

334813



Case 5835/Div.

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

por "PROCEDIMIENTO PARA COMBATIR LOS MICROORGANISMOS", a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Objeto de este invento son agentes para combatir los microorganismos, que se caracterizan por contener como materia activa 8-hidroxiquinolinas en las que un radical, a lo menos, de una N-metilamida de un ácido alfa-halogen-substituido y etilénicamente insaturado o de un ácido alfa,beta-dihalogen-substituido alifático en el átomo de carbono del grupo metilamido está ligado a un átomo de carbono cíclico de un radical 8-hidroxiquinolínico, y asimismo, eventualmente, una materia de vehículo.
- 5.
10. Se prefieren aquí las 8-hidroxiquinolinas de

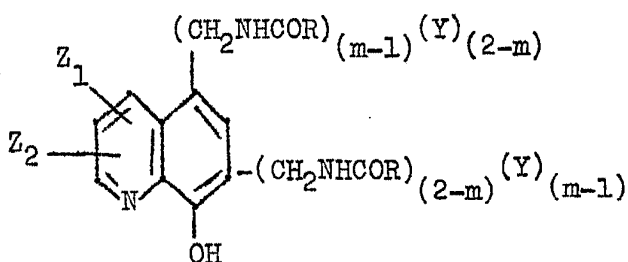
POOR
QUALITY



la fórmula

(1)

5.

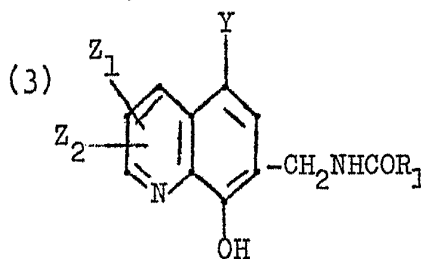
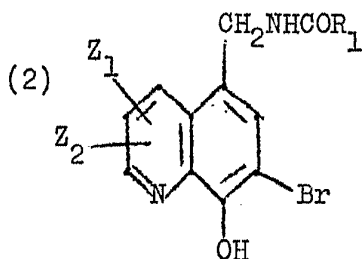


En esta fórmula (1):

- R significa el grupo $\begin{matrix} -C=CH_2 \\ | \\ X \end{matrix}$ o $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ | \quad | \\ X \quad X \end{matrix}$ (donde X
10. representa un átomo de cloro y, preferentemente, de bromo),
- Y significa un átomo de halógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono,
- Z₁ y Z₂ significan cada uno un átomo de hidrógeno, un
15. átomo de cloro o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono y
- m significa 1 ó 2.

En las 8-hidroxiquinolinas de la fórmula (1), el radical N-metilamido está ligado en posición 5 ó 7 al radical 8-hidroxiquinolínico. Corresponden, por ejemplo,

20. a la fórmula (2) o (3):



5.

donde

Y, Z₁ y Z₂ tienen el significado expuesto antes,
mientras que

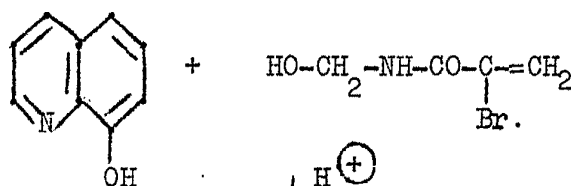
R₁ significa el grupo $\begin{matrix} -C=CH_2 \\ | \\ Br \end{matrix}$ o $\begin{matrix} -CH-CH_2 \\ | \quad | \\ Br \quad Br \end{matrix}$.

10.

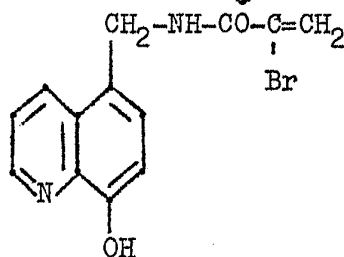
Todas estas 8-hidroxiquinolinas pueden prepararse según los tres métodos siguientes, ya conocidos:

a) Condensación de 8-hidroxiquinolinas con N-metilol-alfa-halogenacrilamidas; por ejemplo:

15.



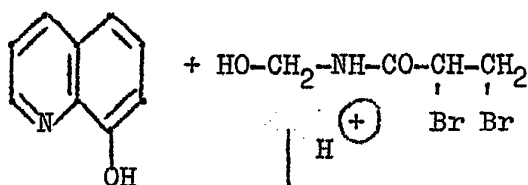
20.



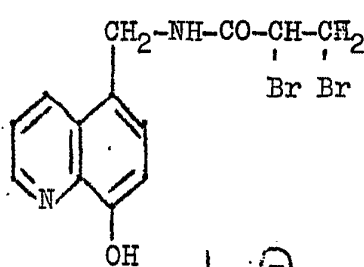


b) Condensación de 8-hidroxiquinolinas con N-metilol-1,2-dihalogenpropionamidas y, eventualmente, disociación consecutiva de haluro de hidrógeno; por ejemplo:

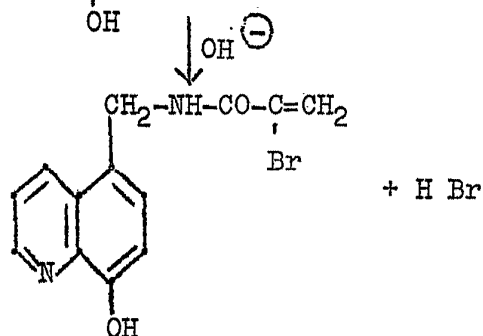
5.



10.



15.

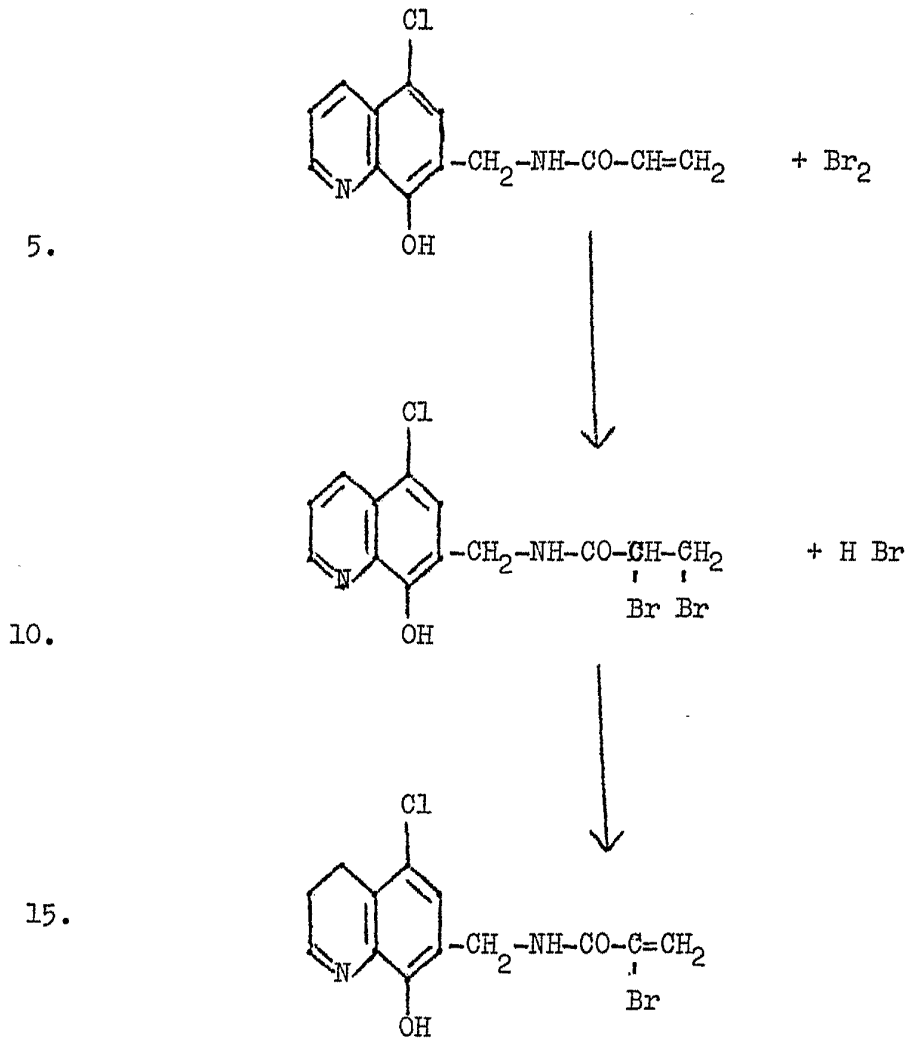


20.

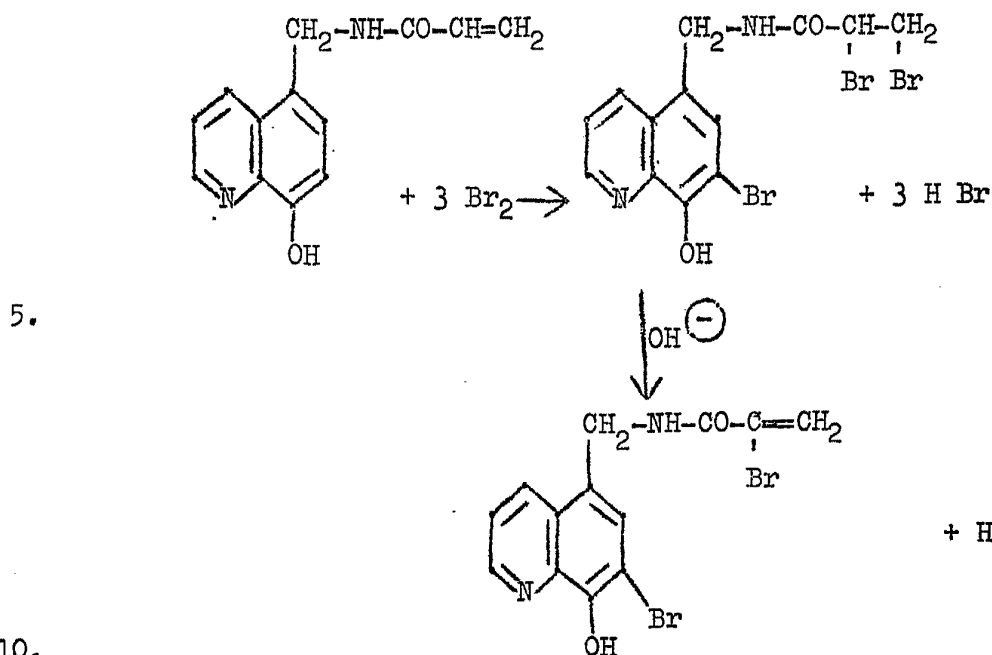
c) Adición de halógeno a acrilamidometil-8-hidroxi-quinolinas, para formar 1,2-dihalogenpropionamidometil-8-hidroxi-quinolinas, y eventualmente disociación consecutiva



de haluro de hidrógeno; por ejemplo:



Si el producto de partida, en el método c),
20. contiene todavía en el núcleo puestos reactivos, se halogenan también estos puestos; por ejemplo:



15. Según las materias de partida que se elijan se puede llegar así a 8-hidroxiquinolinas de la fórmula (2) o de la fórmula (3). Como ejemplos de N-metilolamidas (o respectivamente de sus éteres alquílicos) con 1 a 4 átomos de carbono que entran en consideración para la preparación de las nuevas 8-hidroxiquinolinas según el método a), cabe citar las N-metilolamidas (o respectivamente sus éteres alquílicos)

20. del ácido alfa-cloroacrílico y del ácido alfa-bromoacrílico.

Como ejemplos de 8-hidroxiquinolinas que se hacen reaccio-

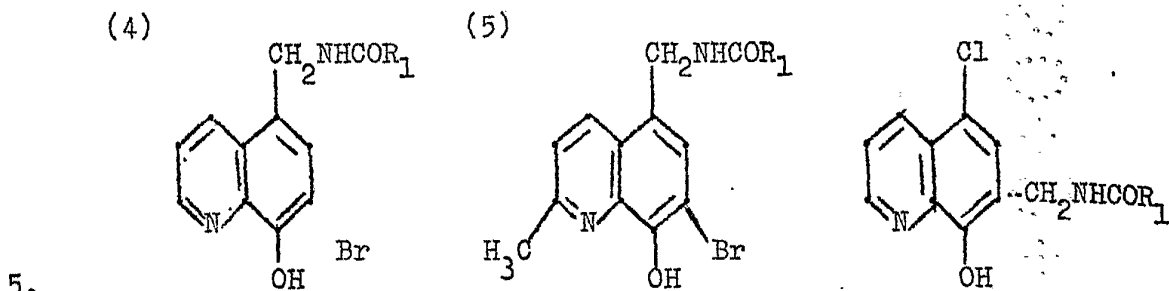


nar con las N-metilolamidas según los métodos a) o b), cabe señalar:

- la 8-hidroxiquinolina
- la 5-cloro-8-hidroxiquinolina
- 5. la 5-metil-8-hidroxiquinolina
- la 2-metil-8-hidroxiquinolina
- la 2,4-dimetil-8-hidroxiquinolina y
- la 3-cloro-8-hidroxiquinolina.

- El medio de reacción ácido para la condensación según los métodos a) y b) se obtiene convenientemente mediante adición de ácido sulfúrico. Por lo general se recomienda actuar en ácido sulfúrico concentrado, de preferencia al 98 %, como disolvente. La mezcla reaccional debe contener tan poco agua como sea posible y por lo general no necesita ser calentada; basta que se la deje a sí misma durante largo tiempo (por ejemplo, 20 a 100 horas a 20°C), a ser posible con exclusión del aire. También es conveniente la adición de un inhibidor (por ejemplo, tiodifenilamina).

15. Por el método c) se obtienen también, mediante bromación de las correspondientes acrilamidometil-8-hidroxi-quinolinas deshalogenadas, los siguientes monómeros preferidos, por ejemplo:
- 20.



donde

R_1 tiene el significado ya expuesto.

Los agentes de este invento para combatir los microorganismos pueden hallarse en las formas de empleo más diversas, como pastas, polvos, emulsiones, suspensiones, soluciones o pulverizaciones. En consecuencia, pueden emplearse las materias de vehículo más diversas:

Para la preparación de soluciones directamente pulverizables, entran en consideración, por ejemplo, las fracciones de aceite mineral de intervalo de ebullición alto a mediano, como aceite para Diesel o queroseno, los aceites de alquitrán de hulla y los aceites de origen vegetal o animal, lo mismo que los hidrocarburos, como benceno, ciclohexano, naftalinas alquiladas y tetrahidronaftalina, eventualmente con empleo de mezclas xilénicas, ciclohexanoles y cetonas, además de hidrocarburos clorados, como el cloroformo, el tetracloroetano, el tricloroetileno o los



tri- y tetra-clorobencenos.

Las formas de aplicación acuosas se preparan a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos de aspersión humectables, mediante adición de agua.

5. Para la preparación de agentes de esparcimiento y espolvoreo puede recurrirse, como materias de vehículo sólidas, al talco, el caolín, la bentonita, el carbonato cálcico y el fosfato cálcico, pero también al carbón, al aserrín de corcho, al aserrín de madera y otros materiales de origen vegetal. Las diversas formas de aplicación pueden prepararse de la manera ordinaria por adición, eventualmente, de otros medios auxiliares más, como disolventes, diluentes, dispersantes, humectantes o fijadores.
- 10.

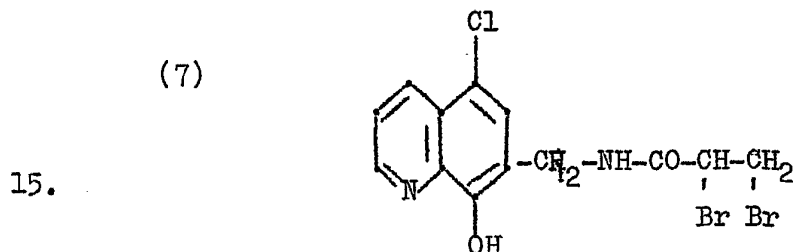
15. Las nuevas 8-hidroxiquinolinas se fijan a la lana y el algodón de modo resistente a los ácidos y a los álcalis y confieren así al tejido propiedades antimicrobianas que, a causa de la fijación química, resisten mucho al lavado. La fijación se produce muy sencillamente por impregnación con solución acuosa (por ejemplo, mediante fulardeo) y fijación en baño de vapor o en baño fijador acuoso, caliente.
- 20.

25. En los ejemplos que siguen, siempre que no se indique otra cosa, las partes significan partes en peso, y los porcentajes, porcentajes en peso. Las partes en peso se refieren a los volúmenes como el gramo al mililitro.



EJEMPLO 1

Con calentamiento, se disuelven en 300 volúmenes de ácido acético glacial 13,1 partes de 5-cloro-7-acridamidometil-8-hidroxiquinolina. Se añade todavía 0,1 parte de hidroquinona y luego se instilan, en el curso de 30 minutos, 7,99 partes de bromo, disueltas en 20 volúmenes de ácido acético glacial. A continuación se agita enérgicamente durante 6 horas todavía. Se separa por succión el precipitado que se ha producido, se le lava con un poco de ácido acético glacial y luego bien con agua y se obtiene el producto de la fórmula



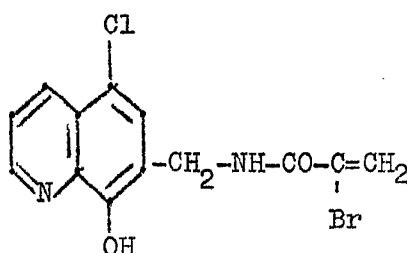
EJEMPLO 2

El producto de la fórmula (7) se introduce luego, a 50° C, en una solución de 8 partes de hidróxido sódico en 500 volúmenes de agua y se agita la mezcla enérgicamente



gicamente a dicha temperatura durante 20 minutos. Se separa por succión, todavía en caliente, y se ajusta a pH 8 con ácido sulfúrico 2-n. Filtrando por succión, se separa el precipitado que se ha producido, se le lava bien con agua, y se le seca. El producto obtenido corresponde a la fórmula

5. (8)



10.

Punto de fusión después de recristalización en ciclohexano: 143 a 144^o C.

Análisis: calculado: C 45,7 H 2,9 N 8,2

hallado: C 46,0 H 3,0 N 8,0.

15. EJEMPLO 3

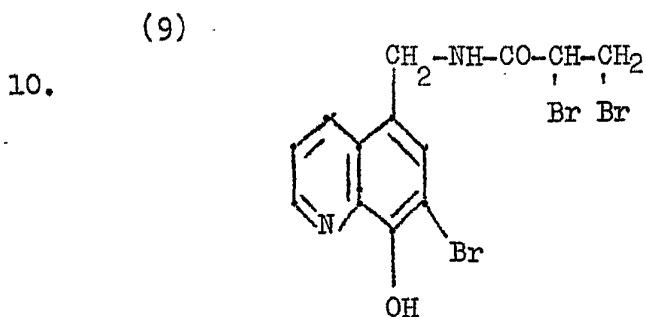
Se disuelven en 70 volúmenes de ácido acético glacial 11,4 partes de 5-acrilamidometil-8-hidroxiquinolina.

Se añaden todavía 0,1 partes de hidroquinona y 4,5 partes de acetato sódico anhidro y luego se instilan, en el curso

20. de 30 minutos, 16 partes de bromo disueltas en 20 volúmenes



de ácido acético glacial. El calentamiento espontáneo que se produce se compensa mediante refrigeración externa de manera que la temperatura de la reacción sea de 40° C. A continuación se agita durante 1 hora todavía, se separa por succión el depósito que se ha precipitado, se le lava con un poco de ácido acético glacial y bien con agua y se le seca. Se obtienen 23 partes (98 % de la teoría) del compuesto de la fórmula



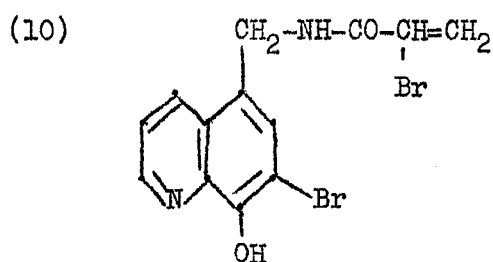
15. Punto de fusión después de recristalización en ácido acético glacial: 201 a 204° C.

Análisis: calculado: C 33,4 H 2,4 Br 51,3
 hallado: C 33,6 H 2,6 Br 50,4 .



EJEMPLO 4

23 partes de la substancia (9) (producto bruto del Ejemplo 3) se deslíen por agitación a 50° C en una solución de 4 partes de hidróxido sódico en 1000 volúmenes de agua y se agita la mezcla enérgicamente durante media hora a dicha temperatura. Se filtra en caliente, por succión, y se ajusta el filtrado a pH 8 con ácido sulfúrico 2-n. Se separa por succión el depósito que se ha precipitado, se le lava bien con agua y se le seca. Se obtienen 12,4 partes (65 % de la teoría) del compuesto de la fórmula



15.

Después de recristalización en benceno, con adición de carbón activo, el punto de fusión es de 164 a 165° C.

Análisis: calculado: C 40,6 H 2,6 Br 41,4

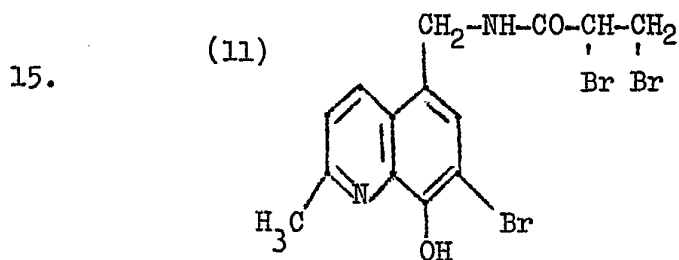
20.

hallado: C 40,7 H 2,8 Br 41,4



EJEMPLO 5

Se disuelven en 130 volúmenes de ácido acético glacial 12,1 partes de 5-acrilamidometil-8-hidroxi-quinolina, 4,5 partes de acetato sódico anhidro y 0,1 parte de hidroquinona. En esto se instilan, en el curso de media hora, 16 partes de bromo disueltas en 20 volúmenes de ácido acético glacial. El calentamiento espontáneo que entonces se produce se mantiene a 30° C mediante refrigeración externa. A continuación se agita durante 1 hora todavía, se separa por succión el depósito que se ha precipitado, se le lava con un poco de ácido acético glacial y luego se le lava con abundancia de agua. Una muestra del producto obtenido, de la fórmula



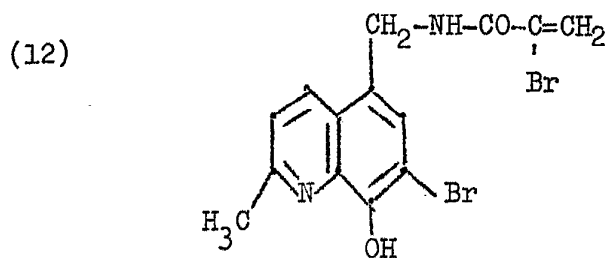
20. no funde, después de recristalización en ácido acético glacial, (agujetas finas), hasta los 280° C; coloración parda a partir de los 190°c.



Análisis: calculado: C 35,0 H 2,7 Br 49,8
hallado: C 35,4 H 2,8 Br 49,5

EJEMPLO 6

5. Con agitación enérgica, se deslíe el producto del Ejemplo 5 en una solución, caliente a 50° C, de 4,4 partes de hidróxido sódico en 1000 volúmenes de agua. Se agita todavía enérgicamente y a dicha temperatura durante 1 hora, se filtra por succión en caliente y se satura el filtrado con anhídrido carbónico. Se separa por succión el depósito que se ha precipitado, se le lava con agua y se le seca. Se obtienen 8,3 partes (41,5% de la teoría respecto a la 5-acrilamidometil-8-hidroxi-quinaldina utilizada) del compuesto de la fórmula
- 10.
- 15.



20. Después de recristalización en cloroformo, el punto de fusión es de 150 a 152° C.



Análisis: calculado: C 42,0 H 3,0 Br 39,9
 hallado: C 42,1 H 3,0 Br 39,6

EJEMPLO 7

Determinación de la concentración inhibidora mínima (MIC)

5. contra las bacterias y los hongos en la prueba de dilución

La determinación de la MIC (concentración inhibidora mínima) se realiza por medio de un ensayo basado en normas tipificadas, el cual permite una aproximación a los valores absolutos de inhibición mínima de una materia activa.

10.

En tubitos con caldo de glucosa (para las bacterias) o respectivamente solución de mosto de cerveza (para los hongos), estériles, se introducen una solución al 1% y una solución al 0,3 % de las materias activas en sulfóxido de dimetilo y se preparan con las soluciones series de dilución en saltos decimales. Por combinación de ambas series se obtiene la siguiente serie de dilución continua:

15.

100, 300, 100, 30, 10, 3 ppm etc.

Se inoculan las soluciones con las bacterias *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, así como con los hongos *Aspergillus niger* y *Rhizopus nigricans*. A continuación se incuba durante 48 horas a 37° C para las bacterias (bacteriostasia) y durante 72 horas a 25° C para los hongos

20.



(fungistasia).

Después de dichos tiempos resultan los valores de inhibición mínima (en ppm) que figuran en la tabla que sigue.

5.	Compuesto de la fórmula nº	Aspergillus niger	Rhizopus nigricans	Staphylococcus aureus	Escherichia coli
	(9)	100	30	30	100
	(10)	10	30	30	100

10.

EJEMPLO 8

a) En una solución, caliente a 80°C, de 2 partes de carbonato sódico y 5,2 volúmenes de solución 1-n de hidróxido sódico en 100 volúmenes de agua destilada, se introducen 2 partes del compuesto de la fórmula (10), finamente pulverizada. Todo se disuelve, dando coloración amarilla.

20. A 80°C, se fulardea con esta solución un tejido de algodón, que luego se exprime hasta el 100 % y a continuación se seca a la temperatura ambiente.

Se fija durante 45 minutos, a temperatura de 80 a 90°C, en un baño de 25 partes de sulfato sódico y 3



partes de carbonato sódico en 100 volúmenes de agua. A continuación se enjuaga en frío y se seca a la temperatura ambiente.

5. b) Una pieza de tejido tratada según a) se trata todavía ulteriormente con ácido acético al 5%, en relación de líquido de 1:30, durante 2 horas.

10. Los tejidos así tratados muestra, en cultivos de *Aspergillus niger*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, los siguientes desarrollos (en % de la superficie) y zonas de inhibición (en mm):

	Tejido a)		Tejido b)	
	tal cual	en agua durante 24 horas a 29° C	tal cual	en agua durante 24 horas a 29° C
15. <i>Aspergillus niger</i>	20 mm	25%	0 %	50 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 mm	2 mm	2 mm	1 mm
<i>Escherichis coli</i>	2 mm	0%	0%	0%

20. La actividad de los aprestos contra los tres organismos ensayados es buena y se mantiene contra las bacterias aún después de un lavado.

Los aprestos se mantienen también activos todavía después de un tratamiento con ácidos (b).



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 17733/65 del 23.12.65 y 16562/66 del 18.11.66, existiendo en ellas unidad de 5. invención.

1. Procedimiento para combatir los microorganismos, sobre los materiales textiles, caracterizado por emplearse una preparación que contiene como materia activa 8-hidroxiquinolinas en las que un radical, a lo menos, de 10. una N-metilamida de un ácido alfa-halogen-substituido y etilénicamente insaturado, o de un ácido alfa,beta-dihalogen-substituido alifático, en el átomo de carbono del grupo de metilamida, está ligado a un átomo de carbono cíclico del radical 8-hidroxiquinolínico, y asimismo, eventualmente, una materia de vehículo. 15.

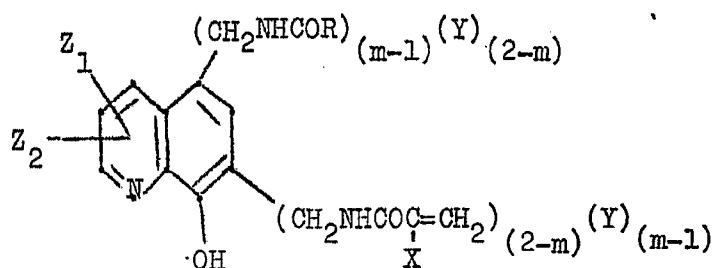
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por los agentes para combatir los microorganismos contienen como materia activa 8-hidroxiquinolinas en las que un radical, a lo menos, de una N-metilamida de un ácido alfa-halogen- 20. substituido y etilénicamente insaturado o de un ácido alfa,beta-dihalogen-substituido alifático en el átomo de carbono del grupo metilamido está ligado a un átomo de carbono cíclico de un radical 8-hidroxiquinolínico, y asimismo, eventualmente, una



materia de vehículo.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los agentes contienen como materia activa una 8-hidroxiquinolina de la fórmula

5.



10. en la que

R significa el grupo $\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}_2$ o $-\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}_2$ (donde

X representa un átomo de cloro, y, preferentemente, de bromo),

15. Y significa un átomo de halógeno o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono,

Z₁ y Z₂ significan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono y

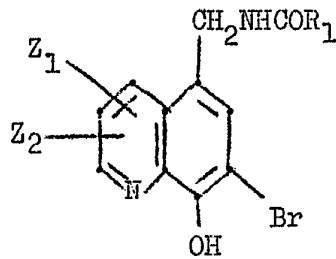
20. m significa 1 ó 2.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracteri-



zado porque los agentes contienen como materia activa una 8-hidroxi quinolina de la fórmula

5.



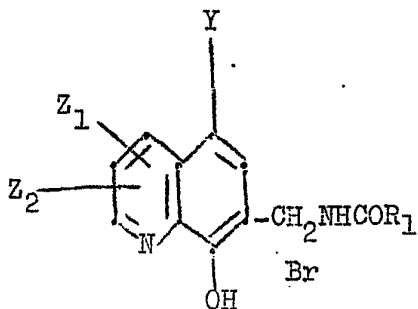
en la que

10. R_1 significa el grupo $\begin{array}{c} -C=CH_2 \\ | \\ Br \end{array}$ o $\begin{array}{c} -CH-CH_2 \\ | \quad | \\ Br \quad Br \end{array}$,

mientras que

15. Z_1 y Z_2 significan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono (en particular, un radical metílico).

5. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque los agentes contienen como materia activa una 8-hidroxiquinolina de la fórmula



5. en la que

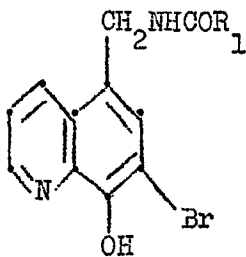
Y significa un átomo de cloro o de bromo o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono (en particular, un radical metílico), mientras que

10. Z_1 y Z_2

significan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un radical alquílico con 1 a 4 átomos de carbono (en particular, un radical metílico).

6. Procedimiento según la reivindicación 4, caracteri-

15. zado porque los agentes contienen como materia activa 8-hidroxiquinolinas de la fórmula



20.

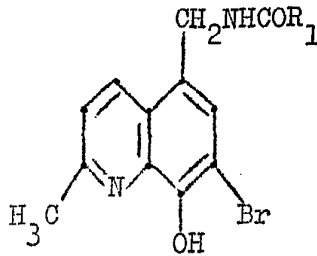


en la que

R_1 significa el grupo $\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}_2$ o $\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}_2$

7. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque los agentes contienen como materia activa una 8-hidroxiquinolina de la fórmula
- 5.

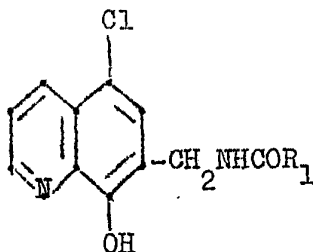
10.



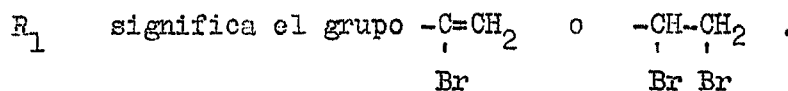
15. en la que

R_1 significa el grupo $\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{CH}_2$ o $\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\underset{\text{Br}}{\underset{|}{\text{CH}}}_2$.

8. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque los agentes contienen como materia activa la 8-hidroxiquinolina de la fórmula



5. en la que



9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque los agentes contienen como materia activa una 8-hidroxiquinolina de la composición que se ha indicado, cuyo radical de N-metilamida se deriva de un ácido alfa-halogeno-substituido y etilénicamente insaturado.

10. Procedimiento para combatir los microorganismos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria
15. descriptiva que consta de 24 hojas foliadas y escritas a máquina por una cara.

Madrid, a 22 de Diciembre 1966
p.a.

JAIMÉ ISERÀ

firmado: JOSÉ RODRIGUEZ