

296708



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETHERES DIFENILICOS SUBSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G. residente en BASEL (Suiza).

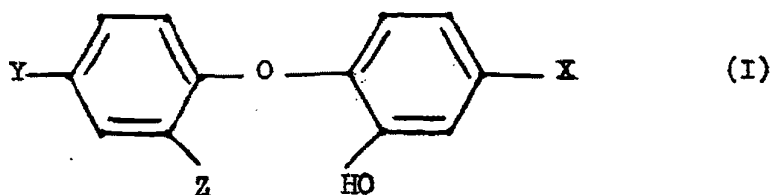
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de nuevos 6teres difen6licos substituidos, dotados de valiosas propiedades biol3gicas.

Los 6teres o-hidroxi-difen6licos halogen-substituidos (o-fenoxi-fenoles), correspondientes a la f3rmula general I



296708



donde

X e Y significan, independientemente uno de otro, cloro o bromo y

Z significa hidrógeno, cloro o bromo,

5. no se conocían antes. Según ahora se ha descubierto, estos compuestos poseen propiedades antimicrobianas de sorprendente intensidad y amplitud, y al mismo tiempo su toxicidad es relativamente pequeña. A causa de estas propiedades, así como de su estabilidad, amplia ausencia de colorido y carencia de acción excitante sobre la piel y las mucosas, pueden utilizarse como materias activas antimicrobianas en los más diversos campos de aplicación, por ejemplo para proteger materiales y objetos orgánicos frente a los microorganismos y sobre todo del ataque de las bacterias, y asimismo como aditivos desinfectantes para los jabones y los detergentes, o para pomadas cutáneas y otros agentes cosméticos. Sumamente valiosa es su utilidad como materias activas para la curación de estados de enfermedad de la piel, del sistema intestinal y de las vías urinarias de los animales de sangre caliente, resultantes de su extraordinaria actividad frente a los hongos patógenos y las bacterias patógenas que se mencionan más adelante, de la manera ampliamente inalterada y efectiva con que se segregan del cuerpo y de su toxicidad relativamente escasa.
- 10.
- 15.
- 20.

296708



1964

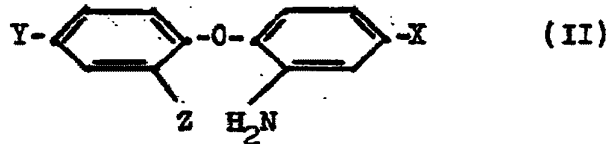
- Los compuestos de la fórmula general I manifiestan excelente acción inhibitoria del desarrollo, por ejemplo, respecto a las siguientes bacterias grampositivas y gramnegativas y hongos patógenos: *Staphylococcus aureus* Smith,
5. *Staphylococcus lactis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus subtilis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium welchii*, *Clostridium tetani*, *Klebsiella pneumoniae*, *Alcaligenes faecalis*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi A* y *B*, *Salmonella thyphi murium*,
10. *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Brucella abortus*, *Proteus mirabilis*, *Achromobacter Specc.*, *Serratia marcescens*, *Pasteurella pseudotuberculosis*; *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* var. *sabourandi*, *Trichophyton schonleini*,
15. *Trichophyton quinckeanum*, *Microsporon canis*, *Microsporon gypseum*, *Blastomyces dermatidis*, *Sporotrichum schenckii* y *Epidermophyton floccosum*.

- Los compuestos de la fórmula general I pueden servir, por ejemplo como materias activas de agentes para la
20. desinfección de las manos, agentes para el cuidado de la piel, pomadas para las heridas, pomadas para los ojos y otros agentes de uso externo, y asimismo como materias activas de agentes para uso interno. De estos últimos cabe mencionar, a título de ejemplo, las pastillas para chupar destinadas a la
25. desinfección de la boca y de la garganta, así como las pastillas y grageas para la desinfección del sistema intestinal y de las vías urinarias.

- Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I, se transforma un éter o-amino-difenílico sustituido, de la fórmula general II,
- 30.



296708



5.

donde

X, Y y Z tienen el significado expuesto antes,

10.

en una sal de diazonio, de preferencia el sulfato, y se hierve éste con agua y con un ácido acuoso, en particular el ácido sulfúrico. La diazotación y la ebullición pueden realizarse de manera ya de sí conocida. Como sal de diazonio se emplea, por ejemplo, el sulfato preparado por medio de ácido nitrosulfúrico, o por medio de nitrito sódico en ácido sulfúrico, y la ebullición se efectúa en ácido sulfúrico al 50-80% aproximadamente, a su temperatura de ebullición y en presencia de un disolvente orgánico inerte de punto de ebullición elevado, como por ejemplo el o-diclorobenceno, que capta el producto de la reacción.

15.

20.

25.

Los materiales de partida de la fórmula general II se obtienen, por ejemplo, como el conocido éter 2-amino-4,4'-dicloro-difenílico, a partir de los correspondientes éteres 2-nitro-difenílicos halogen-substituidos, por reducción, por ejemplo mediante cloruro estannoso y ácido clorhídrico, polvo de zinc y ácido acético o hierro y ácido clorhídrico, o bien por hidrogenación catalítica, los éteres 2-nitro-difenílicos substituidos que se requieren son en par-

296708



te conocidos y pueden prepararse fácilmente mediante reacción de 2,4-dihalogen-1-nitro-bencenos con sales alcalinas de 4-halogen- o 2,4-dihalogen-fenoles.

5. El ejemplo que sigue explica el invento con más detalle. Las temperaturas están expresadas en grados centígrados.

E J E M P L O .

10. Se disuelven en 1560 g de ácido sulfúrico, concentrado 200 g de ácido nitrosilsulfúrico al 100%, y con buena agitación y a 40-45°, se incorporan en el curso de unas 2 horas 301 g de éster 2-amino-4,4'-dicloro-difenílico. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas todavía y luego, mientras se refrigera con agua helada, se hacen afluir
15. 450 cc de agua, con lo que la temperatura sube hasta 70°. Después de añadir 800 cc de o-diclorobenceno, se calienta la mezcla hasta ebullición en un baño de aceite a 200° (temperatura final interna, 165°) hasta que no se percibe ya compuesto diazoico. Luego se separa todavía en caliente la capa superior, se mezcla con 1000 cc de agua y 125 cc de lejía
20. sódica al 30% y se destila con vapor de agua el o-diclorobenceno. El residuo acuoso de esta destilación con vapor de agua contiene el éster 2-hidroxi-4,4'-diclorodifenílico disuelto en forma de sal sódica y, en forma de precipitado, el
20. 3,6-dicloro-dibenzofurano que se ha originado al mismo tiempo como producto secundario. Después del enfriamiento, se separa por filtración este precipitado y se le lava. Los filtrados se vierten en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado que se origina después de la solidificación
30. es separado por filtración, lavado hasta neutralidad y seca-



296708

do. El éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico bruto que se obtiene se destila en vacío para purificarlo y el destilado se recristaliza a partir de éter de petróleo.

5. Punto de ebullición: 201-206^o/12-13 Torr; punto de fusión, 78-79^o (cristales blancos).

Si en lugar de 381 g de éter 2-amino-4,4'-dicloro-difenílico se emplean cantidades equimolares de

- a') éter 2-amino-4,2',4'-tricloro-difenílico,
- 10. b') éter 2-amino-4-cloro-4'-bromo-difenílico,
- c') éter 2-amino-4-bromo-4'-cloro-difenílico,
- d') éter 2-amino-4,4'-dibromo-difenílico o
- e') éter 2-amino-4,2',4'-tribromo-difenílico

15. y se procede en lo demás como se acaba de indicar en el ejemplo, se obtienen los siguientes éteres difenílicos sustituidos:

- a) éter 2-hidroxi-4,2',4'-tricloro-difenílico, de punto de fusión 60-61^o,
- b) éter 2-hidroxi-4-cloro-4'-bromo-difenílico, de punto de fusión 79-80^o,
- 20. c) éter 2-hidroxi-4-bromo-4'-cloro-difenílico, de punto de ebullición 214-215^o/13 Torr,
- d) éter 2-hidroxi-4,4'-dibromodifenílico, de punto de fusión 53-54^o o, respectivamente,
- 25. e) éter 2-hidroxi-4,2'-4'-tribromo-difenílico de punto de ebullición 170-173^o /0,06 Torr.



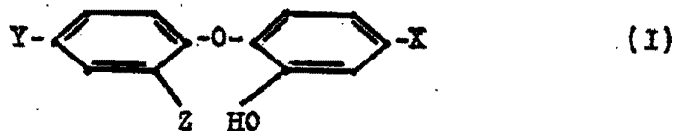
296708

NOTA

Descrito el objeto de la presente invención se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 2250/63 del 22 de Febrero de 1.963.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos éteres difenílicos sustituidos, caracterizado por prepararse compuestos de la fórmula general I

10.



15.

donde

X e Y significan, independientemente uno de otro, cloro o bromo y,

20. Z significa hidrógeno, cloro o bromo, transformando, de manera ya de sí conocida, un éter o-amino-difenílico sustituido, de la fórmula general II



25.



296708

donde

X, Y y Z tienen el significado expuesto antes,
en una sal de diazonio e hirviendo ésta.

5. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos
éteres difenílicos substituídos.

Según se describe y reivindica en la presente
memoria descriptiva que consta de ocho páginas, foliadas
y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 21 de febrero de 1964.

10.

J.R. GEIGY A.G.

p. a.

JAIME ISERN

p. p.