuidado de la piel,  
una preparación para el cuidado de la piel contra el envejecimiento,
- 30 una formulación para cicatrización de heridas,  
especialmente en forma de una pasta acuosa o gel o un líquido tal como un líquido acuoso o líquido viscoso.

Para el tratamiento o la desinfección de superficies, el compuesto de fórmula I, generalmente se aplica en una cantidad que varía desde 0.1 hasta 100000 mg por metro cuadrado de superficie. En aras de la claridad se debe observar que los presentes métodos y usos generalmente son los no terapéuticos.

- 35 La aplicación de los presentes compuestos y/o formulaciones por lo general sigue métodos conocidos; por ejemplo, las superficies pueden tratarse por ejemplo por pulverización, inmersión; materiales a granel son comúnmente equipados con los presentes compuestos en forma de polvo o en forma de soluciones o dispersiones por ejemplo comúnmente conocidos procesos de mezcla o masado.

- 40 Los compuestos presentes son preferiblemente para uso en el tratamiento antimicrobiano, atavío antimicrobiano, desodorización y/o desinfección de la piel, mucosa, superficies de los dientes, uñas, pelo; especialmente como un

agente antimicrobiano activo contra la infección de la piel, membranas mucosas, uñas, o como un activo para el tratamiento de lesiones de la piel y/o membranas mucosas.

5 Los compuestos de la invención también presentan una acción antimicrobiana pronunciada, por ejemplo, contra las bacterias gram-positivas y gram-negativas y contra las bacterias patógenas de la piel y flora oral, y también contra levaduras y mohos. Por consiguiente, son apropiados para la desinfección, desodorización, y para el tratamiento general y antimicrobiano de la piel y la mucosa y de apéndices integumentarias (pelo), por ejemplo, para la desinfección de manos y heridas.

10 En consecuencia, son apropiados como principios activos antimicrobianos y conservantes en preparaciones para el cuidado personal, por ejemplo, champús, aditivos de baño, preparaciones para el cuidado del cabello, jabones líquidos y sólidos (basado en surfactantes sintéticos y sales de ácidos grasos saturados y/o insaturados), lociones y cremas, desodorantes, otras soluciones acuosas o alcohólicas, por ejemplo, soluciones de limpieza para la piel, paños de limpieza húmedas, toallitas húmedas, aceites o polvos.

15 Por ejemplo, los compuestos antimicrobianos de la invención son eficaces como agentes anti-caspa en champús u otros productos utilizados en el tratamiento del cabello tales como aceites, aerosoles, geles para el cabello. Además se pueden utilizar como agentes contra dermatofitos para su uso en productos contra la dermatitis seborreica, psoriasis y pie de atleta en tipos de formulaciones, tales como cremas, lociones, geles, polvos, aceites, tónicos, pulverizaciones, toallitas húmedas etc. Y como agentes antiacné en productos para el cuidado facial, tales como cremas, lociones, geles, tónicos, polvos etc.

20 Por consiguiente, la invención se refiere también a una preparación para el cuidado personal que comprende al menos un compuesto antimicrobiano de la invención y portadores o adyuvantes cosméticamente tolerables.

La preparación para el cuidado personal de acuerdo con la invención contiene de 0.01 a 15% en peso, por ejemplo, de 0.1 a 10% en peso, basado en el peso total de la composición de la invención, de los compuestos antimicrobianos de la invención, y adyuvantes cosméticamente tolerables.

25 La preparación para el cuidado personal de acuerdo con la invención puede estar en la forma de una emulsión de agua-en-aceite o aceite-en-agua, una formulación alcohólica o que contiene alcohol, una dispersión vesicular de un líquido anfifílico iónico o no iónico, un gel, una barra sólida o una formulación de aerosol.

30 Como una emulsión agua-en-aceite o emulsión de aceite-en-agua, el adyuvante cosméticamente tolerable contiene de preferencia de 5 a 50% de una fase oleosa, de 5 a 20% de un emulsionante y de 30 a 90% de agua. La fase de aceite puede comprender cualquier aceite apropiado para formulaciones cosméticas, por ejemplo uno o más aceites de hidrocarburos, una cera, un aceite natural, un aceite de silicona, un éster de ácido graso o un alcohol graso. Los mono- o poli-oles preferidos son etanol, isopropanol, propilenglicol, hexilenglicol, glicerol y sorbitol.

Las formulaciones cosméticas la invención, se utilizan en diversos campos. Entran en consideración, por ejemplo, en las siguientes preparaciones:

35 - preparaciones para el cuidado de la piel, por ejemplo, preparaciones para la limpieza y lavado de la piel y en forma de jabones en forma de tabletas o líquidos, detergentes sintéticos o pastas de lavado,

- preparaciones para el baño, por ejemplo, preparaciones para el baño líquidas (baños de espuma, leches, preparaciones para ducha) o sólidas, por ejemplo cubos de baño y sales de baño;

- preparaciones para el cuidado de la piel, por ejemplo, emulsiones de la piel, multiemulsiones o aceites para la piel;

40 - preparaciones cosméticas para el cuidado personal, por ejemplo, maquillaje facial en forma de cremas de día o cremas en polvo, polvo de cara (suelto o compacto), colorete o crema de maquillaje, preparaciones para el cuidado de los ojos, por ejemplo, preparaciones de sombras para el ojo, rímel, delineadores de ojos, cremas para ojos o cremas de reparación de ojos; preparaciones para el cuidado de los labios, por ejemplo barras de labios, brillo de labios, lápices de contorno de labios, preparaciones para el cuidado de las uñas, como el esmalte de uñas, quitaesmaltes, endurecedores de uñas o removedores de cutícula;

45 - productos para la higiene íntima, por ejemplo, lociones de lavado íntimo o sprays íntimos;

- preparaciones para el cuidado de los pies, por ejemplo, baños de pies, polvos para los pies, cremas para los pies o bálsamos para los pies, desodorantes y antitranspirantes o preparaciones especiales de eliminación de callos;

- preparaciones protectoras de la luz, tales como leches solares, lociones, cremas o aceites, bloqueadores solares o tropicales, preparaciones prebronceado o preparaciones para después del sol;

50 - preparaciones para el bronceado de la piel, por ejemplo, cremas autobronceadoras;

- preparaciones despigmentantes, por ejemplo, preparaciones para blanquear la piel o preparaciones para aclarar la piel;
  - repelentes de insectos, por ejemplo, aceites, lociones, sprays o barras repelentes de insectos;
  - desodorantes, tales como desodorantes en aerosol, atomizadores, geles desodorantes, barritas o roll-on;
- 5 - antitranspirantes, por ejemplo, barras antitranspirantes, cremas o roll-on;
- preparaciones para la limpieza y el cuidado de la piel manchada, por ejemplo, detergentes sintéticos (sólidos o líquidos), exfoliación o preparaciones de fregar o máscaras de exfoliación;
  - preparaciones de depilación en forma química (depilación), por ejemplo, polvos de depilar, preparaciones líquidas de depilación, preparaciones de depilación de forma de crema o de pasta, preparaciones de depilación en forma de gel o espumas en aerosol;
- 10
- preparaciones para el afeitado, por ejemplo, jabón de afeitar, cremas de afeitar espumantes, cremas de afeitar no espumante, espumas y geles, preparaciones para antes del afeitado para el afeitado en seco, después del afeitado o lociones para después del afeitado;
- 15
- preparaciones de fragancias, por ejemplo, fragancias (agua de colonia, agua de toilette, agua de perfume, perfume de toilette, perfume), aceites de perfume o cremas de perfume;
  - preparaciones para el cuidado dental, cuidado de la dentadura y cuidado de la boca, por ejemplo, dentífricos, pastas de dientes en gel, polvos de dientes, concentrados de enjuague bucal, enjuagues bucales antiplaca, productos de limpieza de dentaduras postizas o fijadores de dentaduras;
- 20
- preparaciones para el tratamiento cosmético del cabello, por ejemplo preparaciones de lavado del cabello en forma de champús y acondicionadores, preparaciones para el cuidado del cabello, por ejemplo preparaciones de pretratamiento, tónicos capilares, cremas de peinado, geles fijadores, pomadas, enjuagues para el cabello, paquetes de tratamiento, tratamientos intensivos para el cabello, preparaciones estructurantes para el cabello, por ejemplo, preparaciones de ondulado de cabello para ondas permanentes (onda caliente, onda suave, onda fría), preparaciones para alisar el cabello, preparaciones líquidas fijadoras para el cabello, espumas para el cabello, lacas para el cabello, preparaciones para decolorar, por ejemplo, soluciones de peróxido de hidrógeno, champús iluminadores, cremas decolorantes, polvos decolorantes, pastas o aceites decolorantes, colorantes para el cabello, temporales, semipermanentes o permanentes preparaciones que contienen tintes auto-oxidantes, o colorantes naturales para el cabello, tales como henna o manzanilla.
- 25
- 30 La invención se refiere también a composiciones orales que contienen de 0.01 a 15% en peso, basado en el peso total de la composición, del compuesto antimicrobiano, y adyuvantes oralmente tolerables.
- La composición oral de acuerdo con la invención puede ser, por ejemplo, en la forma de un gel, una pasta, una crema o una preparación acuosa (enjuague bucal).
- 35 La composición oral de acuerdo con la invención también puede comprender compuestos que liberan iones fluoruro, que son eficaces contra la formación de caries, por ejemplo sales de fluoruro inorgánicas, por ejemplo sodio, potasio, amonio o fluoruro de calcio, o sales de fluoruro orgánico, por ejemplo fluoruros de amina, que se conocen bajo el nombre comercial OLAFUOR.
- 40 Los compuestos antimicrobianos de esta invención son también apropiados para el tratamiento, especialmente conservantes, materiales de fibras textiles. Tales materiales son materiales de fibra sin teñir y teñidos o estampados, por ejemplo, de seda, lana, poliamida o poliuretanos, y especialmente materiales de fibras celulósicas de todo tipo. Tales materiales de fibra son, por ejemplo, fibras de celulosa naturales, como el algodón, lino, yute y cáñamo, así como celulosa y celulosa regenerada.
- 45 Los compuestos antimicrobianos de esta invención son apropiados también para el tratamiento, especialmente imparten propiedades antimicrobianas a, o preservan, plásticos, por ejemplo, polietileno, polipropileno, poliuretano, poliéster, poliamida, policarbonato, látex, etc. Los campos de uso, por lo tanto son, por ejemplo, revestimientos de suelos, recubrimientos de plásticos, contenedores de plástico y materiales de envasado; utensilios de cocina y baño (por ejemplo, cepillos, cortinas de baño, esponjas, alfombras de baño), látex, materiales de filtración (filtros de aire y agua), artículos de plástico utilizados en el campo de la medicina, por ejemplo, materiales para apósitos, jeringas, catéteres, etc., los llamados "dispositivos médicos", guantes y colchones.
- 50 Los compuestos antimicrobianos de esta invención son apropiados también para el tratamiento, especialmente imparten propiedades antimicrobianas a o preservan formulaciones industriales, tales como recubrimientos, lubricantes etc.

El papel, por ejemplo papeles utilizados con fines de higiene, también pueden proveerse con propiedades antimicrobianas que utilizan los presentes compuestos antimicrobianos.

5 También es posible que los materiales no tejidos, por ejemplo pañales/pañales, toallas higiénicas, salvaslips y paños para la higiene del hogar y usos, que se deben proporcionar con propiedades antimicrobianas de acuerdo con la invención.

Los compuestos antimicrobianos de esta invención también se utilizan en el lavado y formulaciones de limpieza, por ejemplo, en agentes de lavado o suavizantes líquidos o en polvo.

Los compuestos antimicrobianos de esta invención también se pueden utilizar en productos de limpieza domésticos y de uso general para la limpieza y desinfección de superficies duras.

10 Además de la conservación de productos cosméticos y para el hogar, también son posibles la conservación de productos técnicos, la provisión de productos técnicos con propiedades antimicrobianas y su uso como biocidas en los procesos técnicos, por ejemplo, en el tratamiento de papel, especialmente en licores de tratamiento de papel, espesantes de impresión de almidón o derivados de celulosa, revestimientos de superficie y pinturas.

15 Los compuestos antimicrobianos de la invención son también apropiados para el tratamiento antimicrobiano de la madera y para el tratamiento antimicrobiano de cuero, la conservación de cuero y la provisión de cuero con propiedades antimicrobianas.

Los compuestos de acuerdo con la invención son también apropiados para la protección de productos cosméticos, productos farmacéuticos y productos para el hogar del daño microbiano.

20 Los compuestos reivindicados en la presente invención se pueden combinar con biocidas utilizados como principios activos antimicrobianos en productos cosméticos y farmacéuticos y productos para el hogar y/o conservantes utilizados en productos cosméticos y farmacéuticos o productos para el hogar con el fin de mejorar la actividad antimicrobiana del producto cosmética, el producto farmacéutico o producto para el hogar.

25 Además, los compuestos son capaces de penetrar biopelículas en superficies vivas y no vivas, de prevenir la adhesión de las bacterias a las superficies y cualquier acumulación adicional de la biopelícula, de separar tal biopelícula y/o inhibir el crecimiento adicional de los microorganismos que forman biopelículas en la matriz biológica, o de matar estos microorganismos.

30 Se entiende, de manera muy general, que las biopelículas son agregaciones de vida y de microorganismos muertos, especialmente bacterias, que se adhieren a las superficies vivas y no vivas, junto con sus metabolitos en forma de sustancias poliméricas extracelulares (matriz EPS), por ejemplo polisacáridos. La actividad de sustancias antimicrobianas que muestran normalmente inhibición pronunciada o acción letal del crecimiento con respecto a las células planctónicas puede reducirse en gran medida con respecto a los microorganismos que se organizan en las biopelículas, por ejemplo a causa de la penetración insuficiente de la sustancia activa en la matriz biológica.

35 En la presente invención, esto puede relacionarse con biopelículas sobre superficies de los dientes humanos y la mucosa oral, que desempeñan un papel crucial en la aparición de enfermedades degenerativas en la cavidad oral, por ejemplo, caries o periodontitis, como resultado de los microorganismos formadores de biopelículas o sus metabolitos.

40 La acción contra biopelículas en la presente invención se refiere también a las biopelículas en las superficies no humanas. Los compuestos antimicrobianos de esta invención son útiles en los revestimientos o películas en la protección de superficies de la contaminación biológica. Tales superficies incluyen superficies en contacto con los ambientes marinos (incluyendo el agua dulce, agua salobre y ambientes de agua salada), por ejemplo, los cascos de los barcos, las superficies de muelles o el interior de las tuberías en la circulación o paso a través de los sistemas de agua. Otras superficies son susceptibles a la contaminación biológica similares, por ejemplo, paredes expuestas al agua de lluvia, paredes de duchas, tejados, canalones, zonas de piscina, saunas, pisos y paredes expuestas a la humedad del lugar, como sótanos o garajes e incluso la caja de herramientas y muebles de exterior .

45 Los compuestos antimicrobianos de esta invención también son útiles en la prevención de la contaminación biológica, o la eliminación o el control de la acumulación de microbios sobre las superficies ya sea por incorporación de los compuestos antimicrobianos en el artículo o superficie del artículo en cuestión, o aplicando el antimicrobiano para estas superficies como parte de un recubrimiento o película.

50 Cuando se aplican como parte de una película o recubrimiento, los compuestos antimicrobianos de esta invención son parte de una composición que también comprende un aglutinante.

El aglutinante puede ser cualquier polímero u oligómero compatible con los presentes antimicrobianos. El aglutinante puede ser en forma de un polímero u oligómero antes de la preparación de la composición antiincrustante, o se

puede formar por polimerización durante o después de la preparación, incluyendo después de la aplicación al sustrato. En ciertas aplicaciones, tales como ciertas aplicaciones de recubrimiento, será deseable reticular el oligómero o polímero de la composición anticontaminación después de la aplicación.

5 El término aglutinante tal como se utiliza en la presente invención también incluye materiales tales como glicoles, aceites, ceras y surfactantes usados comercialmente en el cuidado de la madera, plástico, vidrio y otras superficies. Los ejemplos incluyen materiales de impermeabilización para la madera, protectores de vinilo, ceras de protección y similares.

10 La composición puede ser un recubrimiento o una película. Cuando la composición es una película termoplástica que se aplica a una superficie, por ejemplo, por el uso de un adhesivo o por aplicaciones de fusión incluyendo calandria y coextrusión, el aglutinante es la matriz de polímero termoplástico utilizado para preparar la película.

Cuando la composición es un recubrimiento, que puede aplicarse como una solución o suspensión líquida, una pasta, gel, aceite o la composición de recubrimiento puede ser un sólido, por ejemplo un recubrimiento en polvo que posteriormente se cura por calor, luz UV u otro método.

15 A medida que la composición de la invención puede ser un recubrimiento o una película, el aglutinante puede estar compuesto de cualquier polímero usado en las formulaciones de recubrimiento o preparación de la película. Por ejemplo, el aglutinante es un polímero reticulado o inherentemente reticulado termoestable, termoplástico, elastómero.

20 Los polímeros inherentemente reticulados o reticulados termoestables, termoplásticos, elastómeros, incluyen poliolefina, poliamida, poliuretano, poliacrilato, poliacrilamida, policarbonato, poliestireno, acetato de polivinilo, alcoholes de polivinilo, poliéster, polímeros vinílicos halogenados tales como PVC, cauchos naturales y sintéticos, resinas alquídicas, resinas epoxídicas, poliésteres insaturados, poliamidas insaturadas, poliimidias, polímeros de carbamato y que contienen silicio, polímeros fluorados, resinas acrílicas reticulables derivadas de ésteres acrílicos sustituidos, por ejemplo, de epoxi acrilatos, acrilatos de uretano o acrilatos de poliéster. Los polímeros también pueden ser mezclas y copolímeros de los químicos anteriores.

25 Polímeros de recubrimiento biocompatibles, tal como, poliésteres poli [-alcoxiálcanoato-co-3-hidroxiálquenoato] (PHAE), Geiger et. al. Polymer Bulletin 52, 65-70 (2004), también puede servir como aglutinantes en la presente invención.

30 Las resinas alquídicas, poliésteres, poliuretanos, resinas epoxi, polímeros que contienen silicona, poliacrilatos, poliacrilamidas, polímeros fluorados y polímeros de acetato de vinilo, alcohol de vinilo y amina de vinilo son ejemplos no limitantes de aglutinantes de recubrimiento comunes útiles en la presente invención. Otros aglutinantes de recubrimiento, por supuesto, son parte de la presente invención.

Los recubrimientos son frecuentemente reticulados con, por ejemplo, resinas de melamina, resinas de urea, isocianatos, isocianuratos, poliisocianatos, resinas epoxi, anhídridos, ácidos poli y aminas, con o sin aceleradores.

35 Las composiciones de la presente invención son por ejemplo un recubrimiento aplicado a una superficie que está expuesto a las condiciones favorables para la bioacumulación. La presencia de los compuestos antimicrobianos de esta invención en dicho recubrimiento evitará la adhesión de organismos a la superficie.

40 Los compuestos antimicrobianos de la presente invención puede ser parte de una formulación de pintura o recubrimiento completo, como una capa de gel marino, goma laca, barniz, laca o pintura, o la composición anticontaminación puede comprender solamente un polímero de la presente invención y un aglutinante, o un polímero de la presente invención, el aglutinante y una sustancia portadora. Se prevé que otros aditivos encontrados en tales formulaciones de recubrimiento o aplicaciones encontrarán uso opcional en las presentes aplicaciones.

El recubrimiento puede ser base de disolvente o acuoso. Los recubrimientos acuosos por lo general son considerados más respetuosos con el medio ambiente.

45 El recubrimiento es, por ejemplo, la dispersión acuosa de un polímero de la presente invención y un aglutinante o un recubrimiento a base de agua o pintura. Por ejemplo, el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un polímero de la presente invención y un acrílico, polímeros metacrílicos o acrilamida o copolímeros o un poliéster poli[-alcoxiálcanoato-co-3-hidroxiálquenoato].

El recubrimiento se puede aplicar a una superficie que ya ha sido recubierta, tal como un recubrimiento de protección, una capa transparente o una cera protectora aplicada sobre un artículo previamente recubierto.

50 Los sistemas de recubrimiento incluyen recubrimientos marinos, recubrimientos de madera, otros recubrimientos para metales y recubrimientos sobre plásticos y cerámicas. Ejemplos de recubrimientos marinos son capas de gel que comprenden un poliéster insaturado, un copolímero de estireno y un catalizador.

El recubrimiento es, por ejemplo, una pintura de casa, u otra pintura decorativa o protectora. Puede ser una pintura u otro recubrimiento que se aplica al cemento, hormigón u otro artículo de mampostería. El recubrimiento puede ser un dispositivo de pruebas de agua como para un sótano o establecimiento.

- 5 La composición de recubrimiento se aplica a una superficie mediante cualquier medio convencional, incluyendo recubrimiento por rotación, recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, reducción, o con brocha, rodillo u otro aplicador. Normalmente se requiere un periodo de secado o curado.

El recubrimiento o espesor de la película variará dependiendo de la aplicación y será evidente para un experto en la técnica después de la prueba limitada.

La composición puede estar en forma de una película de laminado de protección.

- 10 Dicha película comprende por lo general polímeros termoestables, termoplásticos, elastoméricos, o reticulados. Ejemplos de tales polímeros incluyen, pero no se limitan a, poliolefina, poliamida, poliuretano, poliacrilato, poliacrilamida, policarbonato, poliestireno, acetatos de polivinilo, alcoholes de polivinilo, poliéster, polímeros vinílicos halogenados tales como PVC, cauchos naturales y sintéticos, resinas de alquilo, resinas epoxi, poliésteres insaturados, poliamidas insaturadas, poliimidaz, polímeros fluorados, polímeros de carbamato y que contienen silicio. Los polímeros también pueden ser mezclas y copolímeros de los químicos anteriores.

15 Cuando la composición antiincrustante es una película preformada que se aplica a la superficie mediante, por ejemplo, el uso de un adhesivo, o coextruida sobre la superficie. También se puede fijar mecánicamente a través de elementos de fijación que pueden requerir el uso de un sellador o masilla en donde también se pueden emplear ventajosamente los ésteres de la presente invención.

- 20 Una película de plástico también se puede aplicar con calor que incluye calandria, aplicaciones de fundición y retractilado.

La composición puede ser parte de un esmalte, un esmalte de tales muebles, o una formulación dispersante o surfactante tal como una dispersión de glicol o aceite mineral u otra formulación tal como se utiliza en por ejemplo la protección de madera.

- 25 Ejemplos de agentes surfactantes útiles incluyen, pero no se limitan a, sustancias de superficie activa a base de polioxietileno, incluyendo tetraoleato de polioxietileno sorbitán (PST), polioxietileno sorbitol hexaoleato (PSH), polioxietileno 6 tridecil éter, polioxietileno 12 tridecil éter, polioxietileno 18 tridecil éter, surfactantes TWEEN RTM, surfactantes TRITON RTM, y los copolímeros polioxietileno-polioxipropileno tales como la serie de productos PLURONIC RTM y POLOXAMER RTM (de BASF). Otros componentes formadores de matriz incluyen dextranos, moléculas de PEG lineales (MW 500 a 5,000.000), moléculas de PEG en forma de estrella, en forma de peine y dendrímica, moléculas de PEG hiperramificadas, así como polímeros de poliamina lineales análogos, estrella, y dendrímeros, y diversos surfactantes carbonatados, perfluorados (por ejemplo, surfactantes fluorados DUPONT ZONYL RTM) y siliconados (por ejemplo, copolímeros de bloque de óxido de dimetilsiloxano-etileno).

- 35 Teniendo en cuenta la amplia gama de aplicaciones para las presentes composiciones antimicrobianas, la composición puede contener otros aditivos tales como antioxidantes, absorbentes de UV, aminas impedidas, fosfitos o fosfonitos, benzofuran-2-onas, tiosinergistas, estabilizadores de poliamida, estearatos metálicos, agentes de nucleación, cargas, agentes de refuerzo, lubricantes, emulgentes, colorantes, pigmentos, dispersantes, otros abrillantadores ópticos, retardadores de llama, agentes antiestáticos, agentes de soplado y similares, tales como los materiales relacionados a continuación, o mezclas de los mismos.

- 40 El sustrato puede ser un sustrato inorgánico u orgánico, por ejemplo, un metal o aleación metálica; un polímero termoplástico, elastomérico, inherentemente reticulado o reticulado como se describe anteriormente; un polímero natural tal como madera o caucho; un material cerámico; vidrio; cuero u otro textil.

- 45 El sustrato puede ser, por ejemplo, superficies inorgánicas no metálicas, tales como sílica, dióxido de silicio, óxidos de titanio, óxidos de aluminio, óxidos de hierro, carbono, silicio, diversos silicatos y sol-geles, albañilería, y materiales compuestos tales como fibra de vidrio y madera plástica (una mezcla de polímeros y virutas de madera, harina de madera u otras partículas de madera).

El sustrato inorgánico u orgánico es, por ejemplo, un metal o aleación de metal, un polímero termoplástico, elastómero, inherentemente reticulado o reticulado, un material cerámico o un vidrio.

- 50 El sustrato puede ser un artículo de múltiples capas compuesto por los mismos o diferentes componentes de cada capa. La superficie revestida o laminada puede ser la superficie expuesta de un recubrimiento o laminado ya aplicado.

El sustrato inorgánico u orgánico que se va a revestir o laminar puede estar en cualquier forma sólida.

Por ejemplo, los sustratos de polímero pueden ser los plásticos en forma de películas, artículos moldeados por inyección, piezas de trabajo extruidas, fibras, fieltros o telas tejidas.

5 Por ejemplo artículos moldeados o extruidos poliméricos utilizados en la construcción o la fabricación de bienes duraderos, tales como recubrimientos, fascia y los buzones de correo, se pueden beneficiar del presente método para la reposición del estabilizador.

10 Los plásticos que se beneficiarían del presente método incluyen, pero no se limitan a, plásticos utilizados en la construcción o la fabricación de bienes duraderos o partes de máquinas, incluyendo muebles de exterior, barcos, recubrimiento, techos, vidrios, películas protectoras, calcomanías, selladores, materiales compuestos, como la madera de construcción de plástico y materiales compuestos reforzados con fibras, películas funcionales que incluyen películas utilizadas en las pantallas, así como artículos construidos a partir de fibras sintéticas, tales como toldos, telas, tales como se usa en el lienzo o velas y artículos de caucho tales como esteras al aire libre y otros usos citados en esta divulgación. Ejemplos de tales plásticos son polipropileno, polietileno, PVC, POM, polisulfonas, estirénicos, poliamidas, uretanos, poliésteres, policarbonato, acrílicos, butadieno, poliolefinas termoplásticas, ionómeros, poliésteres insaturados y mezclas de resinas poliméricas incluyendo ABS, SAN y PC/ABS.

15 Los compuestos antimicrobianos de la invención también son eficaces en la protección de plantas útiles, tales como plantas en la agricultura, en horticultura y en bosques, partes de plantas y semillas de la enfermedad y el deterioro. Por ejemplo, la presente invención también proporciona un método que comprende aplicar a las plantas útiles, el emplazamiento de las mismas o el material de propagación una composición que comprende al menos uno de los polímeros de poliglicerol y co-polímeros de la invención. Dichas composiciones se pueden utilizar como fungicidas foliares, de suelo y de tratamiento de semillas.

20 Las composiciones de la invención esto es posible inhibir o destruir los microorganismos fitopatógenos que aparecen en plantas o en partes de plantas (frutas, flores, hojas, tallos, tubérculos, raíces) en diferentes plantas útiles. Las presentes composiciones se aplican tratando los hongos, las plantas útiles, el emplazamiento de las mismas, el material de propagación de las mismas, las sustancias naturales de origen vegetal, que han sido tomadas del ciclo de vida natural, y/o sus formas procesadas, o la industrial materiales amenazados por el ataque de hongos con las composiciones en una cantidad eficaz.

25 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden aplicar antes o después de la infección de las plantas útiles, el material de propagación de las mismas, las sustancias naturales de origen vegetal y/o animal, que han sido tomadas del ciclo de vida natural, y/o sus formas procesadas, o los materiales industriales por los hongos.

30 as composiciones de la presente invención son de particular interés para controlar un gran número de hongos en diversas plantas útiles o sus semillas, especialmente en cultivos de campo tales como patatas, tabaco y remolacha azucarera, y trigo, centeno, cebada, avena, arroz, maíz, césped, algodón, soja, aceite de semilla de colza, cultivos de leguminosas, girasol, café, caña de azúcar, frutales y plantas ornamentales en horticultura y viticultura, en hortalizas tales como pepinos, judías y cucurbitáceas.

35 Cuando se aplica a las plantas, los compuestos antimicrobianos de la invención se aplican a una velocidad de 1 a 5000 de g i.a./ha, por ejemplo 2 a 2000 de g i.a./ha, por ejemplo, 5 a 2000 de g i.a./ha, por ejemplo, 10 a 1000 de g i.a./ha, por ejemplo, 50, 75, 100, 200, 250, 500, 800, 1000, 1500 g de i.a./ha de polímero o co-polímeros.

En la práctica agrícola, las proporciones de aplicación dependen del tipo de efecto deseado, y por lo general oscilan entre 20 y 4000 g de antimicrobianos en total por hectárea.

40 En el tratamiento de semilla, tasas de 0.001 a 50 g de los presentes compuestos anti-microbianos, por ejemplo generalmente son suficientes de 0.01 a 10 g, por kg de semilla.

45 La composición que comprende los compuestos antimicrobianos de la invención se puede emplear en cualquier forma convencional, por ejemplo en forma de un polvo para tratamiento de semillas en seco (DS), una emulsión para el tratamiento de semillas (ES), un concentrado fluido para el tratamiento de semillas (FS), una solución para el tratamiento de semillas (LS), un polvo dispersable en agua para tratamiento de semillas (WS), una suspensión de cápsulas para el tratamiento de semillas (CF), un gel para el tratamiento de semillas (GF), un concentrado en emulsión (EC), un concentrado en suspensión (SC), una suspoemulsión (SE), una suspensión en cápsulas (CS), un gránulo dispersable en agua (WG), un granulado emulsionable (EG), una emulsión, agua en aceite (EO), una emulsión de aceite en agua (EW), una microemulsión (ME), una dispersión oleosa (OD), un aceite miscible fluido (OF), un líquido miscible en aceite (OL), un concentrado soluble (SL), una suspensión de volumen ultra bajo (SU), un líquido de volumen ultra bajo (UL), un concentrado técnico (TK), un concentrado dispersable (DC), un polvo humectable (WP) o cualquier formulación técnicamente posible en combinación con adyuvantes agrícolamente aceptables.

55 Tales composiciones se pueden producir de manera convencional, por ejemplo, mezclando los ingredientes activos con la formulación inerte apropiada (diluyentes, solventes, cargas y opcionalmente otros ingredientes de formulación

tales como surfactantes, biocidas, anticongelantes, adhesivos, espesantes y compuestos que proporcionan efectos adyuvantes). Por ejemplo, las formulaciones que han de aplicarse en formas de pulverización, tales como concentrados dispersables en agua (por ejemplo, EC, SC, DC, OD, SE, EW, EO y similares), polvos humectables y gránulos, contienen por lo general surfactantes tales como agentes humectantes y dispersantes y otros compuestos que proporcionan efectos adyuvantes.

Una formulación de recubrimiento de semillas se aplica de una manera conocida per se a las semillas empleando la combinación de la invención y un diluyente en forma de formulación apropiada de abono de semillas, por ejemplo como una suspensión acuosa o en forma de polvo seco que tiene buena adherencia a las semillas. Tales formulaciones de abono de semillas son conocidas en la técnica. Las formulaciones de abono de semillas pueden contener los ingredientes activos individuales o la combinación de ingredientes activos en forma encapsulada, por ejemplo, como cápsulas o microcápsulas de liberación lenta.

En general, las formulaciones incluyen de 0.01 a 90% en peso de al menos uno de los compuestos antimicrobianos, de 0 a 20% de surfactante agrícolamente aceptable y de 10 a 99.99% de formulación sólida o líquida inerte y adyuvante (s), y opcionalmente, agentes adicionales activos, particularmente microbiocidas o conservantes o similares. Las formas concentradas de las composiciones contienen generalmente entre aproximadamente 2 y 80%, por ejemplo, entre aproximadamente 5 y 70% en peso de agente activo total. Las formas de aplicación de la formulación pueden contener, por ejemplo de 0.01 a 20% en peso, por ejemplo de 0.01 a 5% en peso de agente activo.

Los métodos para preparar las formulaciones para la protección de plantas superiores son bien conocidos, por ejemplo, en la Solicitud de Patente de los Estados Unidos 20070265267, ya se incorporan por referencia.

Las realizaciones particulares de la invención, por lo tanto, se refieren a métodos para la protección de los plásticos, recubrimientos, otros materiales de construcción, formulaciones para el cuidado del hogar o personal, plantas, productos agrícolas, formulaciones industriales o proceso técnico contra la acción de los microbios que comprende adicionar una cantidad eficaz de los compuestos antimicrobianos de la presente invención;

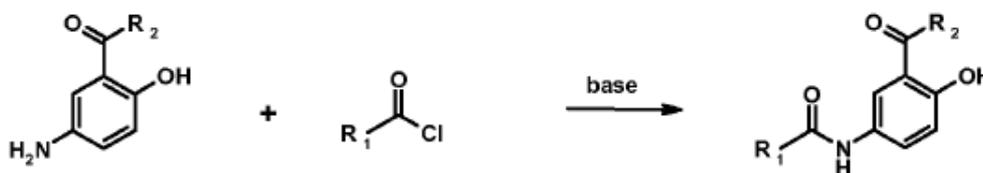
un método para proteger la piel, mucosa y apéndices integumentarias contra la acción de microbios, incluyendo la protección del cuero cabelludo de la caspa, que comprende la aplicación de una preparación que comprende una cantidad eficaz de los compuestos antimicrobianos de la presente invención;

un método para proteger papel, madera, cuero, materiales textiles sintéticos o materiales textiles naturales como el algodón contra la acción de los microbios que comprende incorporar o aplicar una cantidad eficaz de la presente polímero o copolímero o una composición que comprende una cantidad eficaz de los compuestos antimicrobianos de la presente invención; un método para la limpieza y desinfección de superficies duras que comprende aplicar una preparación que comprende una cantidad eficaz de los compuestos antimicrobianos de la presente invención;

un método para prevenir la contaminación biológica de un artículo que comprende la incorporación de compuestos antimicrobianos de la presente invención en el artículo o superficie del artículo o aplicando los compuestos antimicrobianos de la presente invención a estas superficies, ya sea directamente o como parte de un recubrimiento o película.

Otros materiales de construcción incluyen, además de la madera, metales, papel, vidrio, cerámica, recubrimientos, plásticos y textiles, materiales como el hormigón, cemento, adhesivos, materiales de calafateo, materiales compuestos de materiales naturales y sintéticos, etc.

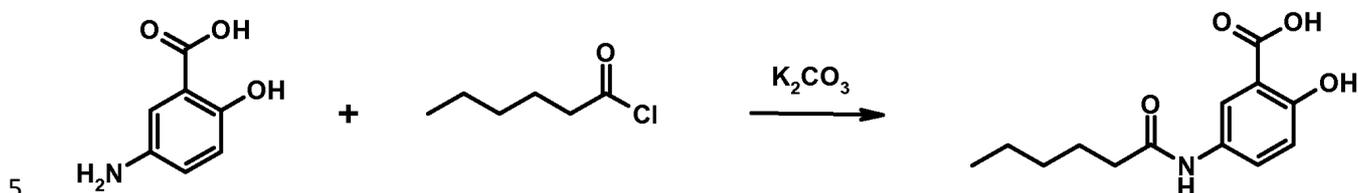
Los derivados de ácido amino salicílico de acuerdo con la invención se preparan de acuerdo con procesos conocidos per se, por lo general mediante la acilación de ácido amino-salicílico en un solvente apropiado, preferiblemente un solvente polar tal como agua, acetona, acetonitrilo, dioxano, cloroformo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, éter dietílico, o una mezcla de tales solventes, con el haluro de acilo apropiado en presencia de una base orgánica o inorgánica, preferiblemente alcalino (por ejemplo, de potasio) de carbonato de:



Los siguientes ejemplos ilustran la invención. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes se refieren a porcentaje en peso (peso base), temperatura ambiente denota una temperatura en el rango de 20-24°C. La

determinación de la actividad de actividad bactericida y fungicida en surfactantes o formulaciones de champú de la presente invención se mide en un ensayo de suspensión de acuerdo con las modificaciones triviales de los métodos de European Standard methods EN 1040 y EN 1275, respectivamente.

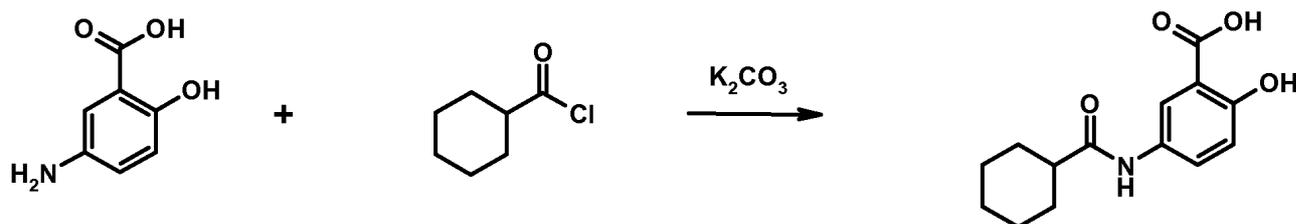
**Ejemplo 1:** Preparación de ácido 5-hexanoilamino-salicílico (compuesto 596)



10 9.18 g (60.0 mmol) de ácido 5-amino-salicílico y 12.45 g (90.0 mmol) de carbonato de potasio se suspenden en una mezcla de 60 mL de acetona y 120 mL de agua. Después de que desprendimiento de gas ha cesado, la solución se enfría a 0°C y cloruro de ácido hexanoico se adicionan 10.11 g (75.0 mmol) lentamente bajo agitación vigorosa. Después de agitar a 0°C durante 2 h la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se vertió sobre 300 mL de hielo/agua. El producto se filtra, se lava con agua y se seca a vacío. La purificación se consigue por recristalización a partir de etanol, obteniéndose 8.95 g del producto anterior como un polvo blanco.

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, [ppm]): 16,1 (s, 1 H, OH), 9,40 (s, 1 H, NH), 7,75 (s, 1 H, = CH), 7,45 (m, 1 H, = CH), 6,45 (d, 1 H, = CH), 2,20 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,30 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0,85 (t, 3H, CH<sub>3</sub>)

15 **Ejemplo 2:** Preparación del ácido 5-ciclohexanoilamino-salicílico (compuesto 601)



20 El compuesto se prepara de forma análoga al ejemplo 1 por reacción de 56.8 g (360 mmol) del ácido 5-amino-salicílico, 75.4 g (540 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 68.0 (450 mmol) de cloruro de ácido ciclohexanocarboxílico en 360 mL de agua/720 mL de acetona, rendimiento 60.0 g.

1 H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, [ppm]): 9.80 (s, 1 H, NH), 7.75 (s, 1 H, = CH), 7.45 (m, 1 H, = CH), 6.45 (d, 1H, = CH), 2.30 (m, 1H, CH), 1.05-1.80 (m, 10H, CH<sub>2</sub>)

**Ejemplo 3:** Otros compuestos se preparan en analogía con los métodos descritos en los ejemplos 1 y 2.

Tabla 1: Los compuestos de la invención (ejemplos)

Estructura	Compuesto No.
	596
	597
	598
	599
	600
	601
	602

La actividad bactericida de los compuestos de la presente invención se mide en un ensayo de suspensión (modificación trivial de European Standard method EN 1040). Las sustancias enumeradas en la Tabla 1 se ensayaron frente a bacterias gram-negativas y gram-positivas. Los resultados se muestran a continuación.

- 5 El compuesto de la invención se disuelve en etanol dando como resultado una solución stock al 1% en peso base. Las densidades celulares de las suspensiones bacterianas utilizadas como inóculo para el ensayo de suspensión son los siguientes (cfu = unidades formadoras de colonias):

<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	2.0 x 10 <sup>8</sup> cfu/mL
<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	3.4 x 10 <sup>8</sup> cfu/mL
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC15442	1.9 x 10 <sup>8</sup> cfu/mL

- 10 Para las pruebas de suspensión, una concentración apropiada del compuesto de ensayo se mezcla con una suspensión bacteriana que resulta en un recuento de células final en la mezcla de aproximadamente 10<sup>7</sup> ufc/mL. Estas mezclas de ensayo se incuban a temperatura ambiente (22°C +/- 2°C) y alícuotas de mezcla de ensayo de 1 mL que contienen las bacterias de prueba se toman después de tiempos de contacto conjunto para la determinación del recuento de células residual de las bacterias de prueba. Para la inactivación de los compuestos antimicrobianos, las alícuotas de 1 mL se diluyen en etapas 1:10 con una solución acuosa que contiene 10% de Tween 80 (un surfactante éster de polietoxilado de sorbitán), 3% de lecitina, 0.1% de histidina y tiosulfato de sodio de 0.5%.
- 15 Los resultados de la determinación de los recuentos de células residuales se dan en la siguiente tabla A.

Tabla A: Resultados de las pruebas de suspensión realizados para determinar las actividades microbicidas:

Compuesto de ensayo (prueba de concentración)	Organismo de prueba (reducción de ufc/mL y log después de tiempos de contacto establecidos)			
	<i>S. aureus</i> 30 min	<i>E. coli</i> 30 min	<i>P.aeruginosa</i> 30 min	<i>C. albicans</i> 24 h
Tiempo de Contacto ->				
596	<100 > 5	<100 > 5	<100 > 5	<100 > 4
Compuesto de ensayo (prueba de concentración)	Organismo de prueba (reducción de ufc/mL y log después de tiempos de contacto establecidos)			
Tiempo de Contacto ->	<i>S. aureus</i> 24 h			
597	1.6 x 10 <sup>3</sup> > 5			
Compuesto de ensayo (prueba de concentración)	Organismo de prueba (reducción de ufc/mL y log después de tiempos de contacto establecidos)			
Tiempo de Contacto ->	<i>S. aureus</i> 24 h	<i>E. coli</i> 24 h	<i>P.aeruginosa</i> 24 h	
601	<100 >5	9.1 x 10 <sup>2</sup> 4.3	6.1 x 10 <sup>2</sup> 4.8	

Los resultados muestran una fuerte actividad microbicida de los derivados del ácido amino-salicílico probadas.

**Ejemplo 5:** Actividad fungicida

La actividad fungicida de los compuestos de la presente invención se mide en un ensayo de suspensión (modificación trivial del método European Standard EN 1275).

5 El compuesto de la invención se disuelve en etanol dando como resultado una solución al 1% peso base del compuesto.

La densidad de células de *Candida albicans* ATCC 10231 utilizado como inóculo para el ensayo de suspensión es  $2.1 \times 10^7$  ufc/mL.

10 El compuesto de la invención se incorpora en un surfactante aniónico, por ejemplo sulfato de laureth de sodio (Epicol ESB 70), o un surfactante no iónico tal como decilo glucósido (Plantacare 2000UP), o un surfactante anfótero, por ejemplo cocamidopropil betaína (Tego Betain F50).

Cada uno de los surfactantes se ensaya a 10% de i.a.

Además, los derivados de ácido 5-amino-salicílico de la invención se incorporan en una formulación de champú típica con la siguiente composición:

15 0.01 a 5% en peso de derivado de ácido 5 amino-salicílico,  
7.0% en peso de sodio laureth-2-sulfato,  
2.5% en peso glucósido de decilo  
4.0% en peso cocamidopropil betaína,  
1.0% en peso de NaCl y  
agua a 100%.

20 pH 6 se ajusta con NaOH.

Las soluciones de surfactantes y formulaciones de champú analizadas contienen 1% de peso base del compuesto de la invención.

Las densidades celulares de las suspensiones bacterianas utilizadas como inóculos para las pruebas de suspensión son las siguientes (cfu = unidades formadoras de colonias):

25	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	$2.0 \times 10^8$ cfu/mL
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 10536	$3.4 \times 10^8$ cfu/mL
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 15442	$1.9 \times 10^8$ cfu/mL
	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	$2.6 \times 10^8$ cfu/mL
	<i>Aspergillus niger</i> ATCC 6275	$1.6 \times 10^7$ cfu/mL

30 La densidad celular en el ensayo se ajusta a  $10^5$  ufc/mL. Estas mezclas de ensayo se incuban a temperatura ambiente (22°C +/- 2°C) y alícuotas de 1 mL de mezcla de ensayo se toman después de tiempos de contacto establecidos para la determinación de los recuentos de células residuales. Para la inactivación de los compuestos antimicrobianos, las alícuotas de 1 mL se diluyen en etapas 1:10 con una solución acuosa que contiene 10% de Tween 80 (un surfactante de éster de sorbitán polietoxilado), 3% de lecitina, 0.1% de histidina y 0.5% de tiosulfato de sodio.

35

Los resultados de la determinación de los recuentos de células residuales se dan en la siguiente tabla B.

## ES 2 599 378 T3

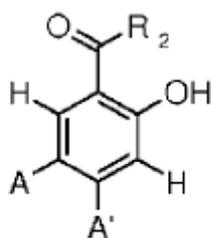
Tabla B: Resultados de las pruebas de suspensión realizados para determinar las actividades microbicidas del compuesto 596 en surfactantes y champú

Compuesto de ensayo (prueba de concentración)	Organismo de prueba (ufc/mL y log reducción después de tiempos de contacto establecidos)					
	Tiempo de Contacto ---->	<i>S. aureus</i> 24 h	<i>E. coli</i> 24 h	<i>P.aeruginosa</i> 24 h	<i>C. albicans</i> 24 h	<i>A. niger</i> 7 días
Surfactante aniónico (lauril éter sulfato de sodio)	<100	<100	<100	<100	1.4 x 10 <sup>4</sup>	1.7 x 10 <sup>3</sup>
	> 3	> 3	> 3	> 3	1.2	2.1
Surfactante no iónico (decil glucósido)	<100	<100	<100	<100	1.9 x 10 <sup>4</sup>	
	> 3	> 3	> 3	> 3	> 3	1.1
Surfactante anfótero (cocamidopropil betaína)	<100	<100	<100	<100	1.2 x 10 <sup>3</sup>	
	> 3	> 3	> 3	> 3	> 3	2.3
Formulación champú	<100	<100				
	>3	>3				

5 Las pruebas de suspensión muestran una fuerte actividad microbicida de los compuestos ensayados contra bacterias y hongos.

REIVINDICACIONES

1. Un método no terapéutico para la obtención de un efecto antimicrobiano, conservante y/o inhibidor de adhesión de microorganismos para la protección dentro de un artículo y/o material o en la superficie de un artículo y/o material, método que comprende la aplicación de un compuesto de la fórmula I



(I)

5

en donde

uno de A y A' es un residuo de la fórmula I'



mientras que el otro es hidrógeno;

10 R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> interrumpido por O y/o NR<sub>5</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>;

R<sub>2</sub> es OR<sub>3</sub> o NHR<sub>4</sub>;

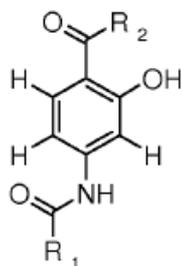
R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>22</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> interrumpido por O y/o NR<sub>5</sub>, arilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>, arilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>;

15 R<sub>5</sub> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

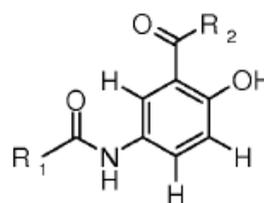
en donde cada unidad estructural arilo es no sustituida o sustituida por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, acilamino C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, amino; o un aducto o sal del mismo;

para dicho artículo y/o material.

2. Método de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula I corresponde a la fórmula II o III en especial:



(II)



(III)

20

3. Método de la reivindicación 1 o 2, en donde cada unidad estructural arilo se selecciona de fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo.

4. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

R<sub>1</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, piridilo, fenilo, fenilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>;

25 R<sub>2</sub> es OR<sub>3</sub> o NHR<sub>4</sub>;

R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, piridilo, fenilo, fenilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>.

5. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde se aplica el compuesto de fórmula I en una cantidad desde 0.01 hasta 15% en peso, con respecto al peso total del artículo y/o material, o en una cantidad de 0.1 a 100000 mg por metro cuadrado de superficie tratada.
- 5 6. Compuesto de la fórmula I, o un aducto o sal del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso como un medicamento antimicrobiano.
7. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, para uso como un medicamento antimicrobiano en el tratamiento y/o la desinfección de la piel, mucosa, superficies de los dientes, uñas, pelo, o como un medicamento antimicrobiano contra la infección de la piel, membranas mucosas, uñas, o como un medicamento antimicrobiano para el tratamiento de lesiones de la piel y/o membranas mucosas.
- 10 8. Uso no terapéutico de un compuesto de la fórmula I, o un aducto o sal del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, como un agente antimicrobiano.
9. Uso de acuerdo con la reivindicación 8, como un bactericida o fungicida.
10. Uso de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el atavío antimicrobiano y/o desodorización de la piel, superficies de los dientes, uñas, cabello.
- 15 11. Uso de un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para el tratamiento antimicrobiano, atavío antimicrobiano, conservación, desodorización y/o desinfección de superficies y materiales inanimados; o como un biocida en un proceso técnico que comprende agua y/o humedad.
- 20 12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde las superficies y materiales inanimados se seleccionan de productos para el hogar, cosméticos, productos farmacéuticos, formulaciones de lavado y de limpieza, superficies de dispositivos médicos, materiales de dispositivos médicos, tejidos, plásticos, superficies de artículos de plástico, superficies recubiertas, papel, materiales no tejidos, madera, cuero, superficies de metal, productos técnicos.
- 25 13. El uso no terapéutico de un compuesto de la fórmula I o su aducto o sal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para prevenir la formación de una biopelícula microbiana y/o para la disgregación de una biopelícula microbiana y/o para inhibir el crecimiento microbiano y/o para matar microorganismos capaces de construir una biopelícula.
14. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o el uso del compuesto de la fórmula I como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 como antimicrobiano, para la obtención de un efecto antimicrobiano no terapéutico, conservante y/o inhibidor de adhesión de microorganismo.