



3 0 9 3 1 8

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

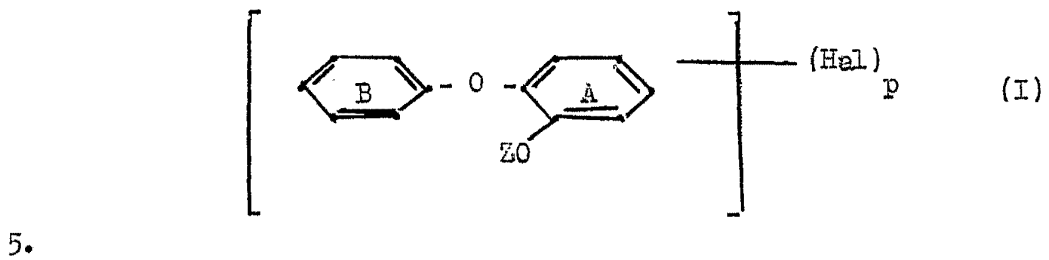
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ÉSTERES O-FENOXI-FENÍLICOS SUSTITUIDOS", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

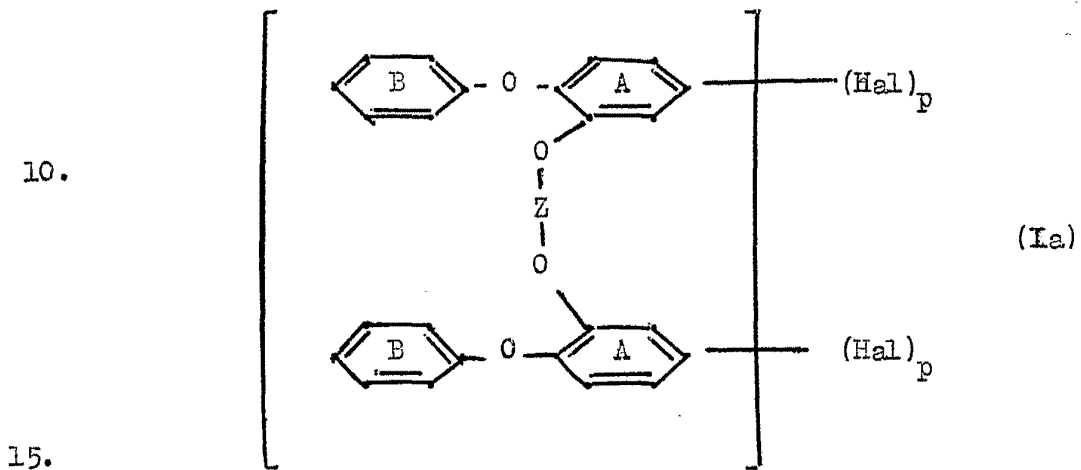
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos ésteres fenílicos sustituidos con propiedades valiosas biológicamente.

Se ha hallado en forma sorprendente, que los  
5. ésteres o-fenoxi-fenílicos que corresponden a la fórmula general I



o compuestos de la fórmula general Ia



en las que

20. Z significa un radical acilo orgánico, en especial un radical alcanilo sustituido eventualmente mediante halógenos, un radical alquenoilo, benzoilo, alquilbenzoilo, alquilcarbamilo, alcoxicarbonilo o un radical alquilsulfonilo eventualmente sustituido mediante halógenos,
25. Z' significa el radical acilo del ácido carbónico o de un ácido dicarboxílico,



3 093 18

Hal significa cada una un halógeno igual o diferente,

p significa un número entero positivo de 1-5, en donde los anillos bencénicos, en especial el anillo B, todavía puede contener grupos alquilo inferiores, eventualmente halogenados, grupos alcoxi inferiores, el grupo alilo, ciano o acetilo, poseen propiedades antimicrobicas características y a la vez son solamente un poco tóxicos,

5. Los compuestos de la fórmula general I, preparables de acuerdo con la invención muestran una acción excelente inhibidora al crecimiento en diferentes recetas de ensayo, como la prueba de incorporación descrita de K. Bühlmann, W.A. Vischer y H. Bruhin, Zbl. Bakt. Sección I, tipos, 180, 327 - 334 (1960) (ensayo de crecimiento de bacterias no bien mohos sobre substratos nutritivos, en los que se hallan incorporadas concentraciones diferentes de las materias activas) y la prueba de difusión descrita de H. Bruhin y K. Bühlmann, Path. Micro-biol. 26, 108-123 (1965) (medición de la amplitud de las zonas inhibidas) frente a las bacterias grampositivas y gramnegativas, así como mohos patógenos, como por ejemplo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Candida albicans*, *Sporotrichum schenckii* y *Trichophyton mentagrophytes*.
10. En los compuestos de la fórmula general I pueden entrar en consideración, como halógenos, fluor, bromo, yodo y en especial cloro. Como grupos alquilo y alcoxi inferiores en los anillos bencénicos, pueden entrar en con-
- 15.
- 20.
- 25.

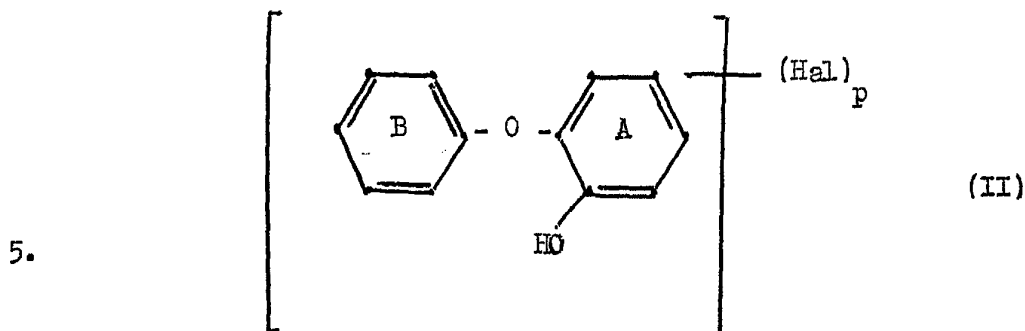


- sideración, de preferencia el grupo metilo o bien el grupo metoxi, como grupos alquilo inferiores halogenados, en especial el grupo trifluormetilo. Es por ejemplo un radical alcanilo con 1-18 átomos de carbono, como el radical acetilo, propionilo, hexanoilo, dodecanoilo u octadecanoilo,
5. un radical alquenoilo con 3-18 átomos de carbono, como el radical acrililo, crotonilo, omega-undecenoilo u oleilo, un radical benzoilo, un radical alquilbenzoilo con uno o varios grupos alquilo de 1-3 átomos de carbono, como el
10. radical p-toluoilo, un radical alquilcarbamoilo o dialquilcarbamoilo, cuyos radicales alquilo muestran de 1-3 átomos de carbono, como el radical metilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo o di-n-propil-carbamoilo, un radical alcóxicarbonilo con 2-19 átomos de carbono, como el radical etoxicarbonilo o deciloxicarbonilo, un radical alquilsulfonilo con 1-4 átomos de carbono, como el radical metilsulfonilo o butilsulfonilo, un radical cloroalquilsulfonilo o bromoalquilsulfonilo con 1-4 átomos de carbono, como el radical clorometilsulfonilo, un radical cloroalcanoilo o bromoalcanoilo con 2-5 átomos de carbono, como el radical cloroacetilo.
- 15.
- 20.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se hace reaccionar en forma de por sí conocida, un o-fenoxi-fenol sustituido de la fórmula general II,



3 0 9 3 1 8



en la que

10. Hal, p y los anillos bencénicos A y B tienen la significación indicada bajo la fórmula general I,

con un derivado capaz de reacción de un compuesto de la fórmula general III,

15.  $Z - OH$  (III)

en la que

20. Z significa un radical alcenoilo eventualmente sustituido mediante halógenos, Un radical alquenoilo, benzoilo, alquilbenzoilo, alquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo o un radical alquilsulfonilo eventualmente sustituido mediante halógenos.

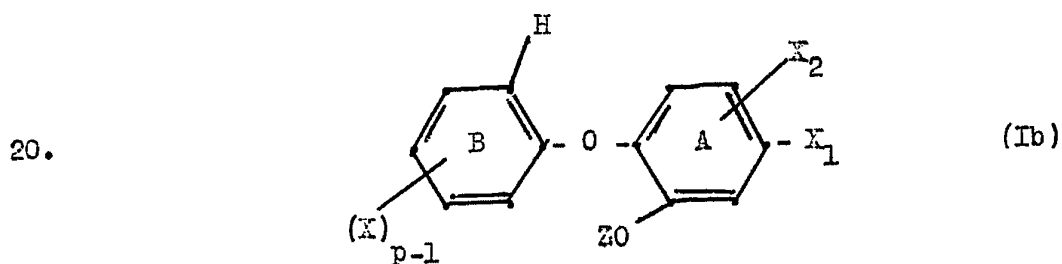
25. Por ejemplo se hace reaccionar un haluro de ácido o anhídrido de ácido con un compuesto de la fórmula general II, en caso necesario en presencia de un agente ligador de ácido, o con una sal, en especial una sal alcalina, en presencia o ausencia de un disolvente o diluyente inerte.



- Como otros compuestos que introducen el radical Z, se pueden utilizar, de preferencia en disolventes orgánicos, por ejemplo ácidos libres en presencia de agentes de condensación fijadores de agua, así como por ejemplo compuestos que reaccionan bajo adición, como cetenas, isocianatos e isotiocianatos, por ejemplo cetena, metilisocianato o bien metilisotiocianato.

- Para la preparación de los compuestos de la fórmula general Ia se hace reaccionar en forma totalmente análoga a la precedente, un compuesto que introduce el radical Z' definido bajo la fórmula general Ia con la dosis molecular doble de un o-fenoxi-fenol de la fórmula general II

- Una actividad especialmente buena frente a los microorganismos la muestran un grupo de ésteres o-fenoxifenílicos halógeno-sustituídos, que corresponden a la fórmula Ib:



En esta fórmula

25.  $X_1$  significa hidrógeno o halógeno,  
 $X_2$  significa hidrógeno o, si  $X_1$  es hidrógeno o

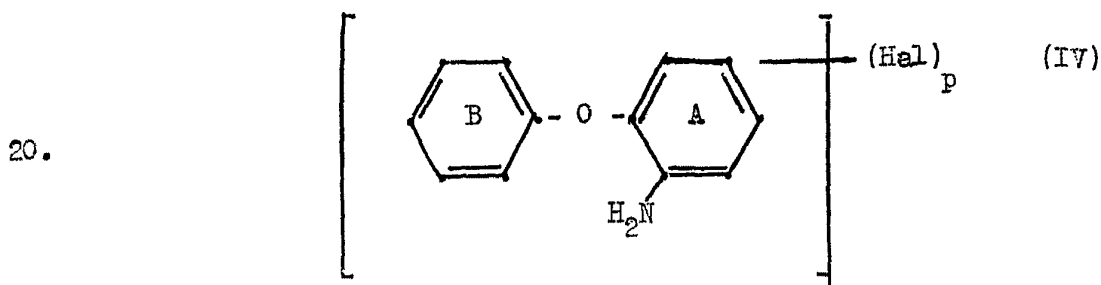


3 093 1 8

5. cloro, asimismo cloro,  
X significa halógeno y  
p significa un número entero positivo de 1-5,  
y para el caso que  $X_1$  y  $X_2$  sean cada una  
hidrógeno, 3-5,
- mientras que Z tiene la significación indicada bajo la  
fórmula general I;

10. El número total de átomos de halógeno en la molécula as-  
ciende a 5 a lo sumo, y los anillos bencénicos, en espe-  
cial el anillo B, todavía puede contener grupos alquilo  
inferiores, eventualmente halogenados, grupos alcoxi infe-  
riores, el grupo ciano o acetilo.

15. Para la preparación de los materiales de partida  
requeridos en el procedimiento citado precedentemente se  
dispone de distintos procedimientos. Por ejemplo, un éter  
o-amino-difenílico sustituidos de la fórmula general IV,



25. en la que  
Hal, p, A y B tienen la significación indicada  
bajo la fórmula general I,



3 0 9 3 1 8

- se transforma en una sal de diazonio, en especial el sulfato y este se hierve en una forma de por sí conocida, junto con ácido sulfúrico conteniendo agua. Los ésteres o-amino-difenílicos son, por su parte, fácilmente preparables mediante reducción o hidrogenación de los éteres o-nitro-difenílicos correspondientes.
- 5.
- Otra posibilidad para la preparación de los compuestos de la fórmula general II consiste en que un éter o-alcoxi-difenílico sustituto correspondiente, en especial el éter o-metoxi-difenílico, se desalquila mediante tratamiento con cloruro de aluminio en benceno hirviendo o mediante calentamiento con ácido bromhídrico o mezclas de ácido bromhídrico y ácido acético. Los éteres o-alcoxi-difenílicos requeridos se obtienen, por su parte, al hacer reaccionar en primer lugar sales alcalinas de guayacoles sustituidos apropiados u otros o-alcoxi-fenoles con 2-halógeno-1-nitro-bencenos o 4-halógeno-1-nitro-bencenos, que pueden contener otros sustituyentes compatibles con la definición de la fórmula general I, para llegar a éteres 2-alcoxi-2'-nitro-difenílicos o 2-alcoxi-4'-nitro-difenílicos sustituidos y estos se transforman en forma usual, mediante reducción, en los compuestos amino correspondientes. Por último se reemplaza el grupo amino según Sandmeyer mediante halógeno o el grupo ciano, o se transforma los compuestos amino en sus sulfatos de diazonio y se trata por último con etanol, en presencia de polvo de cobre a temperatura ambiente o bajo calentamiento, con lo que se sitúa un átomo de hidrógeno en la posición del grupo
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



- de diazonio intermedio. El producto reaccional obtenido en ambos casos se desalquila finalmente para llegar a un material de partida de la fórmula general II, por ejemplo con cloruro de aluminio en benceno hirviente. También se puede desalquilar primero los compuestos amino citados
5. precedentemente, en especial mediante ácido bromhídrico concentrado, y después los grupos amino se sustituyen mediante hidrógeno. En la preparación de los materiales de partida de la fórmula general II, que están sustituidos
10. en el anillo B mediante un grupo acetilo puede utilizarse este en lugar de un grupo nitro para activar un átomo de halógeno de constante P u O, es decir se puede hacer reaccionar, por ejemplo la p-cloro-acetofenona con la sal sódica de 4-cloro-guayacol y desalquilarse el producto
15. reaccional en forma usual.

- Otro procedimiento para la preparación de los materiales de partida deseados de la fórmula general II consiste en la halogenación de éteres o-hidroxi-difenílicos, para lo cual se utiliza ventajosamente, como agente de
20. halogenación, cloro, bromo o cloruro de sulfurilo elementales.

- Además se logran los éteres o-hidroxi-difenílicos halógeno-sustituidos de la fórmula general II mediante condensación del ácido 2-cloro-benzoico, que puede con-
25. tener otro halógeno, en especial de ácido 2,5-dicloro-benzoico, con o-alcoxi-fenoles a lo sumo halogenados, y a continuación descabroxilación y desalquilación.

Finalmente se obtienen materiales de partida desea-



309318

- 10 -

dos de la fórmula general II con el grupo alilo, como sustituyente de la posición 3 o 5 del anillo A, al calentar éter 2-aliloxi-difenílico halógeno-sustituido hasta producir la transposición.

5. Los ésteres o-fenoxi-fenílicos sustituidos, preparables de acuerdo con la invención muestran en general cuerpos sólidos o fluídos desde incoloros hasta teñidos débilmente de amarillo, que pueden purificarse ya sea mediante destilación bajo presión reducida ya sea por recristalización.
10. Se caracterizan por una toxicidad escasa para los animales de sangre caliente y son inocuos para la piel en las concentraciones a tomar en consideración. Otra ventaja de los éteres o-hidroxí-difenílicos utilizables de acuerdo con la invención es su incoloridad o color propio escaso.
15. Esta propiedad le abre un amplio campo de utilización, el cual se halla cerrado a los compuestos conocidos fuertemente coloreados. Los ésteres preparables de acuerdo con la invención de la fórmula general I son débilmente solubles en agua, en comparación con todos los disolventes orgánicos solubles en la práctica.
- 20.

25. La utilidad de los ésteres de la fórmula general I preparables de acuerdo con la invención, para combatir microorganismos, en especial bacterias y mohos, y para proteger materiales y objetos orgánicos del ataque de microorganismos es muy amplia. Así puede incorporarse directamente en el material a proteger, por ejemplo en material a base de resina sintética, como poliamidas o cloruro de polivinilo, en baños para el tratamiento de papel, en



5. espesantes para compresión a partir de almidón o derivados de celulosa, en lacas y pinturas, que tienen por ejemplo caseína, en pulpa de celulosa, en masas de hilatura de viscosa, en papel, en mucosidades o aceites animales, en acabados permanentes sobre bases de alcohol polivinílico, en artículos de cosmética, como jabones, por ejemplo en jabones para las manos o de tocador, en pomados o polvos de tocador. Además, también se puede adicionar a las elaboraciones de pigmentos inorgánicos u orgánicos para la industria de la pintura, plastificantes, etc.

10. Además se pueden utilizar los ésteres de la fórmula general I en forma de sus soluciones, por ejemplo, como los llamados "Sprays" o como purificadores en seco o para impregnar madera, para lo cual pueden entrar en consideración, como disolventes orgánicos, de preferencia con disolventes no miscibles en agua, en especial fracciones de petróleo, pero también con disolventes miscibles en agua, como alcoholes inferiores, por ejemplo metanol o etanol o éter monometílico o monoetílico de etilenglicol.

15. Además se pueden utilizar en forma de sus dispersiones acuosas junto con humectantes o dispersantes, por ejemplo para proteger sustancias que tienden a descomponerse, como para proteger cuero, papel, etc.

20. Soluciones o dispersiones de materia activa, que se pueden utilizar para proteger estos materiales, muestran ventajosamente un contenido de materia activa de por lo menos 0,001 g/litro.



Un campo de aplicación ventajoso de los ésteres de la fórmula general I consiste en la esterilización del género a lavar y para proteger el género a lavar contra el ataque de microorganismos. Para esto se utiliza o baños de lavado o de enjuagado, que contienen los ésteres citados, con ventaja en concentraciones de aproximadamente 1 - 200 partes por millón, calculadas sobre el baño.

- Los baños de lavado contienen como sustancias activas de lavado, por ejemplo compuestos anionactivos, como ácidos sulfónicos aromáticos, sustituidos mediante grupos lipófilos, o bien sus sales solubles en agua, tal como la sal sódica del ácido dodecilbenzosulfónico, o sales solubles en agua de monoésteres de ácido sulfúrico de alcoholes de peso molecular superior o sus éteres poliglicólicos, por ejemplo sales solubles en agua de sulfato de alcohol dodecílico o de sulfato de éter de poliglicol de alcohol dodecílico, o sales alcalinas de ácidos grasos superiores (jabones), además sustancias activas de lavado no-ionógenas, como éteres de poliglicol de alcoholes grasos superiores, además éteres de poliglicol de fenoles alquilados de peso molecular superior, así como también sustancias activas de lavado llamados "anfóteras", tal como productos de reacción de sales alcalinas de ácidos grasos halogenados inferiores con polialquilenpoliamidas que contienen radicales lipófilos, por ejemplo con laurildietilentriaminas. Además el baño también puede contener todavía materias auxiliares usuales, como perbo-
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



5. ratos solubles en agua, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aclaradores ópticos, plastificantes, sales de reacción ácida, como silicofluoruro de amonio o cinc o ácidos orgánicos deseados, como ácido oxálico, además agentes de acabado, por ejemplo estos sobre bases de resina sintética o almidón.

10. Como género a lavar, que puede esterilizarse con baños de lavado o de enjuagado que contienen compuestos de acuerdo con la invención, pueden entrar en consideración, sobre todo material fibroso orgánico, especialmente aquellos de origen natural, que contienen celulosa, por ejemplo algodón, o conteniendo polipéptidos, por ejemplo lana o seda, o material fibroso de origen sintético, como los sobre bases de poliamida, poliacrilonitrilo o poliésteres,
15. o mezclas de las fibras arriba citadas.

20. Los ésteres preparables de acuerdo con la invención confieren, en las concentraciones precedentemente citadas, no solo al baño sino también al género a lavar, con este tratado, una libertad de germinación amplia y remanente frente a los estafilococos y formas coli, que permanece tras exposición de la materia activa o bien del género con ella tratado. Se caracterizan por su estabilidad a la luz sobre el género a lavar con ella tratado, así como por su elevada actividad y amplitud de acción contra los organismos gram-
25. positivos y gramnegativos.

Los ésteres preparables de acuerdo con la invención, son asimismo muy activos frente a la flora bacterica que engendra el olor a sudor y por esto y a causa de su es-

caso toxicidad son adecuados como agentes desodorantes para el lavado y se incorporan en agentes de limpieza, como en jabones o en agentes para el lavado del cabello o como aditivos para agentes cosméticos, como pomadas o cremas.

5.

La aptitud de los ésteres de la fórmula general I, preparables de acuerdo con la invención, para desinfección del lavado se muestra, por ejemplo en la receta de ensayo siguiente:

10. A. A un baño de lavado, que contiene 1,5 g de jabón sódico por litro, se adiciona en una concentración de 100 mg/litro, una de las materias activas indicadas a continuación, que se ha disuelto previamente para débil dispersión en monometiléter de etilenglicol (en la proporción de 1 parte de materia activa para 20 partes de disolvente).
15. En este baño se introduce algodón cambric en la proporción de baño 1:20 y se calienta a 90°. El género textil se trata durante 20 minutos a esta temperatura, a continuación se enjuaga dos veces, durante 3 minutos a 40° y en una proporción de baño de 1:20 con permutita-agua, se centrifuga,
20. se seca y se plancha.

Para el ensayo del género tratado frente al desarrollo de las bacterias se deposita sobre placas de agar, recortes circulares de 20 mm de diámetro cada uno, del género textil tratado de acuerdo con el párrafo precedente, que se inoculó, durante 24 horas con cultivos ya sea de *Staphylococcus aureus* SG 511 ya sea de *Escherichia coli* 96. Las placas de agar se incubaron durante 24 horas

25.

309318

- 15 -



a 37°. Después de esto se pudieron determinar en torno de los recortes textiles sobre el agar, unas zonas netamente exentas de bacterias.

Se ensayaron los ésteres siguientes de la fórmula general I:

5.

éter 4,4'-dicloro-2-acetoxi-difenílico

= acetato 2-(4'-cloro-fenoxy)-5-cloro-fenílico

éter 4,4'-dicloro-2-cloroacetoxi-difenílico

éter 4,5,5'-tricloro-2-metilcarbamoiloxi-difenílico

10.

éter 4,4'-dicloro-2-benzoiloxi-difenílico

éter 4,4'-dicloro-2-(4"-clorobenzoiloxi)-difenílico

éter 4,4'-dicloro-2-metilsulfoniloxi-difenílico

éter 4,4'-dicloro-2-(clorometilsulfoniloxi)-difenílico.

Es especialmente ventajosa la utilidad de los ésteres de la fórmula general I, preparables de acuerdo con la invención, como materias activas para curar enfermedades de la piel, del sistema intestinal y de las vías urinarias de los animales de sangre caliente, que resulta de la actividad sobresaliente frente a las bacterias y mohos patógenos, la toxicidad relativamente escasa, así como la considerable eliminación resultante en forma eficaz, inalterada de los cuerpos, que puede verse por ejemplo en la receta de ensayo siguiente;

20.

B. Prueba de la eliminación de la orina activa

25.

bacteriostáticamente: Grupos de ratones blancos de 18-

22 g de peso se inyectan intraperitonealmente por la mañana

con 1 cc de solución fisiológica de sal de cocina. A

continuación se recoge la orina durante 2 horas en la jau-



3 9318

la del metabolismo. Luego se administra la sustancia a ensayar y se recoge la orina todavía durante 4 horas. El ensayo se repite al día siguiente con los mismos ratones. Para determinar la actividad bacteriostática de la orina

5. se mezcla agar nutritivo con una suspensión de *Staphylococcus aureus* o bien *Escherichia coli* y se vierte en placas. Tras el solidificado se punzonan agujeros en las placas, y se llenan cada uno con 0,1 cc de orina. Las placas se conservan a 37<sup>o</sup> durante 24 horas y después de esto se
10. mide el diámetro de las zonas inhibidas. Tras administración de 10 mg por kg de peso del cuerpo de éter 2-acetoxi-4,4'-dicloro-difenílico (= acetato 2-(4'-cloro-fenoxi)-5-cloro-fenílico) se puede determinar los siguientes diámetros medios de zonas inhibidas:

20. Tabla para B

Intervalo de tiempo de la toma de muestra	V. = Administración	Diámetro de las zonas inhibidas (en mm) en placas agujereadas con	
		<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	<i>Escherichia coli</i>
25. 1 día	antes de V.	0	0
	después de V.	37	24
2 días	antes de V.	29	19
	después de V.	34	20

309318



5. Especialmente notables son los valores de la tercera línea, a partir del cual resulta que hasta 24 horas después de la primera administración todavía se separa orina activa bacteriostáticamente, es decir existe una acción retardada.

10. Los agentes antimicrobicos de acuerdo con la invención contienen por lo menos un éster de la fórmula general I, como materia activa, junto con vehículos usuales de farmacia. El tipo de vehículo se determina ampliamente según el campo de aplicación. Para aplicación exterior, por ejemplo para desinfección de la piel sana como también para desinfección de heridas y para tratamiento de dermatosis y afecciones de la mucosa, que son originadas por bacterias o mohos, pueden entrar en consideración en especial pomadas, polvos de tocador, tinturas. Las bases para pomadas pueden estar exentas de agua, y constar por ejemplo de mezclas de lanolina y vaselina, o también puede tratarse de emulsiones acuosas, en las que se suspende la materia activa. Como vehículos para polvos de tocador son adecuados por ejemplo almidones, como almidón de arroz, que en caso deseado puede ser, por ejemplo aligerado específicamente mediante adición de ácido silícico altamente dispersado, o recargado mediante adición de talco. Las tinturas contienen por lo menos un éster de la fórmula general I en etanol acuoso en especial al 45 - 75%, al que se adiciona eventualmente 10 - 20% de glicerina.

15.

20.

25. Especialmente para la desinfección de la piel sana puede también entrar en consideración soluciones, que se



309318

preparan con ayuda de intermediarios de solución usuales, como por ejemplo polietilenglicol, así como eventualmente emulsores. El contenido en materia activa de las formas de aplicación exteriores previamente citadas se halla de preferencia entre 0,1 y 5%.

5.

Para la desinfección de la boca y faringe es adecuada por una parte agua para gargarizar o bien concentrados para su preparación, en especial soluciones alcohólicas con aproximadamente 1 - 5% de contenido en materia

10.

activa, en las que se puede introducir glicerina y/o materias aromáticas, y por otra parte tabletas para chupar, es decir formas unitarias de dosis sólidas con un contenido relativamente elevado en azúcar o materias similares y un contenido en materia activa relativamente bajo de

15.

aproximadamente 0,2 - 20%, así como aditivos usuales, como excipientes y materias aromáticas.

Para la desinfección intestinal y para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, pueden entrar en consideración, especialmente formas unitarias de dosis sólidas, como tabletas, grageas y cápsulas, que contienen de preferencia entre 10 y 90% de un éster de la fórmula

20.

general I para facilitar la aplicación de dosis diarias entre 0,1 y 2,5 g para hombres adultos o de dosis reducidas adecuadas para niños. Para la preparación de tabletas

25.

y núcleos de grageas se combina los ésteres de la fórmula general I con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, almidón de maíz, almidón de patatas o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas,



- de preferencia bajo adición de lubricantes, como estearato de magnesio o de calcio o polietilenglicoles de peso molecular adecuado. Los núcleos de grageas se recubren a continuación, por ejemplo con soluciones azucaradas concentradas, que por ejemplo todavía pueden contener goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico, o con una laca disuelta en un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos fácilmente volátiles. A estos revestimientos se pueden adicionar colorantes, por ejemplo para caracterizar dosis diferentes de materia activa.
5. Perlas (Cápsulas cerradas en forma de perla) y otras cápsulas cerradas constan, por ejemplo de una mezcla de gelatina y glicerina y contienen por ejemplo mezclas de un éster de la fórmula general I con polietilenglicoles. Las cápsulas a modo de caja contienen, por ejemplo granulados de una materia activa con vehículos sólidos en forma pulverulenta, como por ejemplo lactosa, sacarosa, sorbita, manita, almidones, como almidón de patatas, almidón de maiz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatinas, así como estearato magnésico o ácido esteárico.
- 10.
- 15.
- 20.

En todas las formas de aplicación, bien sean determinadas para campos de aplicación técnica, cosmética, higiénica o médica puede estar presente, como materia activa única, un éster o-fenoxi-fenílico sustituido de la fórmula general I, pero también puede combinarse con otras materias activas conocidas antimicrobicas, en especial antibactericas y/o antimicóticas por ejemplo para difundir el alcance de la acción. Pueden combinarse por

25.



- ejemplo con alquilamidas y anilidas halogenadas del ácido salicílico, con difenilureas halogenadas, con benzoxazoles o benzoxazolonas halogenadas, con policlorhidroxidifenilmetanos, con sulfuros halogeno-dihidroxi-difenílicos, con 2-imino-imidazolidinas o -tetrahidropirimidinas bactericidas o con compuestos cuaternarios bactericidas o con derivados deseados del ácido ditiocarbámico, como con disulfuro de tetrametiltiuream. Eventualmente, también se pueden utilizar vehículos con acción farmacológica particularmente apropiadas, como por ejemplo azufre como base de polvos de tocador o estearato de cinc como componentes de bases de pomadas.
- 5.
- 10.

- En los ejemplos siguientes se explica más de cerca la preparación de los ésteres de la fórmula general I (ejemplos 1-5) así como de las materias de partida de la fórmula general II (ejemplos 6 - 17) y después de esto se describen algunas formas típicas de aplicación para diferentes zonas de aplicación. Para esto se pueden elegir como materia activa, por ejemplo el éter 2-acetoxi-4,4'-dicloro-difenílico, el éter 2-acetoxi-4,2',4'-tricloro-difenílico u otro éster beta-fenoxifenílico sustituido que cae bajo la fórmula general I, inclusive la fórmula general Ia. Los ejemplos no deben limitar el ámbito de la invención en ninguna forma. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- 15.
- 20.
- 25.

3 0 9 3 1 8



E J E M P L O 1

5. 127 g de éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico se mezclan con 60 g de anhídrido acético, se adicionan 2 gotas de piridina y la mezcla se hierve a reflujo durante 10 horas. El anhídrido acético excedente y el ácido acético liberado se destilan en vacío (12 torr) y el residuo se fracciona en alto vacío. La fracción convertida consta del éter 2-acetoxi-4,4'-dicloro-difenílico puro.

10. En forma análoga se pueden transformar los otros éteres 2-hidroxi-difenílicos sustituidos citados en los ejemplos 6-17, en sus ésteres de ácido acético, es decir en los éteres 2-aciloxi-difenílicos sustituidos correspondientes, como por ejemplo el éter 2-acetoxi-2',4,4'-tricloro-difenílico de punto de ebullición 175 -177/0,05 torr y el 15. éter 2-acetoxi-4,4'-dibromo-difenílico de punto de ebullición 168-172<sup>2</sup>/0,06 torr.

E J E M P L O 2

20. Análogamente al ejemplo 1 se obtiene bajo utilización de las dosis equimolares de anhídrido de ácido propiónico o bien de anhídrido de ácido crotonico, el éter 2-propioniloxi-4,4'-dicloro-difenílico o bien el éter 2-crotoniloxi-4,4'-dicloro-difenílico de punto de ebullición 166-168<sup>2</sup>/0,16 torr, así como también del éster del ácido propiónico y del éster del ácido crotonico, otros éteres 2-hidroxi-difenílicos sustituidos, citados en los ejemplos 6-17, como por ejemplo el éter 2-propio-



niloxi-2',4,4'-tricloro-difenílico de punto de ebullición  
162-165<sup>o</sup>/0,03 torr.

E J E M P L O 3

5. 58 g de éter 2-hidroxi-4,2',4'-tricloro-difenílico se mezclan con 31 g de cloruro de benzoilo, se adicionan 2 gotas de piridina y 10 cc de clorobenceno y la mezcla se calienta 150-160<sup>o</sup> durante 10 horas. Luego se destila el clorobenceno y el residuo se fracciona en alto vacío. La fracción convertida a 211-216<sup>o</sup> bajo 0,05 torr. consta de éter 2-benzoi-
10. loxi-4,2',4'-tricloro-difenílico puro.

15. En forma análoga se obtiene mediante reacción de los cloruros de ácido representados en la columna I de la siguiente tabla, en dosis equimolares al cloruro de benzoilo arriba citado, con éteres 2-hiroxi-difenílicos, que contienen los sustituyentes adicionalmente representados en la columna 2, los éteres 2-aciloxi-difenílicos sustituidos correspondientes.



Tabla para el ejemplo 3

	I	II	III
5.	cloruro de p-cloro-benzoilo	4-cloro-	
	cloruro de N-metil-carbamoilo	4-cloro-4'-fluor-	
10.	cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo	4-bromo-	
	cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo	4,4'-dicloro-	punto de ebullición 194-197° 0,09 torr
	cloruro de N-metil-N-etil-carbamoilo	4,2'-dicloro-	
15.	cloruro de N,N-dipropil-carbamoilo	4,4'-dicloro-3'-metilo-	
	éster etílico del ácido clorofórmico	4,4'-dicloro-	
20.	éster etílico del ácido clorofórmico	2',4,4'-tricloro-ro	punto de ebullición 174-178° 0,09 torr
	cloruro de cloroacetilo	4,4'-dicloro-2'-ciano	
	cloruro de cloroacetilo	2',4,4'-tricloro-ro	punto de ebullición 188-194° 0,1 torr
25.	cloruro de hexanoilo	4,4'-dibromo-	

3 093 18



	1	2	3
	cloruro de octanoilo	4,4-dicloro	Punto de ebullición 189-197° 0,08 torr
5.	cloruro de dodecanoilo	4-bromo-4'- -cloro	
	cloruro de dodecanoilo	4,4'-dicloro	punto de ebullición 212-218° 0,075 torr
10.	cloruro de octadecanoilo	4,4'-dicloro	punto de ebullición 246-257° 0,09 torr
	cloruro de p-metilbenzoilo (cloruro de p-toluidilo)	4-cloro-4'- -bromo	
15.	éster decílico del ácido cloroformico	4-cloro-	
	cloruro de cloroacetilo	4,4'-dicloro-	punto de ebullición 162-167° 0,1 torr
	cloruro de N-metilcarbamoilo	4,5,4'-tri- cloro	punto de fusión 122-124°
20.	cloruro de benzoilo	4,4'-dicloro	punto de ebullición 200-205° 0,015 torr
	cloruro de benzoilo	2',4,4'-tri- cloro-	punto de ebullición 211-216° 0,05 torr
25.	cloruro de p-clorobenzoilo	4,4'-dicloro	punto de ebullición 220-225° 0,1 torr
	cloruro dicloroacetílico	2',4,4'-tri- cloro-	punto de ebullición 182-194° 0,3 torr



309318

	1	2	3
	cloruro tricloroace- tílico	2',4,4'-triclo- ro	punto de ebullición 189-195° 0,09 torr
5.	cloruro de pivaloilo	4,4'-dicloro-	punto de ebullición 161-166° 0,05 torr
	cloruro de pivaloilo	2',4,4'-triclo- ro	punto de ebullición 171-177° 0,06 torr.

10. EJEMPLO 4

28 g de la sal sódica del éter 2-hidroxi-4,4'-di-  
cloro-difenílico (obtenida en forma usual mediante reacción  
del compuesto hidroxílico con metilato sódico) se tratan  
en forma de gotas en 100 cc de benceno absoluto con una  
solución de 13 g de cloruro de metilsulfonilo en 25 cc de  
benceno absoluto. La mezcla obtenida se agita a 20-25°  
durante 5 horas. Luego se elimina el cloruro sódico sepa-  
rado mediante filtración, se destila el benceno y el residuo  
recristaliza en ligroína. Se obtienen 20,5 g de éter 2-me-  
tilsulfoniloxi-4,4'-dicloro-difenílico de punto de fusión  
113,5-115°.

Si se utiliza en el ejemplo citado en lugar de la  
sal sódica anterior, la dosis equimolar de la sal sódica  
de un éter 2-hidroxi-difenílico, cuyos sustituyentes adi-  
cionales se indican en la columna 2 de la siguiente tabla  
y se hace reaccionar esta sal en lugar de con cloruro de  
metilsulfonilo con la dosis equimolar para esto del cloru-

3 0 9 3 1 8



ro de ácido citado en la columna 1 de la tabla sobre la misma línea, se obtiene los éteres 2-aciloxi-difenílicos sustituidos correspondientes.

Tabla para el ejemplo 4

	1	2	3
5.	cloruro de clorometilsulfonilo	4-cloro-4'-yodo-	
	cloruro acrílico	4,2'-dicloro-	
10.	cloruro acetílico	4,2',4'-tricloro-	punto de ebullición 175-177° 0,05 torr
	cloruro de omega-undecenoilo	2',4'-dicloro	
	cloruro de oleilo	4-cloro-	
15.	cloruro butilsulfonílico	4,4'-dicloro-	
	cloruro clorometilsulfonílico	4,4'-dicloro-	punto de ebullición 186-191° 0,1 torr

20. Asimismo análogamente al ejemplo 4 se dejan acilar las otras materias de partida citados en los ejemplos 6 - 17.



E J E M P L O 5

Una solución de 15,3 g de cloruro de fumarilo en 50 cc de benceno absoluto se cede a una temperatura de 10-15° bajo buena agitación y en forma de gotas a una solución de 63 g de la sal sódica del éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico en 200 cc de benceno absoluto. Tras tres horas de permanencia a la misma temperatura se filtra el cloruro sódico precipitado y lo filtrado se concentra en vacío para eliminar el benceno. El residuo recristaliza en benceno/éter de petróleo. El 2,2-fumariloxi-bis-(4,4'-dicloro-difeniléter) puro, así obtenido (= bis-[2-(4'-cloro-fenoxi)-5-clorofenil]-éster del ácido fumárico) funde a 147-148°.

Si se utiliza en lugar de cloruro de fumarilo, la dosis equimolar de otro cloruro acílico citado en la columna 1 de la siguiente tabla, y se hace reaccionar a este, en lugar de con la sal sódica del éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico, con la dosis equimolar de la sal sódica del éter 2-hidroxi-difenílico junto con los sustituyentes adicionales indicados en la columna 2, se obtiene el éter 2,2-alcandioiloxi-bis-difenílico sustituido correspondiente (= éster bis-(fenoxi-fenílico) del ácido dicarboxílico).

309318



Tabla para el ejemplo 5

	1	2
	cloruro de oxalilo	4,4'-dibromo-
	cloruro de manolilo	4,4'-dicloro-3'-metilo-
5.	cloruro de succinilo	4,2',4'-tricloro-
	cloruro de glutarilo	4-bromo-4'-cloro-
	cloruro adipílico	4-cloro-4'-bromo-
	cloruro adipílico	4,4'-dicloro-
	cloruro de pimelilo	4-bromo-
10.	cloruro de sebacilo	4-cloro-
	cloruro de dodecandecilo	4,4'-dicloro-

EJEMPLO 6

15. a) 100 g de p-diclorobenceno se adicionan en el término de 15 minutos a 500 g de ácido nítrico (densidad 1,5). Después de otros 15 minutos se vierte la mezcla reaccional en mucha agua fría y la precipitación sólida se seca en el aire. Después la totalidad se introduce en una solución, que se obtuvo mediante unión de 88 g de p-cloro-fenol a 37 g de hidróxido potásico y calentamiento para una fusión clara bajo adición de 1 - 2 mm de agua. La mezcla se calienta durante 2 horas en un baño de 160 - 170°, luego se enfría y se sacude con lejía alcalina diluida,
- 20.

309318



- hasta que es cristalina la sustancia separada (162 g).  
Tras una recristalización en etanol, el éter 2-nitro-4,4'-  
dicloro-difenílico obtenido es suficientemente puro. Se  
reduce a 100° mediante limaduras de hierro y agua en ex-  
5. ce-so en presencia de un poco de ácido acético. El éter  
2-amino-4,4'-dicloro-difenílico bruto obtenido en un  
rendimiento del 90% del valor teórico cristaliza en  
bencina ligera (punto de ebullición 80 - 100°) en agujas  
incolores de punto de fusión 67°. (ver Groves y otros,  
10; J. Chem. Soc. (1929) p. 519).
- b) 200 g del ácido nitrosilsulfúrico al 100% se  
disuelven en 1560 g de ácido sulfúrico concentrado y se  
agregan bajo buena agitación a 40 - 45° en el término de  
aproximadamente 2 horas, 301 g de éter 2-amino-4,4'-di-  
15. cloro-difenílico. La mezcla se agita todavía durante 3  
horas a temperatura ambiente. Luego bajo refrigeración  
con agua helada se dejan afluir 450 cc de agua, con lo que  
la temperatura se eleva a 70°. La mezcla, tras adición de  
20. 800 cc de o-diclorobenceno, se calienta en un baño de acei-  
te a 200° hasta ebullición (temperatura interior final  
165°), hasta que no es apreciable más compuesto diazo.  
Luego se separa la capa orgánica superior, todavía calien-  
te, se trata con 1000 cc de agua y 125 cc de lejía de so-  
sa al 30% y el o-diclorobenceno destila con vapor de agua,  
25. El residuo acuoso de esta destilación de vapor de agua con-  
tiene el éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico, como sal  
sódica disuelta y como subproducto el 3,6-dicloro-diben-  
zofurano originado simultáneamente como precipitado. Este,  
tras el enfriado se filtra y se lava. Lo filtrado se vierte

309318



en 150 cc de ácido clorhídrico concentrado y el precipitado originado se filtra tras solidificado, se lava hasta neutralidad y se seca. El éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico bruto obtenido se destila en vacío hasta purificación y lo destilado recristaliza en éter de petróleo. Punto de ebullición 201 - 206°/12 - 13 torr, punto de fusión 73 - 79° (cristales blancos).

5. c) Análogamente a los párrafos a) (sin nitración) y b) del ejemplo 6 se obtiene partiendo de las dosis equimolares de un 1-cloro- o 1-bromo-2-nitro-benzeno, que se halla ulteriormente sustituido, como se indica en la columna 1 de la siguiente tabla, y de un fenol sustituido correspondiente a los datos de la columna 2, éteres 2-hidroxi-difenílicos de la fórmula general II, cuyo anillo B -  
10. adicionalmente al grupo hidroxílico - que corresponde a la columna 1, y cuyos anillos A que corresponden a la columna 2 están sustituidos. En la columna 3 se indican datos físicos accesorios.  
15.

3 093 18



Tabla para el ejemplo 6

	1	2	3
5.	Sustituyentes adicionales de 1-cloro-2-nitro-benceno (o bien 1-bromo-2-nitro-benceno como se indica), sustituyentes correspondientes del anillo B del producto reaccional (además del grupo 2-hidroxi)	Sustituyentes de fenol, sus sustituyentes correspondientes del anillo A	
10.	-	4'-cloro-	punto de fusión 86-88°
	-	2',4'-dicloro-	punto de ebullición 192-196° 12-13 torr
15.	-	2',4',5'-triclora	punto de ebullición 140-145° 0,05 torr
	4-cloro	-	punto de fusión 74-75°
	"	4'-bromo-	punto de fusión 79-80°
20.	"	4'-fluor-	punto de fusión 77-78°
	"	2'-cloro-	punto de fusión 61-62°
25.	"	3',4'-dicloro	punto de fusión 103-104°
	"	2',4'-dicloro	punto de fusión 60-61°
	"	2',4',5'-triclora	punto de fusión 147-148°
30.			



309318

	1	2	3
	4-cloro	3'-metil-4'-clo ro	punto de fusión 118-119°
	4-bromo- (de 1,4-dibro- mo-.....)	-	punto de fusión 83-85°
5.	4-bromo- (de 1,4-dibro- mo-.....)	4'-cloro	punto de ebulli- ción 214-215° 13 torr.
	4-bromo- (de 1,4-dibro- mo-.....)	4'-bromo	punto de fusión 53-54°
10.	4-cloro-	4'-metoxi	punto de ebulli- ción 206-211° 13 torr
	"	3'-trifluor metil-4'- cloro	punto de fusión 63-65°
	4-cloro-5-metil-	4'-cloro-	punto de fusión 93-94°
15.	4-cloro-3,5-dimetil-	"	punto de fusión 116°
	4,6-dicloro	"	punto de fusión 81-82°
	"	2',4'-dicloro	punto de ebulli- ción 219-222° 11 torr
20.	6-cloro-	2',4'-dicloro	punto de ebu- llición 202-203° 12 torr
	"	4'-cloro-	punto de fusión 80-81°

309318



	1	2	3
	-	3',4'-dicloro-	
	-	2',4'-difluor-	
	-	2',4'-dibromo-	
5.	4-bromo- (de 1,4-dibromo-.....)	2',4'-dicloro-	punto de ebullición 225-229° 12-13 torr
	4-bromo- (de 1,4-dibromo-.....)	2',4'-dibromo-	punto de ebullición 170-173° 0,06 torr
10.	4-cloro-	2',5'-dimetil-4'-cloro	
	"	2',4'-dimetil-	
15.	"	2'-isopropil-4'-cloro-5'-metil-	punto de ebullición 211-216° 10 torr
	"	4'-etil-	
	4,6-dicloro-6-cloro-	2',5'-dimetil-4'-cloro	
20.	-	2',4'-dicloro-5'-metil- (Beilstein 6, II, p. 356)	
	4,5-dimetil-	2',4',5'-tricloro	
	4-metil	"	
25.	4-cloro-5-metil-	3'-metil-4'-cloro-	

309318



E J E M P L O 7

5. a) En la masa fundida de 317 g de 2-metoxi-4-clo-  
ro-fenol (4-cloro-guayacol) y 384 g de 2,5-dicloro-1-nitro-  
benceno se instilan gota a gota, bajo buena agitación a  
115-120°, en el termino de aproximadamente 4 horas, 223 g  
de lejía potásica al 50,3%. Mediante una refrigeración  
descendente se deja destilar agua y dosis escasas de ma-  
terias orgánicas. Luego se conserva la temperatura a 145-  
150° durante 12 horas. Después del enfriado se vierte la  
10. mezcla reaccional en la mezcla de 3000 cc de agua y 140 cc  
de lejía de sosa al 30%, el producto reaccional se fija  
en éter, la solución de éter se lava hasta neutralidad y  
se concentra, por último en vacío. El éter 2-metoxi-2'-  
nitro-4,4'-dicloro-difenílico que permanece como aceite  
15. se emplea bruto, ulteriormente.

20. b) 400 g de polvo de hierro se calientan bajo buena  
agitación y hasta ebullición durante 15 minutos con 1000 cc  
de agua y 20 cc de ácido acético al 80%. Luego se deja  
afluir en el término de aproximadamente 2 horas mediante  
un embudo cuentagotas con llave el éter 2-metoxi-2'-nitro-  
4,4'-dicloro-difenílico bruto y la reducción finaliza  
mediante ebullición a reflujo durante 12 horas del produc-  
to reaccional. La masa se sitúa luego fenolftaleino-alca-  
lina con carbonato sódico y se calienta todavía una vez  
25. hasta ebullición mediante adición de 1000 cc de cloroben-  
ceno. La mezcla caliente se filtra mediante carbón animal  
para eliminar el barro de hierro, lo filtrado se sitúa  
ácido congo con ácido clorhídrico y el clorobenceno se

3 093 18



destila con vapor de agua. El residuo se neutraliza con lejía de sosa y el éter 2-metoxi-2'-amino-4,4'-dicloro-difenílico se filtra tras solidificación, se muele con agua, se filtra de nuevo, se lava hasta neutralidad, y se seca. Este producto bruto que funde a 73-76° se coloca en la fase reaccional más cercana sin ulterior purificación.

5. c) 426 g de éter 2-metoxi-2'-amino-4,4'-dicloro-difenílico finamente molido se introducen en una mezcla de 1500 cc de ácido bromhídrico y se calienta hasta ebullición durante 48 horas. La mezcla reaccional se neutraliza tras el enfriado con lejía de sosa hasta que el papel congo solamente tinte de violeta y se sitúa neutro congo con acetato sódico. Luego se filtra la mezcla, la torta del filtro se lava bien hasta neutralidad y se disuelve bajo adición de 250 cc de lejía de sosa al 30.0 en 2000 cc de agua, la solución se filtra y el producto reaccional precipita mediante adición de ácido clorhídrico hasta reacción violeta congo, se filtra, se lava hasta neutralidad y se seca. Tras recristalización en ligroina, bajo adición de carbón animal, el éter 2-hidroxi-2'-amino-4,4'-dicloro-difenílico funde a 126-128°.

10. d) En una mezcla de 65 cc de ácido clorhídrico concentrado y 175 cc de agua se introducen bajo buena agitación, 67,5 cc de éter 2-hidroxi-2'-amino-4,4'-dicloro-difenílico finamente molido. A 0 - 5° se dejan afluir 55 g de solución al 33.6 de nitrito sódico por debajo del nivel del fluído y la suspensión diazoica originada,

15.

20.

25.

309318



- tras otras 15 horas bajo agitación, se introduce agitando en 2500 cc de alcohol etílico y 7 g de polvo de cobre. Cuando ya no es más perceptible el compuesto diazoico, se filtra la mezcla. De lo filtrado se destila el alcohol,
5. el residuo se fija en éter, la fase acuosa se separa, la fase etérica se lava hasta neutralidad y se concentra. El producto bruto que permanece se destila bajo vacío de trompa de agua, y lo destilado solidificado al enfriar, convertido a 197-204°/12 torr, recristaliza en éter de petróleo. El éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico originado
10. funde a 73-79°.

E J E M P L O S

- a) 284 g de éter 2-amino-2'-metoxi-4,4'-dicloro-difenílico finamente molido se introducen bajo fuerte agitación, en 300 cc de ácido clorhídrico concentrado y la
15. mezcla obtenida se enfría a 0 - 5°. Luego se deja afluir por debajo del nivel del fluido 220 g de solución acuosa al 33% de nitrito sódico, y la mezcla se agita a 0 - 5° durante aproximadamente 14 horas.
- b) 268 g de sulfato de cobre se disuelven en 1000 cc
- de agua y la solución se calienta a 60 - 70°. A esta temperatura se adiciona lentamente una solución de 294 g de cianuro potásico en 500 cc de agua. En esta solución se
- deja afluir a 70-75° la suspensión diazoica. Tras el enfriado se extrae la mezcla reaccional con éter, la solución de éter se lava hasta neutralidad con agua, se sacude con lejía de sosa al 5%, se lava de nuevo hasta neutrali-
- 25.



dad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fracciona en alto vacío. La fracción que se convierte bajo 0,2 - 0,3 torr a 185-196° consta de éter 2-metoxi-2'-ciano-4,4'-dicloro-difenílico puro.

5. c) 44 g del producto reaccional de b) se hierven e reflujan durante 30 minutos con 60 g de cloruro de aluminio en 200 cc de benceno. Luego se vierte el producto reaccional sobre una mezcla de hielo y ácido clorhídrico concentrado y la fase orgánica se separa, así que finaliza la descomposición del complejo de aluminio. La fase orgánica se extrae con una mezcla de 250 cc de agua y 15 cc de lejía de sosa al 30%, la solución acuoso-alcalina originada se acila con ácido clorhídrico y el éter 4,4'-dicloro-2'-ciano-2-hidroxi-difenílico precipitado se filtra y se seca. Tras recristalización en ligroina, el producto puro funde a 145-146°.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 9

20. a) En un balón de tres tubuladuras provisto de agitador y refrigerador descendente se funden 476 g de 4-cloro-2-metoxi-fenol (4-cloro-guayacol) y 578 partes de 3,4-dicloro-1-nitro-benceno en 400 cc de éter dimetílico de dietilenglicol y se adiciona gota a gota a aproximadamente 120°, en el término de aproximadamente 4 horas, 342 g de lejía de sosa al 49,6%. Luego se conserva la temperatura interior, durante 12 horas a 140-150°, con lo que destila agua y dosis escasas de materias orgánicas,
- 25.

309318



- como, porción ya al instalar gota a gota la lejía potásica. Luego se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de agua y lejía de sosa, el precipitado se filtra, se seca y recristaliza en benceno. El éter 2-metoxi-4,2'-dicloro-4'-nitro-difenílico obtenido funde a 159-161°;
5. b) 623 g de éter 2-metoxi-4,2'-dicloro-4'-nitro-difenílico se hidrogenan catalíticamente a temperatura ambiente y presión normal en 4000 cc de dioxano en presencia de 250 g de níquel Raney. Tras fijación de la dosis calculada de hidrógeno se filtra del níquel Raney y el éter 2-metoxi-4,2'-dicloro-4'-amino-difenílico precipita mediante precipitación con agua, se filtra, se lava y se seca, punto de fusión 100-102°.
10. c) En la mezcla de 254 cc de ácido clorhídrico concentrado y 1600 cc de agua se introduce bajo buena agitación, a temperatura ambiente, 284 g de éter 2-metoxi-4,2'-dicloro-4'-amino-difenílico bien molido. La suspensión originada se enfría a 0-5° y a esta temperatura se deja afluir por debajo del nivel del fluido 225 g de solución al 33% de nitrito sódico.
15. La mezcla se deslía todavía durante 12 horas a 0-5°.
20. En la solución de 400 g de sulfato de cobre cristalizado y 106 g de cloruro sódico en 1280 cc de agua se hace caer a 80° una solución de 86 g de bisulfito sódico y 60 g de hidróxido sódico en 640 cc de agua. Se deja depositar el cloruro de cobre originado, el agua que queda se decanta y se purifica el precipitado mediante decantación con agua durante tres veces.
- 25.

3 093 18



El residuo se disuelve en 640 cc de ácido clorhídrico concentrado, se calienta a 65-70° y se introduce bajo agitación la suspensión diazoica preparada según el primer párrafo de c). Tras el enfriado se vierte la parte acuosa, la parte orgánica en forma resinosa se fija en éter, la solución de éter se extrae con lejía de sosa diluida, se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se destila bajo vacío de trompa de agua. El éter 2-metoxi-4,2',4'-tricloro-difenílico originado hierve a 210-217°.

En lugar del éter 2-metoxi-4,2'-dicloro-4'-amino-difenílico se diazoa en igual forma el éter 2-metoxi-4,4'-dicloro-2'-amino-difenílico preparado de acuerdo con el ejemplo 7, fases a) y b) y la suspensión diazoica originada se deslíe con 10'000 cc de alcohol etílico hirviendo y 28 g de polvo de cobre hasta que no es perceptible más compuesto diazoico (unos 10 minutos), y así se obtiene tras filtración y eliminación del alcohol excedente, el éter 2-metoxi-4,4'-dicloro-difenílico de punto de ebullición 197-203°/12 torr.

d) En la solución de 187,5 g de éter 2-metoxi-4,2',4'-tricloro-difenílico en 800 cc de benceno se ceden 243 g de cloruro de aluminio y la mezcla reaccional se calienta hasta ebullición bajo agitación durante 30 minutos. Tras el enfriado se vierte en hielo-ácido clorhídrico, la capa bencénica se separa y se agita con agua y lejía de sosa. La capa acuosa mimosa-alcalina se separa, mediante insuflación de vapor de agua se libera de los últimos radi-



- cales de benceno, se filtra y se acila con ácido clorhídrico. El éter 2-hidroxi-4,2',4'-tricloro-difenílico que precipita es en primer lugar grasoso, pero se solidifica tras algún tiempo. Se filtra, se lava y se seca. Tras recrystalizar en éter de petróleo funde a 60-61°.
- 5.

En forma análoga se obtiene el éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico de punto de fusión 78 - 79° (ver ejemplo 6) del compuesto metoxi citado al final de c).

- e) Si se utiliza en a) en lugar del 4-cloro-2-metoxi-fenol, 4-bromo-2-metoxi-fenol y se procede en forma usual como en las fases a) - d), se obtiene, como producto final, el éter 2-hidroxi-4-bromo-2',4'-dicloro-difenílico que hierve a 223-229° bajo una presión de 12 torr.
- 10.

E J E M P L O 10

- Se utiliza en el ejemplo 9, fase a), en lugar de 4-cloro-guyacol, la dosis equimolar de 4,5-dicloro-guyacol, se obtiene, como producto final de la fase d), el éter 2-hidroxi-4,5,2',4'-tetracloro-difenílico de punto de fusión 89 - 90°.
- 15.

20. E J E M P L O 11

a), b) y c) Se utiliza en el ejemplo 7, fase a), en lugar de 2,5-dicloro-1-nitro-benceno, la dosis equimolar de 4-cloro-1-nitro-benceno, se obtiene, como producto de las fases a), b) y c) el éter 2-hidroxi-4-cloro-4'-amino-

3 0 9 3 1 8



difenílico.

- d) 59 g de éter 2-hidroxi-4-cloro-4'-amino-difenílico finamente molido se mezclan bajo agitación con 420 g de ácido sulfúrico acuoso al 28,5%, la mezcla se enfria a 0 - 5° y a esta temperatura se adicionan 55 g de solución acuosa al 33% de nitrito sódico. Después de 3 horas de agitación se vierte la suspensión diazoica obtenida en una solución de 68,5 g de yoduro potásico y 68,5 g de yodo en 70 cc de agua, la mezcla se calienta a 80° y la masa oscura se trata con solución al 15% de bisulfito sódico, hasta que no se aclara más. Tras el enfriado se separa la parte solidificada de la mezcla reaccional de la parte flúida mediante filtración, el género del filtro se disuelve en éter, la solución de éter se sacude con solución acuosa al 15% de bisulfito sódico, se lava hasta neutralidad con agua y se concentra en vacío. El residuo recristaliza en ligroina, bajo clarificación con carbón activo. El éter 2-hidroxi-4-cloro-4'-yodo-difenílico puro, obtenido, funde a 86 - 88°.

20. EJEMPLO 12

- Se inicia la sucesión reaccional del ejemplo 11 con una dosis equimolar de 3,4-dicloro-1-nitro-benceno en lugar de 4-cloro-1-nitro-benceno, y así se obtiene finalmente en forma análoga el éter 2-hidroxi-2',4-dicloro-4'-yododifenílico.



309318

EJEMPLO 13

5. Se utiliza en el ejemplo 7, fase a), en lugar de 4-cloro-guayacol, la dosis equimolar de 4,5-dicloro-guayacol, se obtiene en análogas fases a), b), c) y d) del ejemplo citado el éter 2-hidroxi-4,5,4'-tricloro-difenílico de punto de fusión 96 - 97°.

EJEMPLO 14

10. 37,2 g de éter 2-hidroxi-difenílico se disuelven en 150 cc de clorobenceno absoluto y se añaden gota a gota a 45° bajo agitación, 28 g de cloruro de sulfurilo. Luego en el curso de 6 horas se eleva paulatinamente la temperatura de la mezcla obtenida hasta 130° y se mantiene durante una hora a esta altura. Luego se destila el clorobenceno y el residuo se fracciona en vacío. La fracción convertida a 12 torr y 174-179° consta de éter 2-hidroxi-5-cloro-difenílico puro.

20. EJEMPLO 15

25. En una solución de 100 g de éter 2-metoxi-difenílico en 500 cc de ácido acético glacial se hace pasar bajo agitación, 74 g de gas de cloro, con lo que la temperatura de la mezcla reaccional se conserva a 50°. Luego se destila el ácido acético y el éter 2-metoxi-5,4'-dicloro-difenílico que permanece se destila dos veces en alto vacío, con lo que la fracción que pasa a 0,4 torr y 144-147°, consta del producto puro. Este se transforma análogamente al ejemplo 9, fase d), en el éter 2-hidroxi-5,4'-dicloro-dife-

3 093 18



nílico y por último se purifica mediante recristalización en éter de petróleo, punto de fusión 78 - 79°.

#### E J E M P L O 16

5. A una mezcla de 155 g de 4-cloro-acetofenona y 159 g de 2-metoxi-4-cloro-fenol (4-cloro-guayacol), que se halla en un balón de tres tubuladuras provisto de agitador, embudo cuentagotas con llave, termómetro y refrigerador descendente, se adiciona a 120° bajo agitación,
10. 113 g de lejía potásica acuosa al 50%. Después que se destila agua y escasa sustancia orgánica, se eleva la temperatura a 150° y se mantiene durante 24 horas a esta altura. Tras el enfriado se vierte la mezcla reaccional en una mezcla de 1000 cc de agua y 100 cc de lejía de sosa, acuosa
15. al 30% y la mezcla obtenida se extrae. La solución de éter se lava hasta neutralidad con agua, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fracciona en alto vacío; la fracción convertida bajo 0,07 torr a 172-180° es éter 2-metoxi-4-cloro-4'-acetil-difenílico muy puro. Este compuesto se transforma análogamente al ejemplo 9, fase d)
20. en el éter 2-hidroxi-4-cloro-4'-acetil-difenílico, que tras recristalización en ligroina funde a 114 - 115°.

#### E J E M P L O 17

75. a) 22 g de hidróxido sódico se disuelven en 50 cc de agua, se tratan con 250 cc de etanol y se adicionan bajo agitación 127,5 g de éter 2-hidroxi-4,4'-dicloro-difenílico y 67 g de bromuro alílico. Luego la mezcla reac-



5. cional se hierve a reflujo durante 18 horas y a continuación se vierte en agua. El éter 2-aliloxi-4,4'-dicloro-difenílico que precipita se solidifica después de un corto tiempo. Se filtra y recristaliza en metanol. La sustancia pura funde a 67 - 69°.
10. b) 118 g del éter alílico anterior se calientan a 230°. Con ello se produce una reacción exotérmica, que hace ascender la temperatura de la masa reaccional a 248°. Después de lo cual se extingue la reacción citada. La masa se calienta todavía durante unos 5 minutos a 245-250°. luego se deja enfriar y se extrae con lejía de sosa acuosa al 5%. El extracto alcalino-acuoso se neutraliza con ácido clorhídrico, después de lo cual precipita el éter 2-hidroxi-3-alil-4,4'-dicloro-difenílico. Este se fija con éter, la solución de éter se lava hasta neutralidad, se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El residuo se fracciona en alto vacío; la fracción convertida bajo 0,1 torr a 158 - 164° consta del éter 2-hidroxi-3-alil-4,4'-dicloro-difenílico puro.
- 15.
- 20.

E J E M P L O 18

25. Agente de desinfección para las manos: Se elabora una solución de 3,00 g de materia activa y 3,00 g de sulforicinoleato sódico en 47,00 g de polietilenglicol 400 y una solución de 7,00 g de dodecilsulfato sódico en 39,85 g de agua, se mezclan las dos soluciones y la mezcla se trata con 0,15 g de perfume. El líquido obtenido se gotea o rocía o tritura sobre la piel húmeda.

309318



E J E M P L O 19

5. Polvos vulnerarios; 3,00 g de materia activa se mezclan a fondo con 5,0 g de óxido de cinc, 41,9 g de almidón de arroz y 50,0 g de talco, que por su parte está impregnado con 0,1 g de perfume, se tamiza mediante un tamiz fino y se mezcla bien otra vez más.

E J E M P L O 20

10. Pomada vulneraria: 3,0 g de materia activa se mezclan con 3,0 g de aceite de parafina y se introduce en la mezcla fundida a temperatura templada de 10,0 g de lanolina y 84,0 g de vaselina blanca y la mezcla se deja enfriar bajo agitación.

15. E J E M P L O 21

20. 25. Tabletas para chupar para desinfectar la boca y la faringe: 50,0 g de materia activa se mezclan cuidadosamente con 400,0 g de azúcar en polvo y se humedece con una solución granulada de 8,0 g de gelatina y 2,0 g de glicerina en aproximadamente 120 g de agua. La masa se granula mediante un tamiz adecuado y se seca. Al granulado seco se adiciona una mezcla tamizada de 3,0 g de ácido silícico altamente disperso, 4,0 g de estearato magnésico, 0,7 g de materias aromáticas y 42,3 g de talco, se mezcla a fondo y la mezcla se prensa para formar 1000 tabletas.

E J E M P L O 22

Concentrado para agua para gargarizar: 5,0 g de

309318



5. materia activa se disuelven en 60,0 g de etanol al 96%, se adicionan 15,0 g de glicerina y 0,3 g de materias aromáticas y la solución se completa a 100,0 g con 19,7 g de agua destilada. Para gargarizar se utilizan unas 5 - 20 gotas de este concentrado en agua.

E J E M P L O 23

10. 15. 20. Tabletas para la desinfección de los intestinos y de las vías urinarias: Para la preparación de 1000 tabletas con un contenido en cada una de 150 mg de materia activa se mezclan a fondo en primer lugar 150,0 g de materia activa con 60,0 g de almidón de maíz y 35,0 g de lactosa y se humedece homogéneamente con una solución granulada elaborada de 5,0 g de gelatina y 3,0 g de glicerina en unos 70 g de agua. La masa se granula mediante un tamiz adecuado y se seca. El granulado se mezcla a fondo con una mezcla tamizada de 15,0 g de talco, 10,0 g de almidón de maíz seco y 2,0 g de estearato de magnesio y la mezcla se prensa para formar 1000 tabletas.

E J E M P L O 24

25. Grageas para la desinfección de los intestinos y de las vías urinarias: Para la preparación de 1000 núcleos de grageas se mezclan a fondo en primer lugar 150,0 g de materia activa con 60,0 g de almidón de maíz y 34,0 g de lactosa, la totalidad se mezcla con un engrudo de 6,0 g de almidón, 3,0 g de glicerina y unos 54 g de agua destila-

309318



- da, la masa obtenida se granula mediante un tamiz adecuado y se seca. El granulado se mezcla a fondo con una mezcla tamizada de 15,0 g de talco, 10,0 g de almidón de maiz y 2,0 g de estearato de magnesio y la mezcla se prensa para formar
5. 1000 núcleos de grageas de 280 mg cada uno.

- Los núcleos anteriores se recubren con una capa en una caldera de grageas, que se sintetiza como sigue:
- laca 2,000 g, goma arábica 7,500 g, colorante 0,180 g, ácido silícico altamente disperso 2,000 g, talco 35,000 g,
10. azúcar 58,320 g. Se obtienen 1000 grageas de 385 mg de peso y 150 mg de materia activa cada una.
-



309318

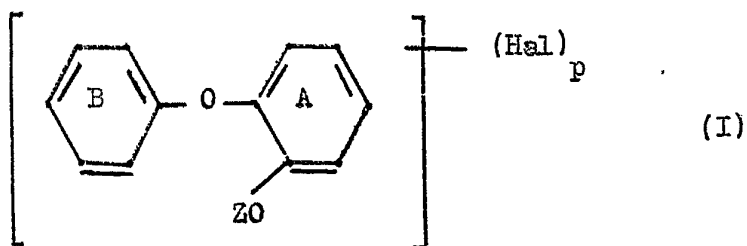
N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas 1757/64 del 14.2.64 y 10856/64 del 19.8.64, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

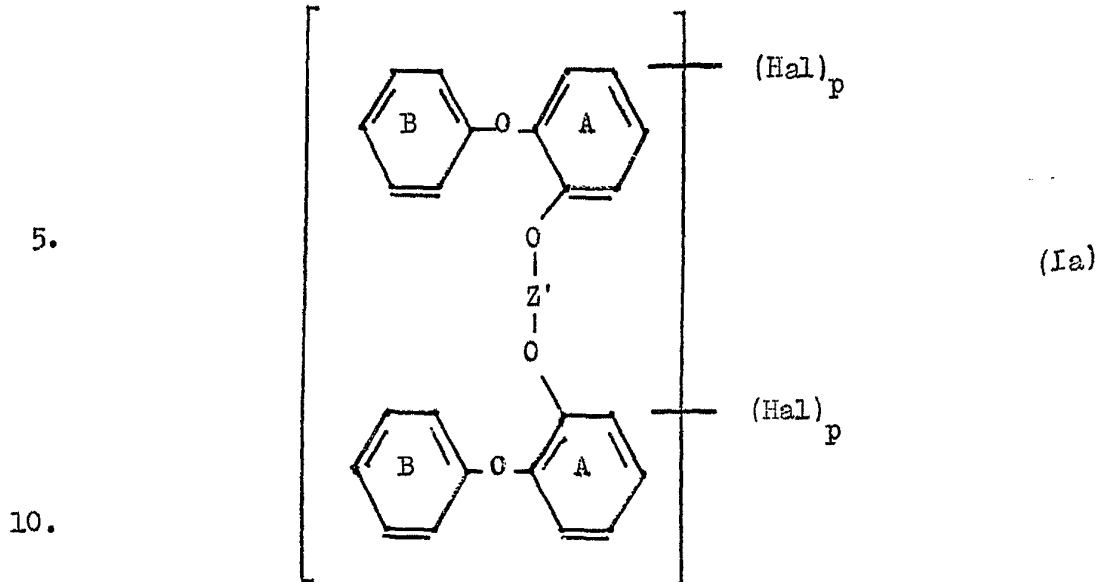
1.- Procedimiento para la preparación de ésteres o-fenoxi-fenílicos sustituidos, caracterizado porque compuestos de la fórmula general I,

10.



15.

o compuestos de la fórmula general Ia,



en las que

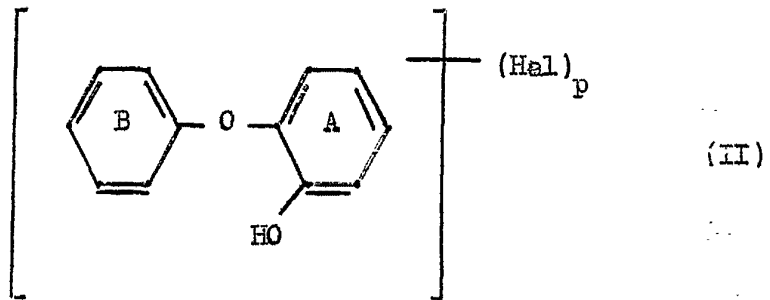
15. Z significa un radical acílico orgánico,  
 Z' significa el radical acílico del ácido carbónico o de un ácido dicarboxílico,
20. Hal significa cada una un halógeno igual o diferente y  
 p significa un número entero positivo de 1-5,

25. en donde los radicales bencénicos, en especial el radical bencénico B todavía pueden contener grupos alquilo inferiores eventualmente halogenados, grupos alcoxi inferiores, el grupo alilo, cisno, amino o acetilo, se preparan al hacer reaccionar con un compuesto que introduce el radical Z, un o-fenoxi-fenol sustituido que corresponde a la fórmula general II,

309318



5.



en la que

10.

Hal y p tienen la significación indicada bajo la fórmula general I, y los anillos A y B pueden estar sustituidos ulteriormente, como allí se indicó,

15.

o al hacer reaccionar un compuesto que introduce el radical  $\text{S}'$  con la dosis molar doble de un compuesto de la fórmula general II.

20.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, para combatir microorganismos y para proteger materiales orgánicos, especialmente del ataque de bacterias, caracterizado por la utilización de ésteres o-fenoxi-fenílicos sustituidos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, en la que las significaciones de C, Hal, p, A y B corresponden a las definiciones indicadas en la reivindicación 1 bajo la fórmula general I.

25.

30.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, para esterilizar género a lavar y para proteger género a lavar contra el ataque mediante microorganismos, caracterizado porque se trata textiles con baños que contienen junto a

309318

- 51 -



sustancias activas de lavado, ésteres o-fenoxi-fenílicos sustituidos de la fórmula general I indicada en la reivindicación 1, en la que las significaciones de Z, Hal, p, A y B corresponden a las definiciones indicadas bajo la fórmula general I en la reivindicación 1.

5.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, para combatir bacterias patógenas de la piel, del sistema intestinal y de las vías urinarias de animales de sangre caliente, caracterizado por la administración de una dosis, inhibidora de desarrollo, de un éster o fenoxi-fenílico sustituido de la fórmula general I indicado en la reivindicación 1, en la que las significaciones de Z, Hal, p, A y B corresponden a las definiciones indicadas bajo la fórmula general I en la reivindicación 1, en animales de sangre caliente, que sufren bajo el ataque de tales microorganismos o son expuestos a estos.

10.

15.

5.- Procedimiento para la preparación de ésteres o-fenoxi-fenílicos sustituidos.

20.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 51 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 13 FEB 1965

JAIME ISERN

P. a. b. p.