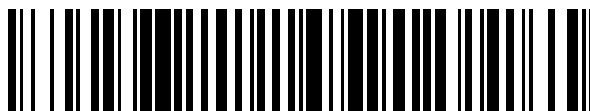


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 902 831**

51 Int. Cl.:

**C08G 73/02** (2006.01)

**A01N 33/12** (2006.01)

**A61L 12/14** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2016 PCT/EP2016/067101**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017 WO17032509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2016 E 16741603 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.10.2021 EP 3280760**

54 Título: **Compuestos catiónicos y su uso como agentes antimicóticos y antimicrobianos**

30 Prioridad:

**25.08.2015 EP 15182310**

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

**30.03.2022**

73 Titular/es:

**VISUFARMA S.P.A. (100.0%)  
Via Alberto Cadlolo 21  
00136 Roma, IT**

72 Inventor/es:

**REICHL, STEPHAN;  
VON DEYLEN, DÖRTE;  
DREHER, CHRISTINA;  
LESSMANN, FRANK y  
SEIDELMANN, OLIVER**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

### Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 902 831 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

Compuestos catiónicos y su uso como agentes antimicóticos y antimicrobianos

La invención se refiere a compuestos catiónicos y a su uso como agentes antimicóticos y antimicrobianos, en particular como desinfectantes y conservantes en preparaciones oftálmicas.

- 5 Los cosméticos y los fármacos de uso múltiple están, en general, sujetos al deterioro microbiano. Para garantizar la calidad microbiana de estos productos durante su almacenamiento y uso, se les añaden conservantes. Los requisitos reglamentarios para la autorización de comercialización y el uso de conservantes son cada vez más estrictos.

Al menos un número importante de los conservantes aprobados presentan efectos secundarios significativos. Debido a la sensibilidad del ojo, esto es especialmente crítico en el campo oftalmológico.

- 10 Un conservante que se utiliza principalmente en oftalmología es el cloruro de benzalconio (BAC). Presenta un amplio espectro de actividad (también contra hongos y levaduras) en un amplio intervalo de pH con un bajo potencial alérgico. Sin embargo, el BAC interfiere con la película lagrimal del ojo, lo que puede dar lugar al síntoma de ojo seco. Además, el BAC puede tener efectos citotóxicos.

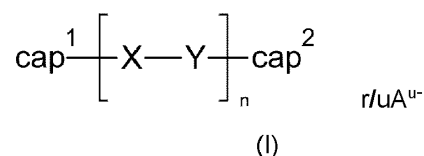
- 15 Conservantes alternativos, como Polyquad, un polímero policationico, que se describe por primera vez en US 3,931,319 y el clorito sódico son menos tóxicos que el BAC pero tienen un espectro de actividad disminuido, en particular contra los hongos, incluidas las levaduras. Por lo tanto, en los productos comerciales se utiliza una combinación con ácido bórico o sales de ácido bórico a expensas de la compatibilidad (no toxicidad).

- También se utilizan otros compuestos o polímeros policationicos como agentes antimicrobianos. Por ejemplo, EP 676 437, WO 02/080939 y WO 2004/046109 (US 2006/002887) divulgan ionenos de piperidinio e ionenos de piridinio para el tratamiento de infecciones microbianas y para la desinfección de dispositivos médicos, implantes y similares. DE 19646726, EP 1 050 304, US 5.512.597, WO 90/09405, WO 91/09523 y WO 2013/138820 describen sales poliméricas de amonio cuaternario que son útiles como conservantes o desinfectantes para dispositivos oftálmicos, como las lentes de contacto. Según DE 2930865 los polímeros con grupos de amonio cuaternario se utilizan como desinfectantes. WO 2013/064798 describe el uso de polímeros policationicos en formulaciones de conservación de la madera. Z. Naturforsch. 39b, 74-78 (1984) y 43b, 778-784 (1988) divulgan la preparación de sales de 1,1"-alcanediil-bis-3,3'- y -4,4'-bipiridina y sus propiedades físico-químicas. US 2006/002887 A1 describe oligómeros de ioneno de bajo peso molecular útiles como sustancias antimicrobianas. DE 690 13 787 T2 describe compuestos de amonio cuaternario para su uso en composiciones fungicidas y bactericidas. El documento US 5.512.597 A describe compuestos poliméricos de amonio cuaternario y su uso como antimicrobianos oftálmicos. JP 3 476854 B2 describe polímeros policationicos para su uso como agentes bactericidas y algicidas. Singh et al., "Synthesis of Quaternary Salts from 3,3'-Bipyridine and Dibromoalkanes", Z. Naturforsch. 43b, 1987, p. 778 a 784 describen la síntesis de derivados cuaternarios de bipiridina. Ross, "Aryl-2-halogenoalkylarylamines-XXI.: The design of agents to exploit differences in cellular oxidation-reduction potentials", Biochem. Pharmacol., 1964, vol. 13, número 7, p. 969 a 982 describe derivados de 2-halogenoetilamino para su uso en el tratamiento del cáncer. McGeachie et al., "Formation of Triradical Trications from Hexaquaternary Salts Derived from 4,4'-Bipyridine", Z. Naturforsch. 1986, 41b, p. 1255 a 1259 describen la síntesis de sales hexacuaternarias derivadas de la 4,4'-bipiridina.

- Los agentes conocidos en la técnica anterior tienen el inconveniente de que su espectro de actividad y/o su compatibilidad no son plenamente satisfactorios. El problema que subyace a la invención es, por tanto, proporcionar otros agentes que presenten un amplio espectro de actividad contra las bacterias y los hongos y que tengan una compatibilidad aceptable para que también puedan utilizarse en formulaciones oftálmicas.

### Sumario de la invención

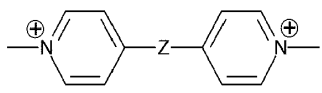
Este problema se resuelve con compuestos catiónicos de fórmula (I)



en los que

- 45 a)

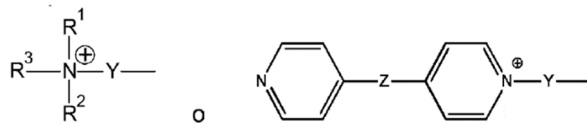
X es



Y es alquilenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>;

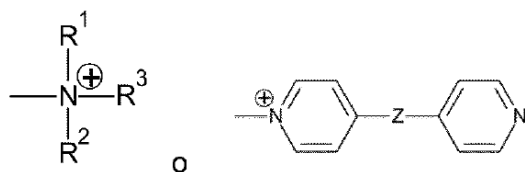
Z es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



5

cap<sup>2</sup> es



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y los otros dos son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

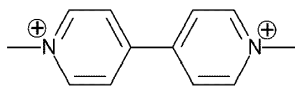
10

y

n es de 1 a 250;

b)

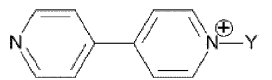
X es



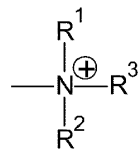
15

Y es alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



20

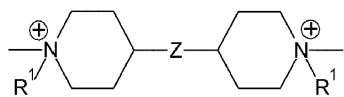
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>; y

n es de 0 a 2;

c)

X es

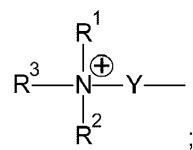


25

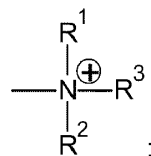
Y es alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

Z es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que es diferente de Y;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



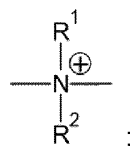
5

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

n es de 5 a 200, preferentemente de 30 a 150;

d)

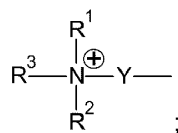
X es



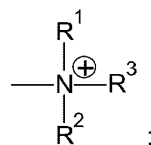
10

Y es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



15

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>; y

n es de 100 a 400;

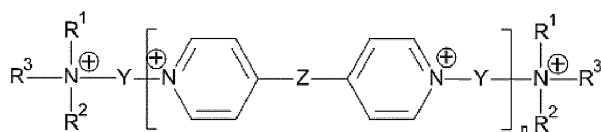
A es un anión;

20

u es la valencia del anión; y

r es el número de cargas positivas en el compuesto (número de cargas positivas en el grupo (a): 2n+2; en el grupo (b): 2n+2; en el grupo (c): 2n+2; en el grupo (d): n+2).

Los compuestos preferidos de fórmula (I), grupo (a), corresponden a la fórmula (Ia):



$r/\text{uA}^{u-}$

donde n, r, u, A, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen arriba.

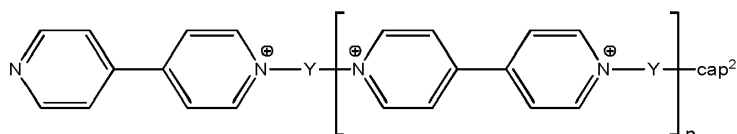
En la fórmula (Ia), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son preferentemente metilo o etilo.

En la fórmula (Ia), Y es preferentemente alquilenilo C<sub>4</sub>.

5 En la fórmula (Ia), Z es preferentemente alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

En la fórmula (Ia), n es preferentemente de 170 a 220.

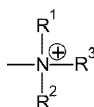
Los compuestos preferidos de fórmula (I), grupo (b), corresponden a la fórmula (Ib):



$r/\text{uA}^{u-}$

donde n, r, u, A, Y y cap<sup>2</sup> son como se definen arriba.

10 En la fórmula (Ib), cap<sup>2</sup> es preferentemente



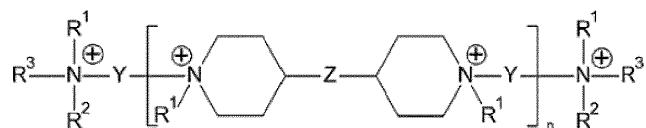
y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son preferentemente metilo.

En la fórmula (Ib), R<sup>3</sup> es preferentemente alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub>, en particular alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>12</sub> y más preferentemente alquilo C<sub>10</sub> o alquilo C<sub>11</sub>.

15 En la fórmula (Ib), Y es preferentemente alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

En la fórmula (Ib), n es preferentemente 0.

Los compuestos preferidos de fórmula (I), grupo (c), corresponden a la fórmula (Ic):



$r/\text{uA}^{u-}$

donde n, r, u, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen arriba.

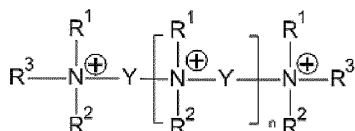
20 En la fórmula (Ic), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son preferentemente metilo.

En la fórmula (Ic), Z es preferentemente alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

En la fórmula (Ic), Y es preferentemente alquilenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.

En la fórmula (Ic), n es preferentemente de 90 a 140.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I), grupo (d) corresponden a la fórmula (Id):



$r/\text{uA}^{u-}$

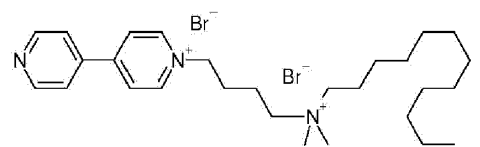
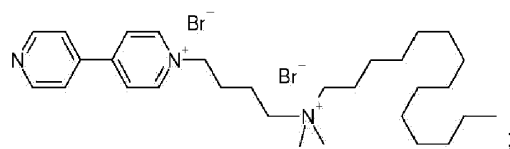
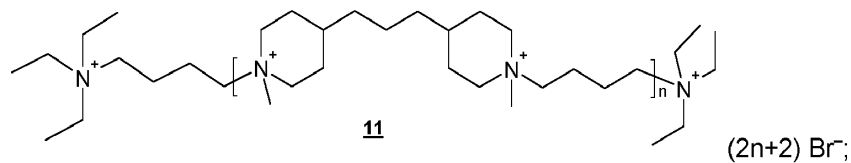
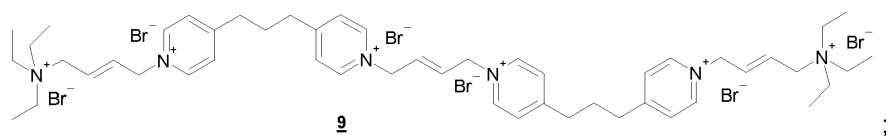
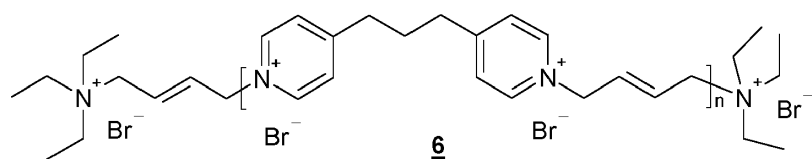
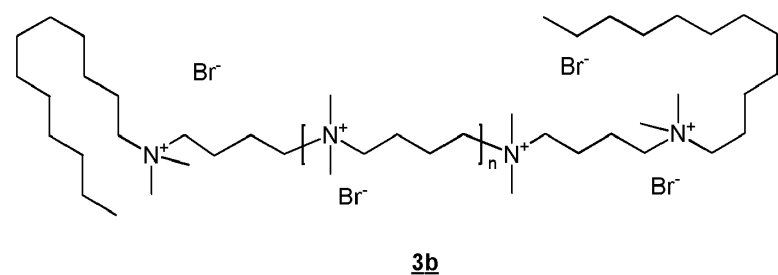
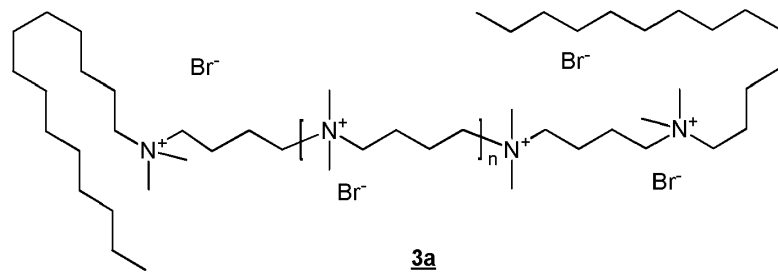
donde  $n$ ,  $r$ ,  $u$ ,  $A$ ,  $Y$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se definen arriba.

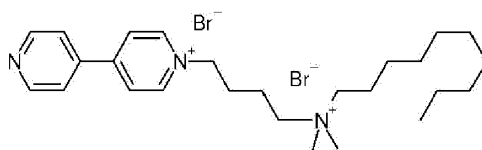
En la fórmula (Id), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son preferentemente metilo.

En la fórmula (Id), Y es preferentemente alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

En la fórmula (Id), n es preferentemente de 90 a 140.

5 Preferentemente, los compuestos catiónicos de fórmula (I) se seleccionan entre





Se proporciona además una composición que comprende un compuesto catiónico de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente.

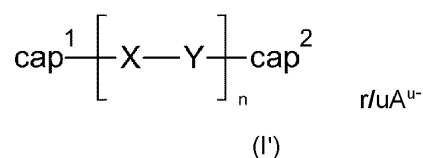
5 La composición puede presentarse en forma de formulación desinfectante para dispositivos médicos, en particular lentes de contacto.

La composición también puede presentarse en forma de formulación conservadora para fármacos líquidos, semisólidos o sólidos, formulaciones oftálmicas o cosméticas, preferentemente en forma de composición oftálmica.

La composición comprende preferentemente de 0,01 a 1,0 % en peso del compuesto catiónico de fórmula (I).

La composición comprende preferentemente un desinfectante o conservante adicional.

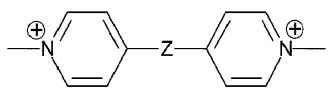
10 Se proporciona además el uso de un compuesto catiónico de fórmula (I') como desinfectante o conservante



en el que

a)

X es

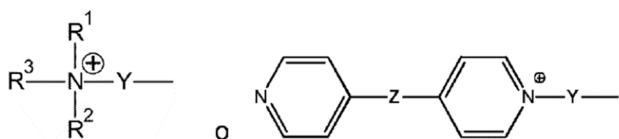


15

Y es alquilenilo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>;

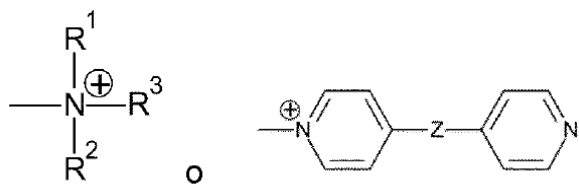
Z es alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



20

cap<sup>2</sup> es



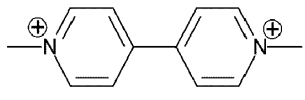
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y los otros dos son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

25

n es de 1 a 250;

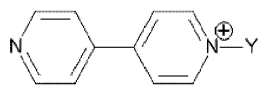
b)

X es

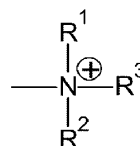


Y es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



o un átomo de halógeno;

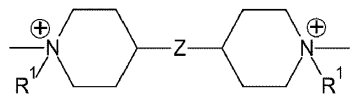
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>; y

n es de 0 a 2;

c)

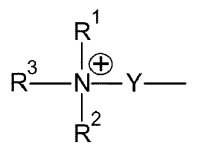
X es



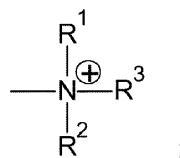
Y es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

Z es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que es diferente de Y;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



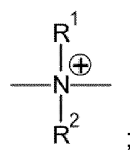
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

n es de 5 a 200, preferentemente de 30 a 150;

d)

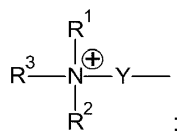
X es



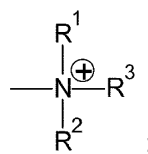


Y es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



5 cap<sup>2</sup> es



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>; y

n es de 100 a 400;

10 A es un anión;

u es la valencia del anión; y

r es el número de cargas positivas en el compuesto.

Se proporciona además el uso de un compuesto catiónico de fórmula (I) o de una composición como la descrita anteriormente como desinfectante o conservante.

15 Además, se divulga en el presente documento un procedimiento de desinfección o conservación de formulaciones farmacéuticas líquidas, semisólidas o sólidas, dispositivos médicos, en particular lentes de contacto, o cosméticos que comprende la adición de un compuesto catiónico como el descrito anteriormente o de una composición como la descrita anteriormente a dichas formulaciones farmacéuticas o cosméticas, o el contacto de dichos dispositivos médicos, en particular lentes de contacto, con un compuesto catiónico como el descrito anteriormente de una  
20 composición como la descrita anteriormente.

Se divulga además en el presente documento el uso de un compuesto catiónico como el descrito anteriormente o de una composición como la descrita anteriormente como agente antimicótico.

Se divulga además en el presente documento un compuesto catiónico como el descrito anteriormente o de una composición como la descrita anteriormente para su uso como agente antimicótico.

25 En el presente documento se divulga además el uso de un compuesto catiónico como el descrito anteriormente o de una composición como la descrita anteriormente como agente antibacteriano.

Se divulga además en el presente documento un compuesto catiónico como el descrito anteriormente o de una composición como la descrita anteriormente para su uso como agente antibacteriano.

#### **Breve descripción de los dibujos:**

30 La Fig. 1 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo 2

La Fig. 2 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo 3

La Fig. 3 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo comparativo 1

La Fig. 4 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo comparativo 2

La Fig. 5 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo de referencia 5

La Fig. 6 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo 4

La Fig. 7 muestra el decurso del valor TEER para el compuesto del ejemplo 1.2

### **Descripción detallada de la invención**

5 El término "alquilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo alquilo recto o ramificado que tiene un número de átomos de carbono como se indica. Ejemplos de "alquilo" son el metilo, el etilo, el n-propilo, el isopropilo, el n-butilo, el isobutilo, el t-butilo, el n-pentilo o el n-hexilo. Ejemplos adicionales son el n-nonilo, el isononilo, el n-decilo, el n-dodecilo, el n-tridecilo, el isotridecilo, el n-tetradecilo, el n-hexadecilo y el n-octadecilo.

10 El término "alquilenilo", tal como se utiliza aquí, significa un grupo hidrocarburo saturado, recto o ramificado, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alcano padre. El número de átomos de carbono es el indicado. Ejemplos de "alquilenilo" son el metileno (-CH<sub>2</sub>-), el 1,2-etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), el 1,1-propileno (-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-), el 1,2-propileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-), el 1,3-propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), el 14-butileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), isobutileno (-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 2-metilpropileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-), n-pentileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o n-hexileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-).

15 El término "alquenileno", tal y como se utiliza aquí, significa un grupo hidrocarburo insaturado, recto o ramificado, derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno del mismo o de dos átomos de carbono diferentes de un alqueno padre. Un grupo alquenileno, tal como se utiliza aquí, tiene de cuatro a seis átomos de carbono y un doble enlace. El doble enlace no es terminal y el término incluye los isómeros E y Z. Ejemplos de "alquenileno" son el 2-butenileno (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-), el 2-metil-2-butenileno (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-), el 2-pentenileno (-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), el 2-metil-2-pentenileno (-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) o el 2-metil-3-pentenileno (-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH=CHCH<sub>2</sub>-).

20 Ejemplos para el término "anión" son aniones inorgánicos como Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, o H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> o iones orgánicos derivados de ácidos carboxílicos o sulfónicos como acetato, sorbato o metilsulfonato. Se prefiere el Br.

Los compuestos catiónicos de la invención pueden prepararse como sigue:

Compuestos del grupo (a):

25 Un compuesto de α,ω-alquilendipiridina se hace reaccionar bajo calentamiento con un α,ω-dihalógeno-alqueno-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> en un disolvente aprótico o prótico polar, como cetonas como la acetona; acetonitrilo;

acetato de etilo; alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol,

isobutanol o t-butanol; dimetilformamida o agua o mezclas de ellas, y en presencia de una tri-alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. El α,ω-dihalógeno-alqueno-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> es preferentemente un α,ω-dicloro o

30 α,ω-dibromo-alqueno-C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>.

Compuestos del grupo (b):

La 4,4'-bipiridina se hace reaccionar bajo calentamiento con un α,ω-dihalógeno-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un medio aprótico o

35 disolvente polar prótico, como se indica en el apartado a) anterior, y en presencia de una di-alquilo-alquilamina-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>. Como dihalógeno-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza un dicloro o dibromo-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Compuestos del grupo (c):

Una α,ω-alquilenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-N,N'-di-alquildiperidina-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se hace reaccionar en caliente con un α,ω-dihalógeno-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un disolvente aprótico o prótico polar, como se indica en la letra a) anterior, y

40 en presencia de una tri-alquilamina-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Como dihalógeno-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se utiliza un dicloro o dibromo-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Compuestos del grupo (d):

Una N,N,N',N'-tetra-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-α,ω-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> se hace reaccionar bajo calentamiento con un α,ω-dihalógeno-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en un disolvente aprótico o prótico polar, como se indica bajo a) anterior, y

45 en presencia de una di-alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilamina-C<sub>9</sub>-C<sub>18</sub>. Como dihalógenoalcano se utiliza un dicloro o dibromo-alcano-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los compuestos de la invención son compuestos catiónicos, incluidos los policationes, que tienen actividad antimicrobiana y antimicótica contra las bacterias y, en particular, contra los hongos, incluidas las levaduras. Lo más sorprendente fue que los compuestos de la invención también tienen actividad contra el aspergillus brasiliensis

(aspergillus niger). Además, los compuestos de la invención son altamente compatibles con los tejidos sensibles y no irritantes. Los compuestos de la invención son, por tanto, útiles como conservantes de formulaciones (composiciones) sujetas a deterioro por bacterias, levaduras u hongos. Dichas formulaciones son, en particular, las de uso múltiple, como las formulaciones de fármacos líquidos, como las soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, las formulaciones de fármacos semisólidos para el tratamiento tópico, como las cremas o pomadas, las soluciones para la desinfección de dispositivos médicos o los cosméticos. Preferentemente, los compuestos de la invención se utilizan en formulaciones oftálmicas como soluciones que se aplican directamente o en contacto con los tejidos oculares o soluciones para tratar dispositivos oftálmicos como lentes de contacto u otros dispositivos oftálmicos. Dichas soluciones incluyen, por ejemplo, gotas para los ojos, soluciones para el lavado de ojos y soluciones para el cuidado de las lentes de contacto, como soluciones de limpieza o soluciones de almacenamiento, y soluciones para la desinfección de otros dispositivos oftálmicos.

Los compuestos de la invención son además útiles como compuestos activos en otras formulaciones medicinales tales como soluciones oftálmicas para el tratamiento del ojo, gotas nasales, o composiciones antimicóticas o en formulaciones desinfectantes.

Los compuestos de la invención también son útiles como conservantes para la madera, el cuero o los productos alimentarios, así como para los cosméticos, como los champús, las lociones para las manos y el cuerpo, las emulsiones hidratantes y limpiadoras, los antitranspirantes y los desodorantes.

Las presentes composiciones o formulaciones que comprenden los compuestos de la invención pueden formularse, por ejemplo, como composiciones desinfectantes, composiciones limpiadoras, composiciones humectantes, composiciones acondicionadoras, composiciones de remojo y, en particular, composiciones oftálmicas. Además, las presentes composiciones pueden formularse para ser útiles en la realización de dos o más operaciones de cuidado de las lentes de contacto, como una composición de desinfección/limpieza, o una composición de limpieza/acondicionamiento o incluso una composición de cuidado de las lentes para todo uso.

Los compuestos de la presente invención suelen estar contenidos en una formulación o composición de la invención en una concentración que oscila entre el 0,0001 y el 1,0 % en p/v, preferentemente entre el 0,001 y el 0,1 % en p/v, en peso por volumen de la formulación o composición. Por ejemplo, los desinfectantes para dispositivos oftálmicos se formulan utilizando los compuestos generalmente a una concentración que va de 0,0001 a 1,0 % en p/v, preferentemente de 0,001 a 0,1 % en p/v. Los colirios, las soluciones de lavado de ojos, o las soluciones de limpieza, las soluciones de almacenamiento, o las soluciones de limpieza-almacenamiento utilizadas para el cuidado de las lentes de contacto se formulan utilizando los compuestos generalmente a una concentración que va de 0,0001 a 0,01 % en p/v, preferentemente de 0,0005 a 0,005 % en p/v.

No hay ninguna restricción en cuanto al pH de las composiciones o formulaciones de la presente invención siempre que el pH esté dentro del intervalo fisiológicamente, en particular oftalmológicamente aceptable; el valor del pH suele oscilar entre aproximadamente 5,0 y 9,0, preferentemente entre 5,5 y 8,5. La relación de presión osmótica de las formulaciones oftálmicas (la relación entre la presión osmótica de la solución oftálmica y la presión osmótica de la solución salina fisiológica) se ajusta usualmente a aproximadamente 0,5 y 5,0, preferentemente a aproximadamente 0,8 y 2,0.

Las soluciones oftálmicas de la presente invención pueden formularse con diversos ingredientes además de los compuestos de la invención. No hay restricciones sobre los ingredientes que contienen las soluciones. Por ejemplo, las formulaciones pueden estar formuladas con una variedad de aditivos como agentes tamponadores, agentes isotonzantes, solubilizantes, estabilizadores, agentes viscoelásticos, agentes quelantes y agentes de ajuste del pH, así como ingredientes activos como agentes para eliminar la congestión, agentes antiinflamatorios, astringentes, agentes antihistamínicos, agentes antimicrobianos, glaucomatosa, esteroides, vitaminas, aminoácidos, sales inorgánicas y sacáridos. Los agentes tamponadores incluyen, por ejemplo, el tampón de borato, el tampón de fosfato, el tampón de carbonato, el tampón de acetato, el tampón de citrato, el ácido  $\epsilon$ -aminocaprón, el ácido glutámico y sus sales, y el ácido aspártico y sus sales. Los agentes isotonzantes incluyen, por ejemplo, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, glicerol, glucosa, manitol, ácido aminoetil sulfónico, ácido aspártico, aspartato de potasio, aspartato de sodio y aspartato de magnesio y potasio. En particular, los agentes isotonzantes preferibles son el ácido aspártico y/o sus sales; las sales preferidas son el aspartato de sodio, el aspartato de potasio y el aspartato de magnesio. Las soluciones oftálmicas están formuladas con una solución de ácido aspártico y/o sus sales que es isotónica con una solución de cloruro de sodio del 0,5 al 2,0 %.

Las presentes composiciones pueden incluir otros agentes antimicrobianos, por ejemplo, complementarios y/o potenciadores. Entre los ejemplos de estos otros agentes antimicrobianos se encuentran el timerosal, el ácido sórbico, el 1,5-pentanodiol, las alquil trietanolaminas, el ácido bórico, otros compuestos policíclicos como el cloruro de benzalconio, las sales fisiológicamente aceptables de cualquiera de los anteriores, el cloruro de 3-cloroalil-3,5,7-triaza-1-azoniaadamantina, las sales fenilmercúricas y sus mezclas.

Así, las presentes composiciones pueden formularse, por ejemplo, como composiciones desinfectantes, composiciones limpiadoras, composiciones humectantes, composiciones acondicionadoras, composiciones de remojo. Además, las presentes composiciones pueden formularse para ser útiles en la realización de dos o más

operaciones de cuidado de las lentes de contacto, como una composición de desinfección/limpieza, o una composición de limpieza/acondicionamiento o incluso una composición de cuidado de las lentes para todo uso.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

La masa molar  $M_w$  de los polímeros, donde se indica, se determinó por GPC (cromatografía de permeación en gel) como sigue. Las columnas adecuadas son las cargadas con perlas de poliacrilato/metacrilato que están modificadas en su superficie por la funcionalización de NH, como las columnas de la serie Novema Max que están disponibles comercialmente en PSS Polymer Standards Service GmbH, Mainz, Alemania. Se utilizaron dos columnas (Novema Max, 10  $\mu\text{m}$  y 30 Å o 1000 Å) en serie y se eluyeron como se describe a continuación.

#### Condiciones de medición:

Disolvente: tampón A (ácido trifluoroacético al 0,1 %,  $\text{NaN}_3$  al 0,05 % en agua) y tampón B (acetonitrilo) en una relación de 90:10 v/v.

Flujo: 1 ml/min a unos 80 bares.

Detección: RID

Concentración: 5 g/l

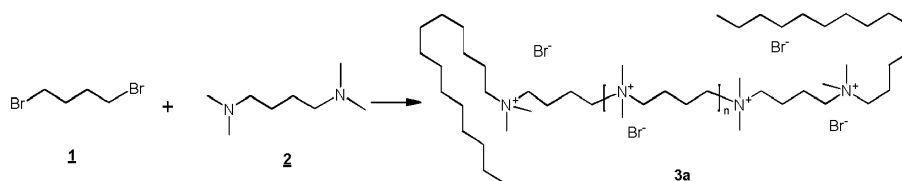
Volumen de inyección: 100  $\mu\text{l}$

Calibración: pullulan disponible en PSS (10 estándares con picos molares de 342 Da a 708000 Da).

#### Ejemplo 1

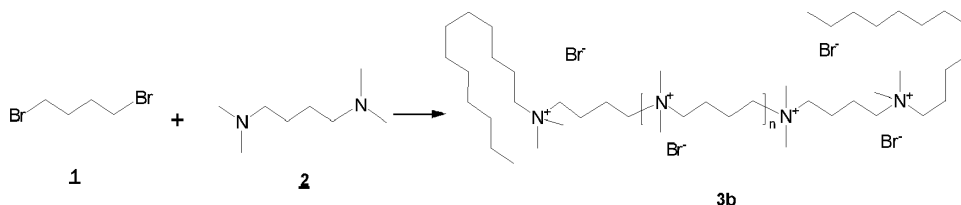
##### Síntesis del compuesto policationico (3a) y (3b)

##### 1.1 Compuesto policationico(3a)



Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción se cargó con 1,26 ml de N,N,N',N'-tetrametil-1,4-butano diamina (1,0 g, 6,9 mmol) en 40 ml de acetona (grado HPLC). A continuación, se añadieron sucesivamente 1,2 ml de N,N-dimetiltetradecilamina (0,96 g, 4,0 mmol, 0,57 equiv.) y 0,91 ml de 1,4-dibromobutano (1,65 g, 7,6 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Así se formó un precipitado blanco. La suspensión enfriada se filtró rápidamente, el filtrado se lavó con 40 ml de acetona (grado HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos. El compuesto **3a** se obtuvo como un sólido blanco (2,85 g, 95 % de rendimiento).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz):  $\delta$  (en ppm) = 0,84-0,94 (br, protector de extremo alquilo), 1,25-1,45 (br, protector de extremo alquilo), 1,73-1,84 (br, protector de extremo alquilo), 1,85-1,95 (br, 4H), 3,08-3,18 (br, 6H), 3,40-3,48 (br, 4H);  $M_w \sim 42000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  de acuerdo con el procedimiento GPC.

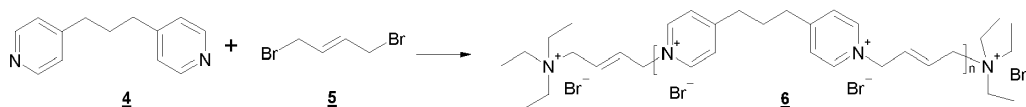
##### 1.2 Compuesto policationico (3b)



Se repitió el procedimiento anterior bajo 1.1 utilizando 4,0 mmol de N,N-dimetil-dodecilamina en lugar de N,N-dimetiltetradecilamina para obtener el compuesto 3b como un sólido blanco.

#### Ejemplo 2

##### Síntesis del compuesto policationico (6)



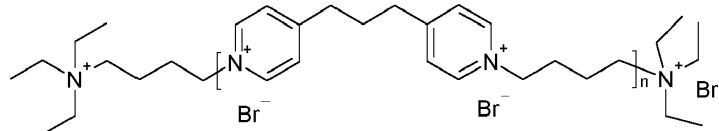
Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción y cargado con una solución de 2,0 g de 4,4'-trimetilendipiridina (10,1 mmol, 1,0 equiv.) en 40 ml de acetona (HPLC). A continuación, se añadieron 2,37 g de trans-1,4-dibromo-2-buteno (11,1 mmol, 1,1 equiv.) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron 0,85 ml de trietilamina (0,61 g, 6,1 mmol, 0,6 equiv.) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas más. Se formó un precipitado blanco que se filtró rápidamente, se lavó con 50 ml de acetona (HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos.

El compuesto **6** se obtuvo como un polvo verdoso (3,12 g, 70 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,32 (t, CH<sub>3</sub>), 2,20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 3,32 (q, CH<sub>2</sub>), 5,28 (d, 4H, CH<sub>2</sub>), 6,28 (m, 2H, CH), 7,98 (d, 4H, Ar-H), 8,72 (d, 4H, Ar-H); M<sub>w</sub>~91.000 g·mol<sup>-1</sup> de acuerdo con el procedimiento GPC.

### Ejemplos comparativos 1 y 2

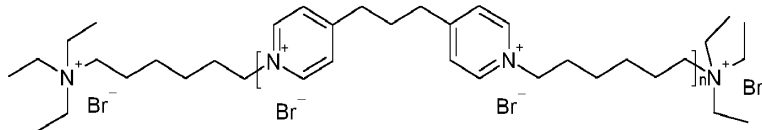
De manera análoga al ejemplo 2 se prepararon los siguientes compuestos:

#### Ejemplo comparativo 1:



M<sub>w</sub>~75.000 g·mol<sup>-1</sup> de acuerdo con el procedimiento GPC.

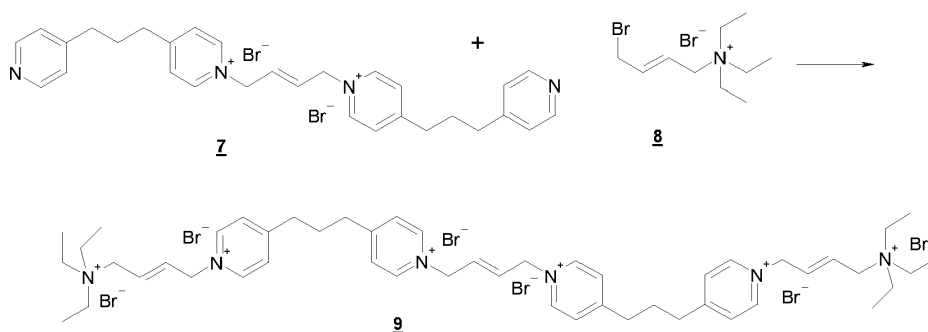
#### Ejemplo comparativo 2:



M<sub>w</sub>~82.000 g·mol<sup>-1</sup> de acuerdo con el procedimiento GPC.

### Ejemplo 3

#### Síntesis del compuesto dimérico (9)



#### Síntesis de la subestructura de la pieza central (7)

Un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 4,63 g de 4,4'-trimetilendipiridina (23,4 mmol, 10,0 equiv.) en 30 ml de acetona (HPLC). A continuación, se añadieron a la vez 0,5 g de trans-1,4-dibromo-2-buteno (99 %, 2,3 mmol, 1,0 equiv.) y la solución clara se agitó a 20 °C durante la noche. De este modo, la solución se volvió turbia. El precipitado se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó al vacío a 50 °C. El compuesto **7** se obtuvo como un sólido de color verde (1,43 g, cuantitativo). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,99 (m, 4H), 2,62 (t, 4H), 2,84 (t, 4H), 5,14 (d, 4H), 6,10 (m, 2H), 7,16 (d, 4H), 7,77 (dd, 4H), 8,24 (dd, 4H), 8,53 (d, 4H); ESI-MS: m/z calculado para C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub><sup>2+</sup> = 450,63 para [M<sup>2+</sup>-2Br], encontrado: 225 (m/2).

#### Síntesis de la subestructura de la pieza final(8)

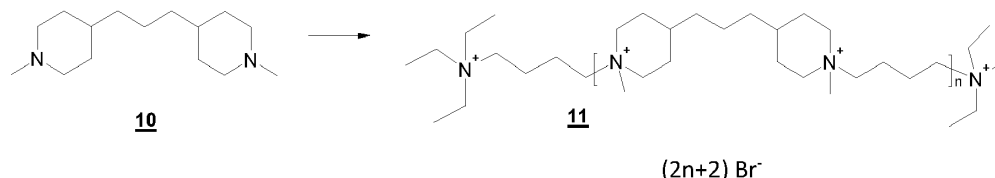
Un matraz de 100 ml equipado con un agitador magnético se cargó con 3,2 g de trans-1,4-dibromo-2-buteno (99 %, 15 mmol, 2,1 equiv.) en 40 ml de acetona (HPLC). A continuación, se añadió gota a gota 1 ml de trietilamina (0,72 g, 7,1 mmol, 1,0 equiv.) y la solución clara se agitó a 20 °C durante la noche. De este modo, la solución se volvió turbia. El precipitado se filtró, se lavó con 20 ml de acetona y se secó al vacío a 50 °C con un evaporador rotatorio. El compuesto **8** se obtuvo como un sólido blanco (2,0 g, 89 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,20 (t, 9H), 2,21 (q, 6H), 3,94 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 6,04 (m, 1H), 6,33 (m, 1H); ESI-MS: m/z calculado para C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub><sup>+</sup> = 235,19 para [M<sup>+</sup> - Br<sup>-</sup>], encontrado: 234, 236.

#### Síntesis del compuesto (9)

Se cargó un matraz con 600 mg de compuesto **7** (1 mmol, 1,0 equiv.) y 650 mg de compuesto **8** (2,1 mmol, 2,1 equiv.) en 25 ml de metanol (HPLC) y se agitó la mezcla durante 15 horas a temperatura de reflujo. Después, el disolvente se eliminó con un evaporador rotatorio y el residuo se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se desecharon y el residuo se liofilizó para dar el compuesto **9** como una espuma amarillenta (810 mg, 65 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,35 (t, 18H), 2,26 (m, 4H), 3,10 (m, 8H), 3,37 (q, 12H), 4,00 (d, 2H), 5,34 (d, 8H), 6,21 (m, 2H), 6,31 (q, 2H), 6,50 (m, 2H), 8,02 (t, 8H), 8,76 (t, 8H).

#### Ejemplo 4

##### Síntesis del compuesto policationico (**11**)

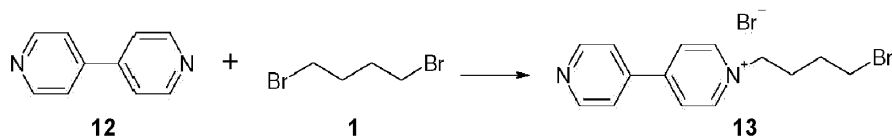


El material de partida **10** se sintetizó a partir de la 4,4'-trimetilen-dipiperidina disponible en el mercado de acuerdo con el protocolo descrito por A.P. Phillips en J. Amer. Chem. Soc., 1955, 76, 6396.

Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción se cargó con 1,0 g de compuesto **10** (4,2 mmol, 1,0 equiv.) en 40 ml de acetona (HPLC). A esta solución se añadieron sucesivamente 0,35 ml de trietilamina (0,26 g, 2,5 mmol, 0,6 equiv.) y 0,55 ml de dibromobutano (1,0 g, 4,6 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Se formó un precipitado blanco que se filtró rápidamente, se lavó con 50 ml de acetona (HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos. El compuesto **11** se obtuvo como un sólido de color beige (1,87 g, 71 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,25 (CH<sub>3</sub> (TEA)), 1,3-1,4 (br, 6H), 1,5-1,7 (br, 6H), 1,7-1,8 (br, 2H), 1,8-2,0 (br, 6H), 2,42 (CH<sub>2</sub> (TEA)), 3,02 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 3,2-3,3 (m, 4H), 3,3-3,5 (m, 8H); M<sub>w</sub> -59,000 g·mol<sup>-1</sup> de acuerdo con el procedimiento GPC.

#### Ejemplo de referencia 5

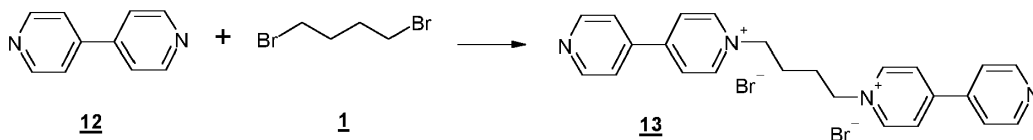
##### Síntesis del compuesto **13**



Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción se cargó con 1,0 g de 4,4'-bipiridina (6,4 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de acetona (grado HPLC). A esta solución se añadieron en una porción 0,77 ml de 1,4-dibromobutano (1,38 g, 6,4 mmol, 1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. De este modo se formó un precipitado que se filtró rápidamente, se lavó dos veces con 50 ml de acetona (grado HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos. El compuesto **13** se obtuvo como un sólido de color amarillo (1,87 g, 79 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 1,97 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 4,73 (t, 2H), 7,91 (dd, 2H), 8,42 (d, 2H), 8,76 (dd, 2H), 9,00 (d, 2H); ESI-MS: m/z calculado para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>2</sub><sup>+</sup> = 292,2 para [M<sup>+</sup> - Br<sup>-</sup>], encontrado: 291; 293.

#### Ejemplo comparativo 3

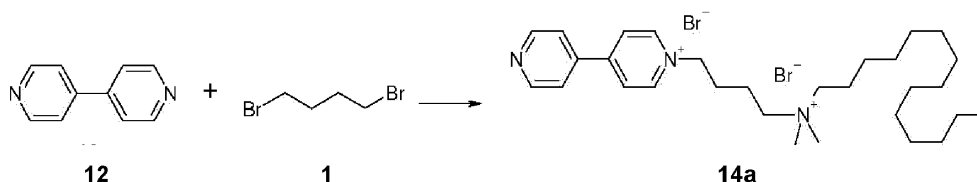
##### Síntesis del compuesto dimérico **13a**



Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción se cargó con 1,0 g de 4,4'-bipiridina (6,4 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de acetona (grado HPLC). A esta solución se añadieron sucesivamente 0,68 ml de 1,4-dibromobutano (1,23 g, 5,7 mmol, 0,89 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Se formó un precipitado amarillento que se filtró rápidamente, se lavó con 50 ml de acetona (grado HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos. El compuesto **13** se obtuvo como un sólido de color naranja (860 mg).

### Ejemplo 6.1

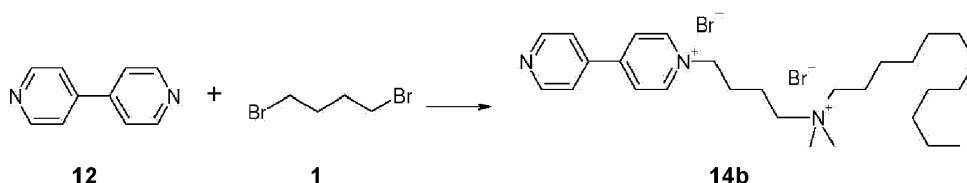
#### Síntesis del compuesto 14a



Un matraz de 100 ml equipado con condensador de reflujo, agitador magnético y tubo de adsorción se cargó con 1,0 g de 4,4'-bipiridina (6,4 mmol, 1,0 equiv.) en 30 ml de acetona (grado HPLC). A esta solución se añadieron sucesivamente 0,84 ml de 1,4-dibromobutano (1,52 g, 7,0 mmol, 1,1 equiv.) y 1,0 ml de N,N-dimetiltetradecilamina (0,8 g, 3,3 mmol, 0,52 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. De este modo se formó un precipitado amarillento que se filtró rápidamente, se lavó con 50 ml de acetona (grado HPLC) y se secó al vacío a 50 °C durante 30 minutos. El compuesto **14a** se obtuvo como un sólido de color naranja (2,46 g, 63 %). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 0,88 (t, 3H), 1,29-1,48 (m, 24H), 1,79 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 3,24 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,88 (t, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,46 (dd, 2H), 8,81 (m, 2H), 9,02 (d, 2H).

### Ejemplo 6.2

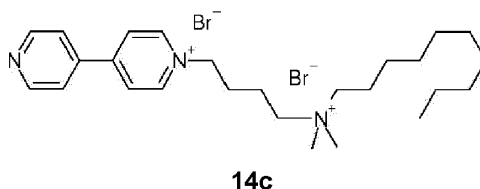
#### Síntesis del compuesto 14b



El compuesto **14b** se preparó de acuerdo con la síntesis de 14a utilizando 1,0 g de 4,4'-bipiridina (6,4 mmol, 1,0 equiv.), 0,84 ml de 1,4-dibromobutano (1,52 g, 7,0 mmol, 1,1 equiv.) y 0,85 ml de N,N-dimetildodecilamina (0,67 g, 3,15 mmol, 0,49 equiv.) en 30 ml de acetona (grado HPLC) y se obtuvo como un sólido de color naranja (1,83 g, 49 %). <sup>1</sup>H-RMN (D<sub>2</sub>O, 500 MHz): δ (en ppm) = 0,88 (t, 3H), 1,1-1,4 (m, 20H), 1,77 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 3,11 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 4,87 (t, 2H), 7,95 (m, 2H), 8,47 (dd, 2H), 8,81 (m, 2H), 9,02 (d, 2H); ESI-MS: m/z calculado para C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub><sup>2+</sup> = 425,7 para [M<sup>2+</sup>-2Br<sup>-</sup>], encontrado: 212 (m/2).

### Ejemplo 6.3

El compuesto 14c se preparó de forma análoga al ejemplo 6.2 pero utilizando N,N-dimetildecilamina en lugar de N,N-dimetildodecilamina



Las reacciones descritas anteriormente también se llevaron a cabo utilizando metanol:dimetilformamida 1:1 (v/v) como disolvente. En dichas condiciones, los productos se secaron por congelación para obtener los compuestos como aceites o espumas.

Se determinó la concentración inhibitoria mínima (MIC) de los compuestos de los ejemplos 1 a 5 y se indica en la tabla 1 siguiente. Se utilizaron las siguientes cepas y procedimientos de bacterias y hongos:

*Aspergillus brasiliensis* (2d) y (9d): La MIC se determinó de acuerdo con un procedimiento del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos: EUCAST E.DEF 9.1, julio de 2008, "Method for the determination

of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for conidia forming moulds" disponible en [www.eucast.org](http://www.eucast.org).

Candida albicans: La MIC se determina de acuerdo con el procedimiento descrito en el DOCUMENTO DEFINITIVO DE EUCAST EDef 7.2 "Method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts" disponible en [www.eucast.org](http://www.eucast.org).

Pseudomonas aeruginosa y Escherichia coli: La MIC se determina de acuerdo con la norma DIN EN ISO 20776-1: 2006.

Tabla 1:

Microorganismo	MIC (mg/l) del compuesto de									
	Ej. 1,2	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 4	Ref. Ej. 5	Ej. 6,2	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2	Ej. comp. 3	
A. bras. <sup>1)</sup> (2d)	6,3 12,5	- 1,6 6,3	12,5	3,1	3,1	6,3	1,6	1,56	200	
A. bras. <sup>1)</sup> (9d)	6,3 12,5	- 6,3	12,5 25,0	3,1 6,3	3,1 50	6,3	12,5	3,12	200 400	-
C. albicans <sup>2)</sup>	50	<3,1	<3,1	<3,1	1,56	<3,12	0,78	<3,12	200	
P. aeruginosa <sup>3)</sup>	6,3	6,3	25	12,5	12,5	12,5	3,1	3,12	>400	
E. coli <sup>4)</sup>	6,3	12,5	50	12,5	6,3	6,3	6,3	3,12	200	
<sup>1)</sup> (DSM 1988/ ATCC 16404) <sup>2)</sup> (DSM 1386/ ATCC 10231) <sup>3)</sup> (DSM 1128/ ATCC 9027) <sup>4)</sup> (DSM 1576/ ATCC 8739)										

10 Como puede verse, los compuestos de la invención son muy activos contra hongos y bacterias, incluso contra hongos tan problemáticos como el aspergillus brasiliensis y bacterias como la pseudomonas aeruginosa. Los compuestos de los ejemplos comparativos 1 y 2 tienen una actividad aceptable, pero son inadecuados para su uso práctico porque deterioran la barrera celular, véanse los valores de TEER más abajo, figuras 3 y 4.

15 La toxicidad de los compuestos de la invención se determinó de acuerdo con una prueba MTT convencional. Las células epiteliales corneales humanas (línea celular HCE-T) se cultivaron en un medio de cultivo celular Sasaki al 5 % que consiste en 250 ml de DMEM (Medio de Eagle modificado por Dulbecco), 250 ml de medio F12 de Ham, 27,17 ml de suero de ternera fetal, 543,4 µl de insulina 5 mg/ml, 1,086 ml de solución madre de EGF 5 µg/ml, 2,717 ml de DMSO y 5,43 ml de solución antibiótica/antimicótica. Las células se sembraron en una placa de cultivo celular de 96 pocillos (18 000 células/pocillo) y se cultivaron en una incubadora durante unas 24 horas (37°C, 5 % de CO<sub>2</sub>). Se retiró el medio y se aplicaron los compuestos de prueba disueltos en KRB (tampón Krebs Ringer). Se utilizaron 100 µl de KRB como control positivo, mientras que una solución de Tritón X al 0,5 % se utilizó como control negativo.

20 Tras la incubación durante 10 min. bajo la protección de la luz, se retiraron los compuestos de prueba y se enjuagaron las placas una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS sin Mg y Ca) por pocillo. Tras eliminar el PBS, se añadieron 100 µl de reactivo MTT (0,05 %) en cada pocillo y se incubaron durante 3 horas a 37 °C bajo protección lumínica. A continuación, se retiró el reactivo y se sustituyó por 100 µl de solución de lisis. El colorante azul oscuro se disolvió de las células por agitación. Después de 30 minutos, la placa se evaluó mediante espectroscopia UV a 570 nm.

Los resultados se recogen en la tabla 2:

Tabla 2:

Compuesto <sup>1)</sup>	Viabilidad <sup>2)</sup> ( % )
Ej. 1.2	86,8 ± 7,6
Ej. 2	93,6 ± 11,1
Ej. 3	90,3 ± 7,0
Ej. 4	82,3 ± 9,1
Ej. de ref. 5	83,8 ± 12,6



Compuesto <sup>1)</sup>	Viabilidad <sup>2)</sup> ( %)
Ej. 6.2	74,9 ± 12,0
Ej. comp. 1	83,0 ± 6,1
Ej. comp. 2	87,0 ± 13,0
<sup>1)</sup> compuesto utilizado en una concentración del 0,01 %. <sup>2)</sup> Viabilidad de las células epiteliales de la córnea humana medida tras el tratamiento con el compuesto de prueba durante 10 minutos en referencia a KRB (tampón Krebs-Ringer, 100 % de viabilidad) y Tritón X (0 % de viabilidad).	

La tabla muestra que los compuestos de la invención presentan bajos niveles de toxicidad y, por tanto, son altamente compatibles.

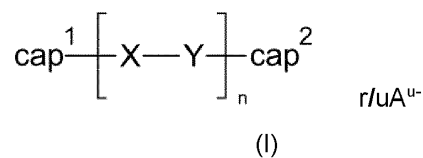
#### Valores TEER (TEER: resistencia eléctrica transepitelial)

- 5 La TEER es un procedimiento para determinar la resistencia de la barrera de las células epiteliales. Mediante la determinación de la resistencia de la barrera se puede evaluar el efecto de una sustancia de ensayo sobre las células epiteliales. Los valores de la TEER se determinaron de la siguiente manera:

La prueba se realizó con la línea celular MDCK-1 utilizando un inserto de cultivo celular ThinCert™ en un formato de 24 pocillos (Greiner Bio-one International GmbH) con 100.000 células cargadas en cada pocillo. Bajo el ThinCert™  
10 1,5 ml y sobre el ThinCert™ 0,6 ml se administró medio de cultivo celular (medio MDCK-1 que contenía 500 ml de MEM, 10 % de suero fetal de ternera, 2mM de L-glutamina y 1 % de antibiótico). Las células se sembraron el día 1 y se incubaron a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Los días 3 y 4 se cambió el medio de cultivo celular. El día 5 se determinaron los valores de TEER con un electrodo STX y un dispositivo de medición Evom. Se determinaron los valores iniciales de la TEER (tiempo 0). A continuación, se retiró el medio de cultivo celular del ThinCerts™ y se sustituyó por KRB  
15 precalentado de pH 7,4 (6,8 g de NaCl, 0,4 g de KCl, 0,14 g de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x H<sub>2</sub>O, 2,1 g de NaHCO<sub>3</sub>, 3,575 g de HEPES, 1,1 de D-glucosa monohidratada, 0,2 g de MgSO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O, 0,26 g de CaCl<sub>2</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, aqua bidest. ad 1000 ml). Después de 30 minutos se determinaron de nuevo los valores de TEER. Posteriormente, se colocaron las sustancias de ensayo disueltas en KRB (0,01 % y 0,1 %) en la cara superior de los ThinCerts™. A continuación se determinaron los valores de TEER a intervalos durante 4 horas (5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min, 60 min, 1 h 30 min, 2 h, 2 h 30 min, 3 h,  
20 3 h 30 min, 4 h). Se utilizaron como control los ThinCerts™ en los que sólo se añadió KRB a las capas celulares. Los compuestos se probaron en una concentración del 0,01 %. Los resultados de los compuestos de los ejemplos 1.2, 2, 3, 4, 6.2, 6.3 y los ejemplos comparativos 1, 2 y 5 se muestran en las figuras 1 a 7. Como puede verse, los valores de TEER de los compuestos de la invención disminuyen sólo en una pequeña medida, en particular durante los primeros 90 minutos. Esto significa que los compuestos de la invención no deterioran esencialmente la barrera celular, de modo  
25 que las células permanecen intactas y no se reduce su permeabilidad a las impurezas, etc. Esta es una contribución esencial a la seguridad de los compuestos.

REIVINDICACIONES

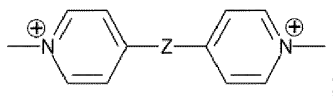
1. Compuestos catiónicos de fórmula (I)



en los que

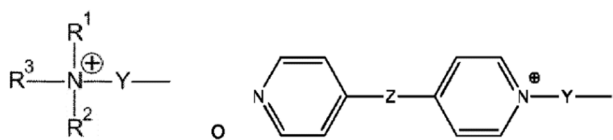
5 a)

X es

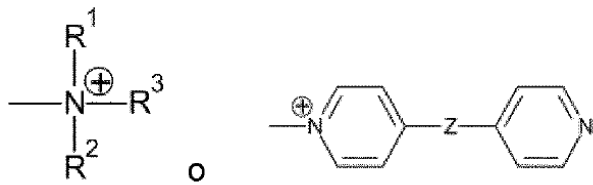


Y es alquenileno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>;  
Z es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
cap<sup>1</sup> es

10



cap<sup>2</sup> es

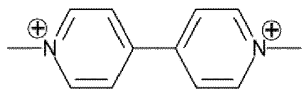


15

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y los otros dos son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y n es de 1 a 250;

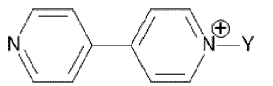
b)

X es

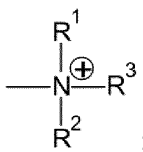


20

Y es alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es

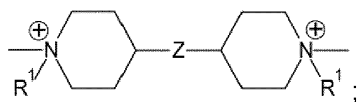


R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>; y  
n es de 0 a 2;

c)

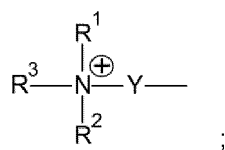
5

X es

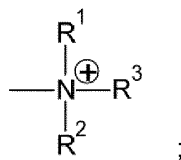


Y es alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
Z es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> diferente de Y;  
cap<sup>1</sup> es

10



cap<sup>2</sup> es

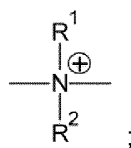


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
n es de 5 a 200, preferentemente de 30 a 150;

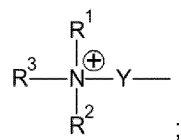
15

d)

X es

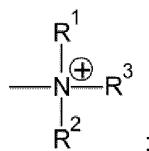


Y es alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
cap<sup>1</sup> es



20

cap<sup>2</sup> es



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>; y  
n es de 100 a 400;

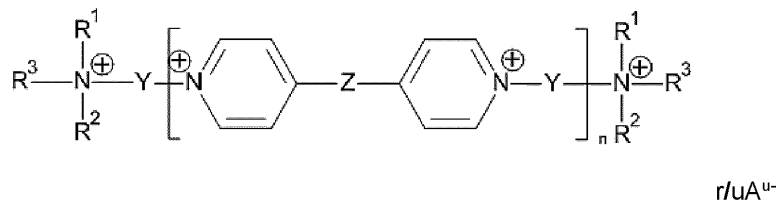
25

A es un anión;

u es la valencia del anión; y

r es el número de cargas positivas en el compuesto.

2. Un compuesto catiónico de la reivindicación 1, correspondiente a los compuestos del grupo (a) que tienen la fórmula (Ia):

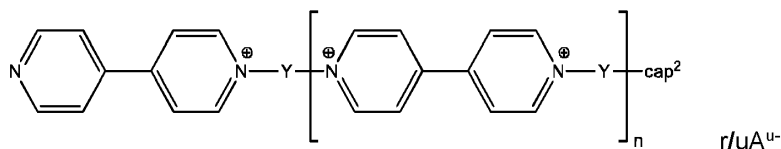


5 donde n, r, u, A, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto catiónico de la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo o etilo, Y es alquileo C<sub>4</sub>, Z es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, y n es de 2 a 15.

4. Un compuesto catiónico de la reivindicación 2 o 3, en el que n es 2.

10 5. Un compuesto catiónico de la reivindicación 1 correspondiente a los compuestos del grupo (b) que tienen la fórmula (Ib):

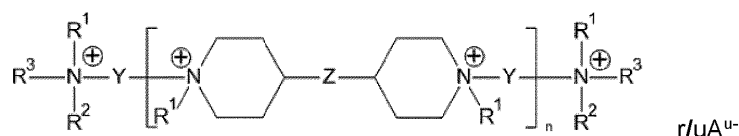


donde n, r, u, A, Y y cap<sup>2</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

6. Un compuesto catiónico de la reivindicación 5, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>10</sub>-C<sub>16</sub> e Y es alquileo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>.

15 7. Un compuesto catiónico de la reivindicación 6, en el que n es 0.

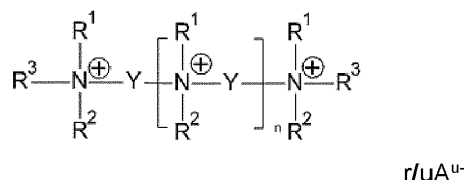
8. Un compuesto catiónico de la reivindicación 1 correspondiente a los compuestos del grupo (c) que tienen la fórmula (Ic):



donde n, r, u, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

20 9. Un compuesto catiónico de la reivindicación 8, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son metilo, Z es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, Y es alquileo C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> y n es de 10 a 30.

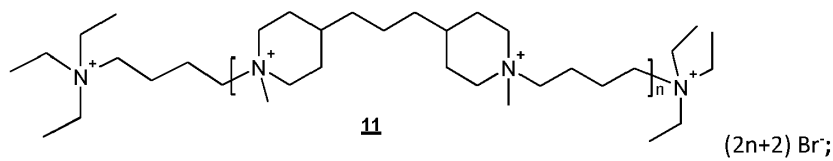
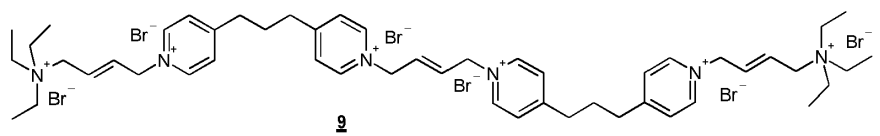
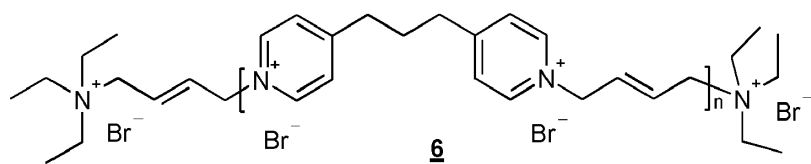
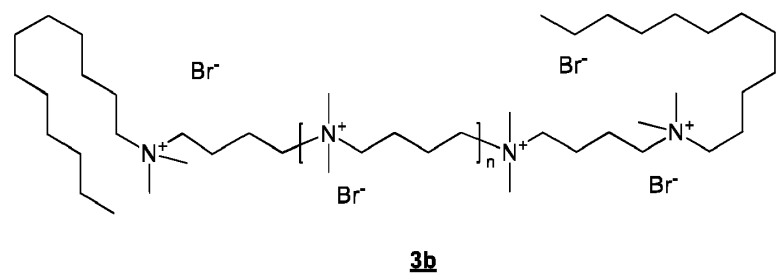
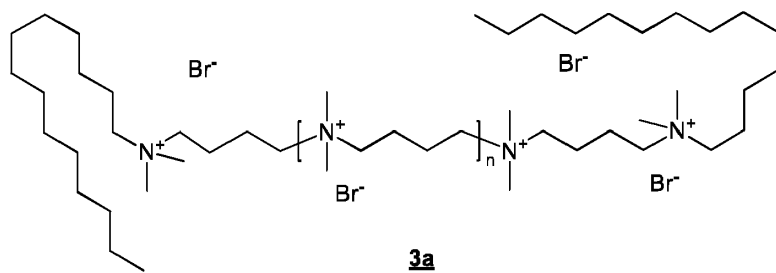
10. Un compuesto catiónico de la reivindicación 1, correspondiente a los compuestos del grupo (d) que tienen la fórmula (Id):



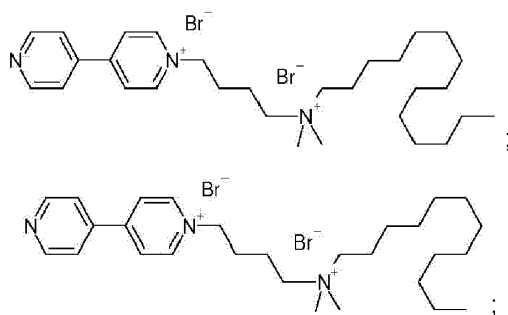
25 donde n, r, u, A, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definen en la reivindicación 1.

11. Un compuesto catiónico de la reivindicación 10, en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son metilo, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>, e Y es alquileo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.

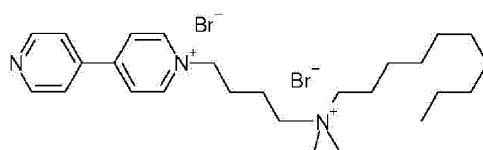
12. Los compuestos catiónicos de la reivindicación 1 seleccionados entre



5



y



10 13. Una composición que comprende un compuesto catiónico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

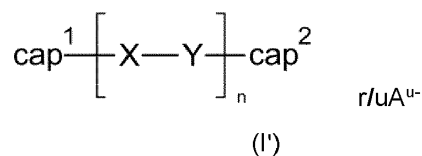
14. Una composición de la reivindicación 13 en forma de formulación desinfectante para dispositivos médicos o en forma de formulación conservante para fármacos líquidos, semisólidos o sólidos, formulaciones oftálmicas o cosméticos.

15. Una composición de la reivindicación 13 en forma de una composición oftálmica.

5 16. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15 que comprende de 0,0001 a 1,0 % en p/v del compuesto catiónico.

17. Una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16 que comprende un desinfectante o conservante adicional.

18. El uso de un compuesto catiónico de fórmula (I') como desinfectante o conservante

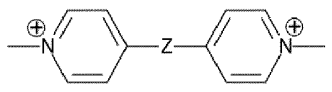


10

en el que

a)

X es

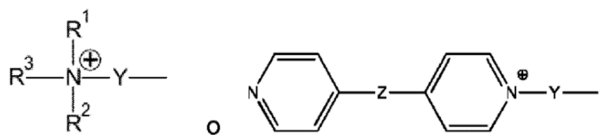


15

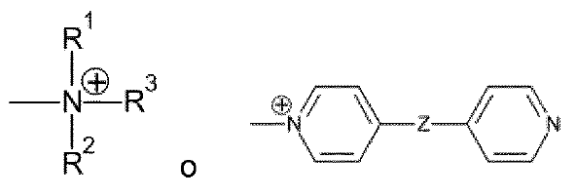
Y es alquenileno C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>;

Z es alquilenno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



cap<sup>2</sup> es



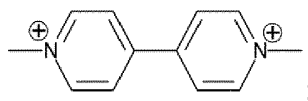
20

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub> y los otros dos son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y n es de 1 a 250;

b)

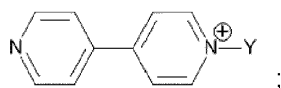
25

X es

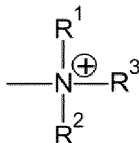


Y es alquilenno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;

cap<sup>1</sup> es



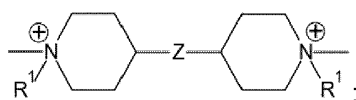
cap<sup>2</sup> es



- 5 o un átomo de halógeno;  
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>8</sub>-C<sub>18</sub>; y  
n es de 0 a 2;

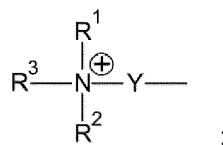
c)

X es



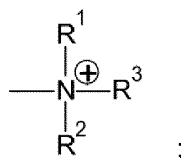
10

Y es alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
Z es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> diferente de Y;  
cap<sup>1</sup> es



15

cap<sup>2</sup> es

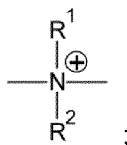


R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y  
n es de 5 a 200, preferentemente de 30 a 150;

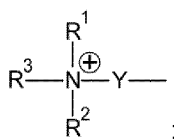
d)

20

X es

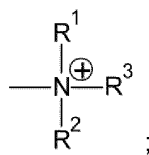


Y es alquileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>;  
cap<sup>1</sup> es



25

cap<sup>2</sup> es



R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>12</sub>-C<sub>16</sub>; y  
n es de 100 a 400;

5 A es un anión;

u es la valencia del anión; y  
r es el número de cargas positivas en el compuesto.

19. El uso de un compuesto catiónico de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12 o de una composición de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17 como desinfectante o conservante.

10



Fig. 1

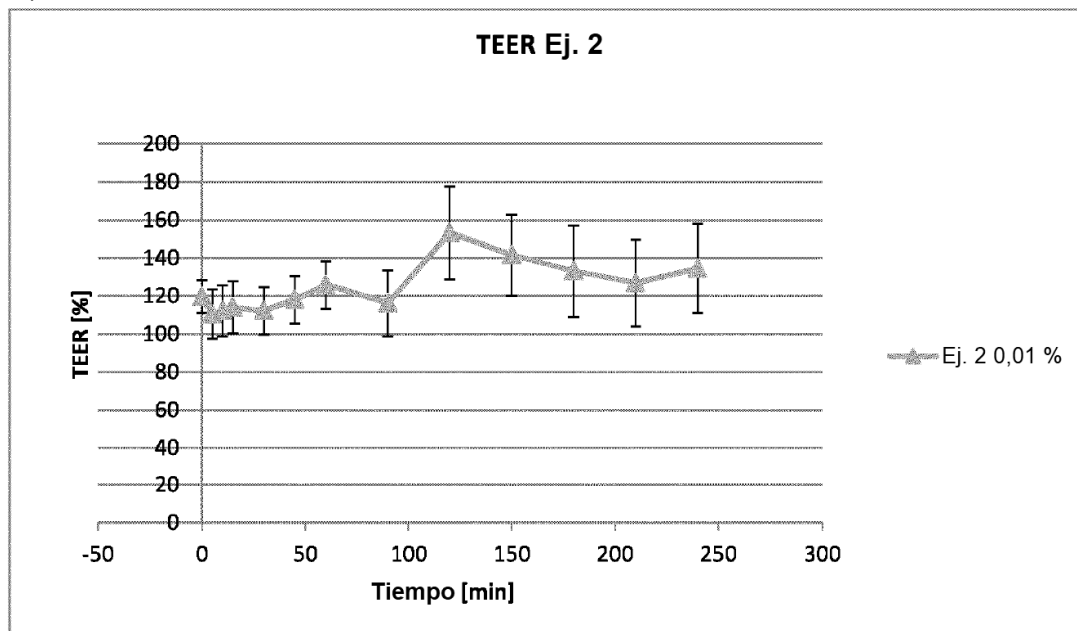


Fig. 2

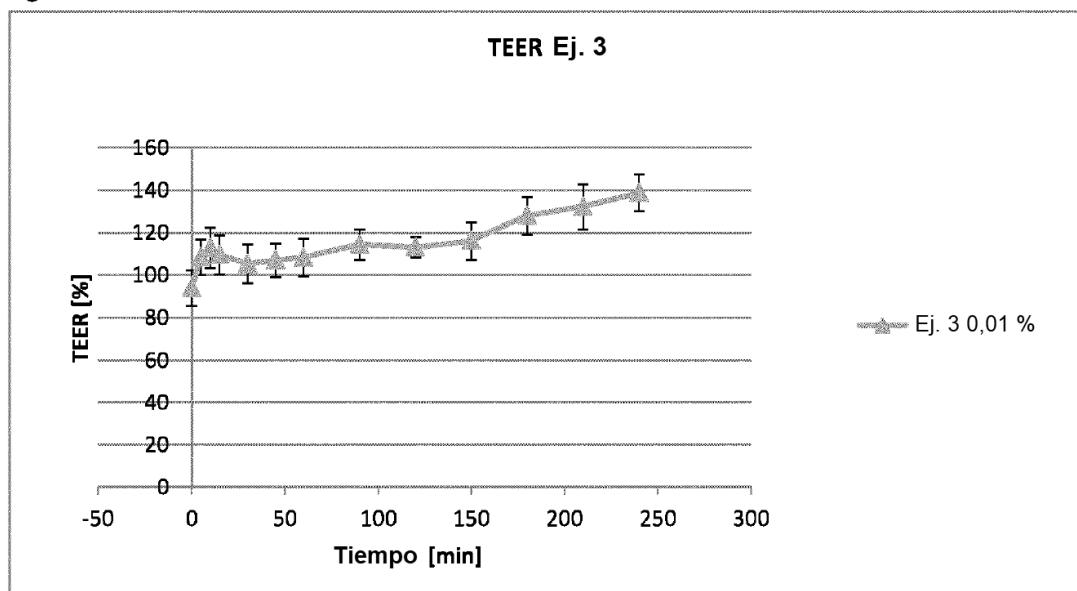


Fig. 3

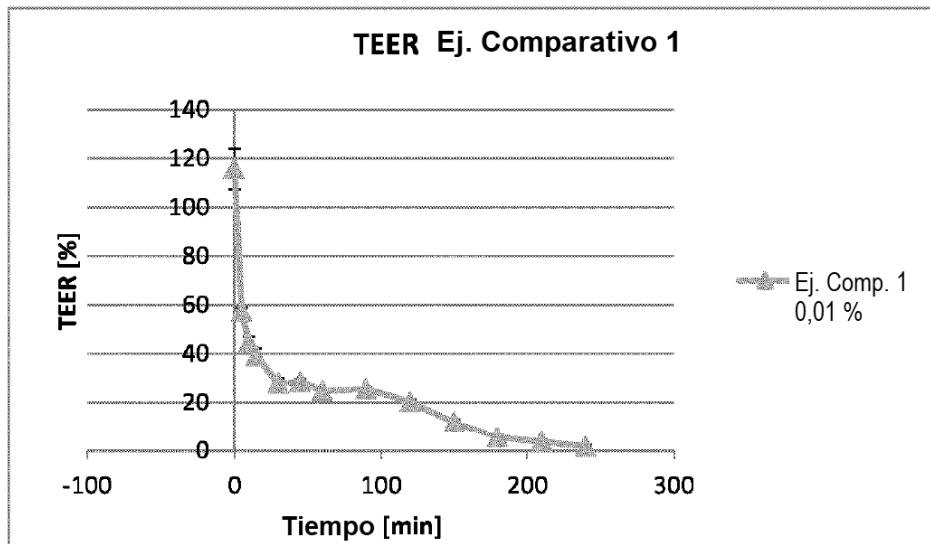


Fig. 4

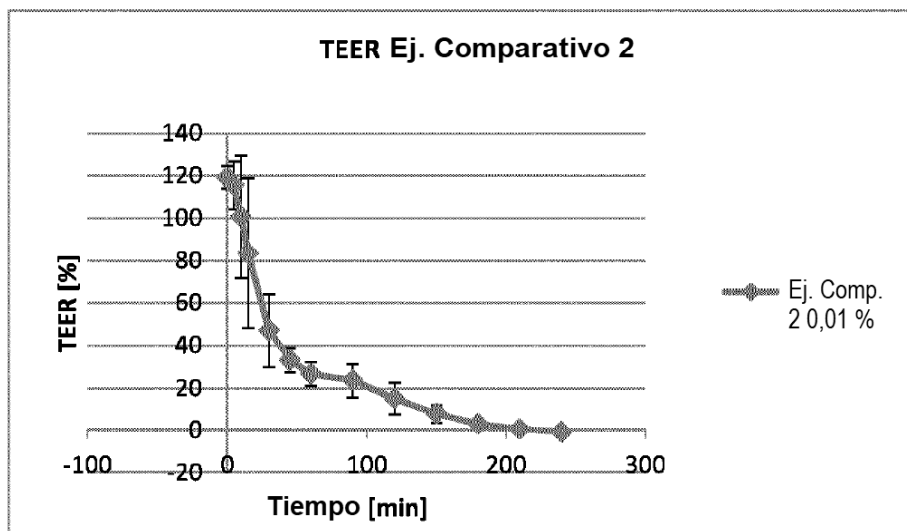


Fig. 5

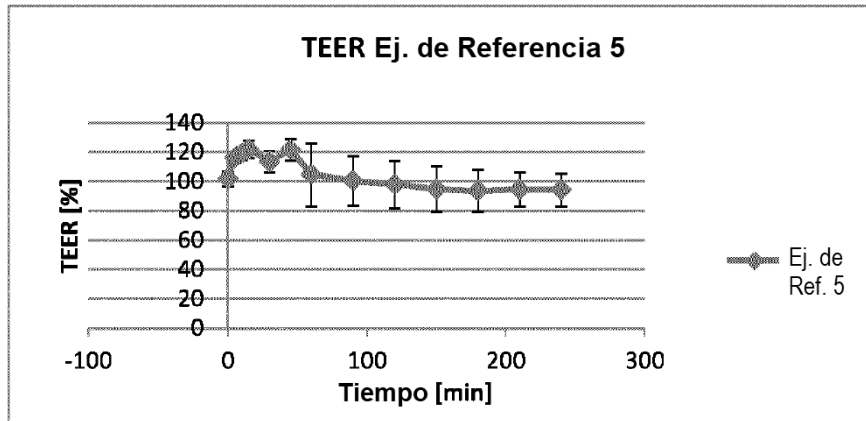


Fig. 6

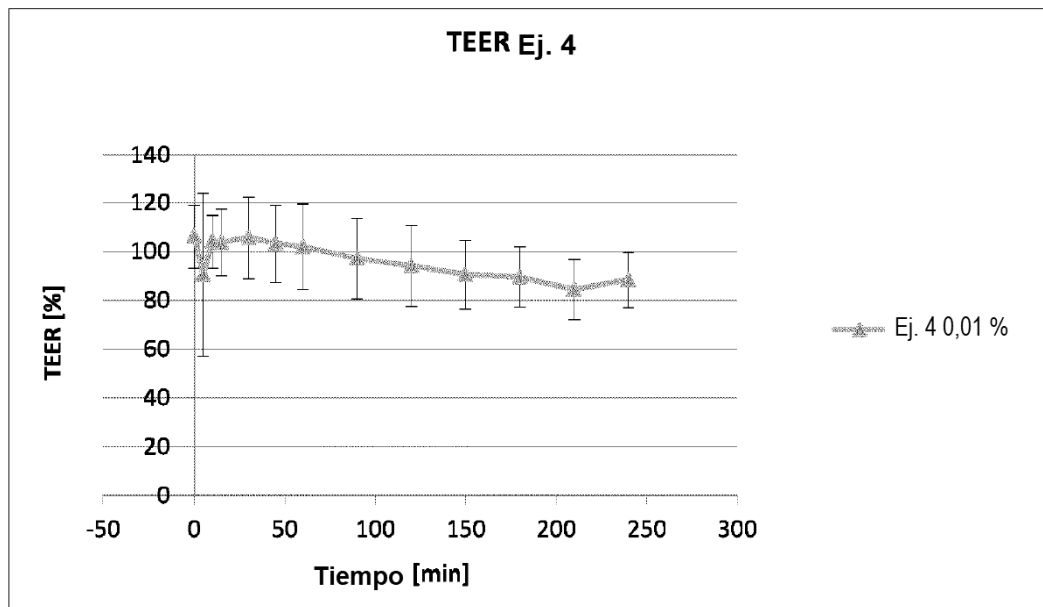


Fig 7

