



343199

Case 597k/E

343199

C07D 87/14

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN AGENTE ANTIMICROBIANO"  
a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, residente  
en Basilea (Suiza).

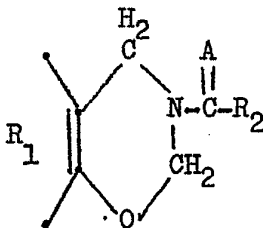
. = .

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento son agentes antimicro-  
biano que contienen como materia activa a lo menos una  
N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula

(I)

5.



POOR  
QUALITY



# 343199

en la que

A significa un átomo de azufre o, preferentemente, un átomo de oxígeno,

5.  $R_1$  significa un radical que contiene un solo anillo hexagonal carbocíclico o aromático, el cual está condensado con el anillo dihidro-oxacínico de la manera indicada por las rayas de valencia; y si  $R_1$  es un radical bencénico monocíclico, presenta todavía a lo menos otro sustituyente más,

10. mientras que

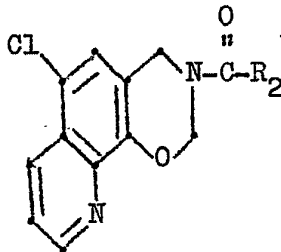
$R_2$  significa un radical alifático o aromático, unido por un átomo de carbono al grupo



15. Para  $R_1$  entran por lo tanto en cuenta, sobre todo, los radicales bencénicos sustituidos; pero también son posibles sistemas de anillo heterocíclico, por ejemplo las quinolinas de la fórmula

20.

(II)



= 3 =

343199

19



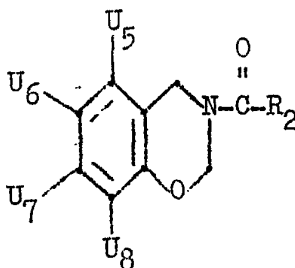
donde

$R_2$  tiene el significado que se ha expuesto antes.

De las N-acil-3,4-dihidro-oxacinas de la fórmula (I) se prefieren los compuestos de la fórmula

5.

(III)



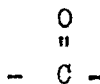
10.

En esta fórmula (III), uno a lo menos de los símbolos U, de preferencia  $U_6$ , significa un átomo de halógeno, un radical alquílico (eventualmente substituído con ulterioridad), un grupo nitro o un radical bencénico (eventualmente substituído con ulterioridad) unido directamente o por medio de un grupo azoico al radical bencénico yuxtacondensado, mien-

15.

tras que los demás símbolos U significan átomos de hidrógeno o uno de los substituyentes resoflados y  $R_2$  significa un radical alifático o aromático unido por un átomo de carbono al grupo

20.

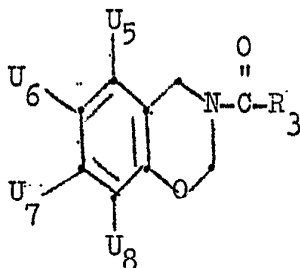


Particular interés tienen los compuestos de la fórmula



343199

(IV)



5.

en la que

$U_5$ ,  $U_6$ ,  $U_7$  y  $U_8$  tienen el significado que ya se ha expuesto, mientras que

10.

$R_3$  representa un grupo metílico sustituido, como un grupo de morfolinometilo, un grupo de cianometilo, un grupo de tiocianometilo o un radical de otilmotiltioéter; pero en particular representa un grupo de halogenmetílico, como un grupo de fluorometilo, clorometilo, bromometilo o yodometilo, un radical bencénico (eventualmente sustituido con ulterioridad) o un grupo alquénico. Sin embargo, se prefieren en especial las oxacinas de la fórmula

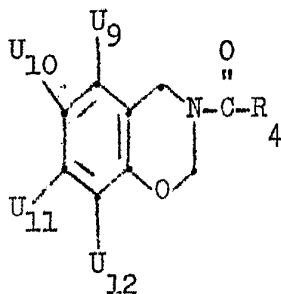
15.



= 5 =

343199

(V)

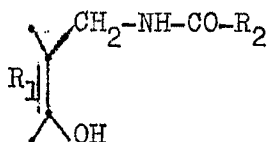


5.

- en las que a lo menos uno de los símbolos U representa un grupo de butilo terciario, un grupo de isopropilo, un grupo de trifluorometilo, un grupo de p-clorofenilo, un grupo p-clorofenildiazoico o un grupo hidroxílico, pero en particular un átomo de flúor, de cloro o de bromo, un grupo de metilo o un grupo nitro. Entre estos substituyentes se prefieren asimismo el átomo de cloro. R<sub>4</sub> representa un grupo halogenmetílico, un grupo de vinilo o un grupo de alfa-halogenvinilo. El radical clorometílico asume una posición preferente entre estos significados para R<sub>4</sub>.
- 10.
- 15.

Las N-acil-3,4-dihidro-oxacinas-(1,3) de la fórmula (I) se preparan ventajosamente haciendo reaccionar compuestos de la fórmula

20. (VI)



en la que



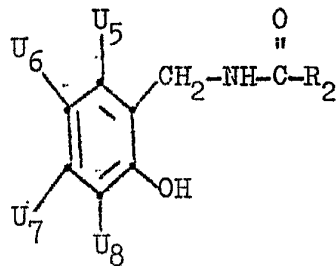
# 343199

$R_1$  y  $R_2$  tienen el significado que se ha expuesto antes, en un medio anhidro que contiene disolventes orgánicos inertes o ácido sulfúrico concentrado, con formaldehído o con agentes donadores de formaldehído, en presencia de catalizadores ácidos, y procediendo eventualmente a otras reacciones más en el radical acílico.

Como materias de partida se emplean de preferencia los o-acilaminofenilfenoles de la fórmula

10.

(VII)

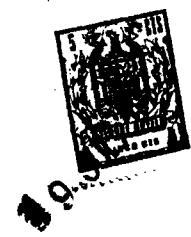


15. en la que

$U_5$ ,  $U_6$ ,  $U_7$ ,  $U_8$  y  $R_2$  tienen el significado que ya se ha expuesto.

20. El cierre del anillo se efectúa preferentemente con formaldehído gaseoso o, en particular, con paraformaldehído. En calidad de catalizador ácido es particularmente apto el ácido p-toluensulfónico; y como disolventes inertes se emplean preferentemente el benceno, el tolueno, el

343199

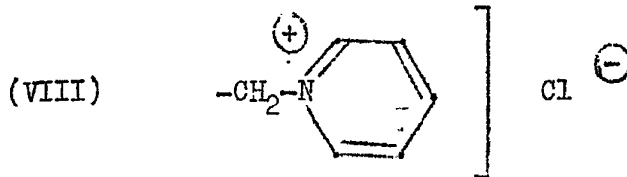


xileno, el clorobenceno o mezclas de benceno-dioxano. Se calienta la mezcla reaccional, se elimina por destilación aco-  
trópica el agua de la reacción, se aísla el producto y, si  
es preciso, se le recritaliza para la purificación.

5. En las nuevas N-acil-3,4-dihidro-oxacinas-(1,3)  
de la fórmula (I) así obtenidas pueden efectuarse todavía,  
por ejemplo, las reacciones siguientes, sin que se destruya  
el sistema oxacínico:

- 10. - En el caso de que  $R_2$  sea igual a  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}_2\text{H}_5$ , se deja  
que el grupo de tioéter se oxide tranquilamente a gru-  
po de sulfóxido.
- En el caso de que  $R_2$  sea igual a  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , se pueden  
obtener tranquilamente con piridina sales cuaternarias  
de piridinio en las que  $R_2$  corresponde a la fórmula

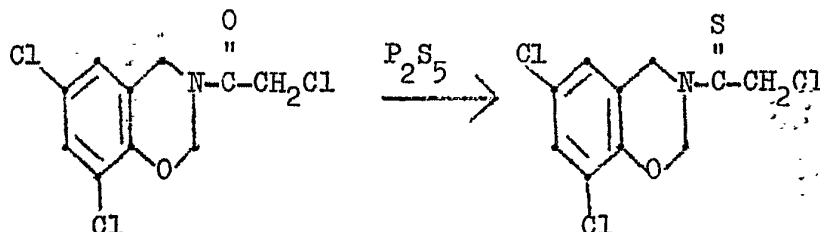
15.



- 20. - Con pentasulfuro de fósforo se obtienen, a partir de  
N-acil-dihidro-oxacinas apropiadas, las correspondien-  
tes N-tioacil-dihidro-oxacinas, por ejemplo:



343199



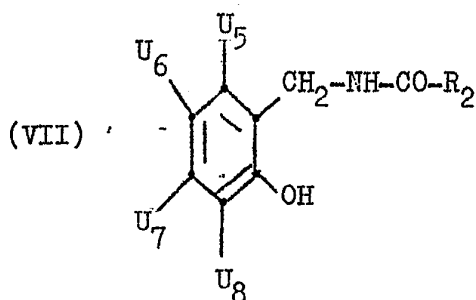
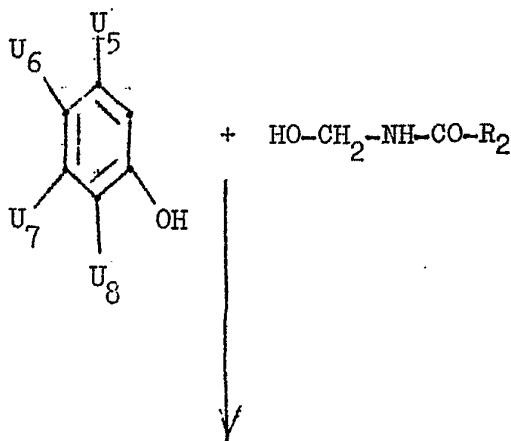
5. - En el caso de que  $R_2$  sea igual a  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ , se puede añadir tranquilamente bromo al enlace doble acrílico. De las N-(alfa,beta-dibromo-propionil)-dihidro-oxacinas-(1,3) así obtenidas se puede dissociar bromuro de hidrógeno para obtener los correspondientes derivados de alfa-bromo-acrilóilo. Las N-acrilóil-dihidro-oxacinas-(1,3) pueden polimerizarse en solución o en emulsión por los métodos usuales.
- 10.

Los productos de partida de las fórmula (VI) o (VII) necesarias para la preparación de la N-acil-dihidro-oxacinas-

15. (1,3) pueden obtenerse de manera ya de sí conocida por la llamada "condensación de Tscherniak" de fenoles apropiados, por ejemplo con N-hidroximetilcarbonamidas:



343199



donde

R<sub>2</sub>, U<sub>5</sub>, U<sub>6</sub>, U<sub>7</sub> y U<sub>8</sub> tienen el significado que se ha expuesto antes.

- También en estas materias de partida de la
15. fórmula (VI) pueden efectuarse todavía reacciones para la conversión de los sustituyentes, igual que en las N-acil-3,4-dihidrooxacinas-(1,3). Así, por ejemplo, en el caso de que R<sub>2</sub> corresponda a un grupo halogenmetílico, el átomo de halógeno se puede cambiar por otros átomos de halógeno, por
20. un radical amínico secundario, por un radical alquilmereap-



19 JUL

# 343199

tánico o por un grupo ciano, mediante reacción, por ejemplo, con un haluro sódico, con morfolina, etilmercaptano o cianuro potásico. Los radicales  $TR_2$  insaturados añaden igualmente bromo.

5. Como ya se ha dicho, las N-acil-3,4-dihidro-oxacinas-(1,3) de la fórmula (I) en las que A y  $R_1$  tienen el significado ya expuesto y  $R_2$  representa un grupo alquénico o alfa-halogenoalquénico se pueden polimerizar, por ejemplo homopolimerizar o eventualmente copolimerizar, con otros compuestos copolimerizables insaturados etilénicamente.

10. Los compuestos de la fórmula (I) tienen propiedades antimicrobianas, en particular fungicidas y/o bactericidas, y bacteriostáticas. En consecuencia se los emplea como fungicidas, bactericidas y bacteriostáticos.

15. Los agentes antimicrobianos que contienen compuestos de la fórmula (I) pueden, por lo demás, prepararse y utilizarse de manera usual, ya de sí conocida. Muy valioso en los nuevos agentes es el amplio espectro de acción antimicrobiana, que se extiende tanto a las bacterias y a los hongos gram-positivos como a las bacterias y a los hongos gram-negativos. Aquí es particularmente estimable en el aspecto técnico de la aplicación la falta de olor y de color de los compuestos de la fórmula (I). Este invento, por lo tanto, abarca igualmente su aplicación para combatir los
20. microorganismos muy en general. El empleo es posible en muy
- 25.



343199

amplia fase, particularmente para proteger los substratos orgánicos contra el ataque de las bacterias y los hongos destructores y patógenos. Los compuestos de la fórmula (I) sirven en consecuencia de agentes de conservación y de agentes de desinfección para los géneros textiles y productos técnicos de toda clase, en la medicina veterinaria y en cosmética.

Entre los productos técnicos que pueden conservarse con ayuda de los compuestos de la fórmula (I) cabe relevar, como ejemplos, los siguientes: agentes auxiliares textiles o para el acabado textil, colas, aglutinantes, pinturas, pastas para teñir y estampar y preparaciones semejantes a base de colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos, aún aquellos que contienen concomitantemente mezclas de caseína o de otros compuestos orgánicos. También las pinturas para paredes y techos, por ejemplo los que contienen un aglutinante del color provisto de albúmina, quedan protegidas del ataque de las bacterias por una adición de los nuevos compuestos.

Además, los compuestos de la fórmula (I) pueden emplearse para el acabado conservador y desinfectante de fibras y géneros textiles, para lo cual se los puede aplicar a las fibras naturales y artificiales, en las que despliegan una acción duradera contra las bacterias y los hongos nocivos (y aún patógenos). La adición puede efectuarse



343199

en tal caso antes, al mismo tiempo o después de un tratamiento de estos géneros textiles con otras materias, por ejemplo pastas para tñir o estampar, aprestos, etc.

Los géneros textiles así tratados presentan

5. también protección contra la aplicación de olor sudoral como el que ocasionan las bacterias.

También en la industria de la celulosa y del papel pueden utilizarse los compuestos de la fórmula (I) como agentes de conservación, entre otros fines para impedir la conocida formación de moflago ocasionada por las bacterias en las instalaciones emplodadas para la fabricación del papel.

10. Además, por combinación de compuestos de la fórmula (I) con materias de actividad detergente o tensio-activas se puede llegar a agentes de lavado y de limpieza con excelente acción antimicrobiana. Estos compuestos pueden incorporarse, por ejemplo, en jabones o combinarse con materias detergentes o tensioactivas exentas de jabón o con mezclas de materias jabonosas y materias detergentes sin jabón, y en estas combinaciones su actividad antimicrobiana se mantiene en toda la extensión.
- 15.
- 20.

- Los agentes de limpieza que contienen compuestos de la fórmula (I) pueden utilizarse en la industria y en el hogar, lo mismo que en la rama de la alimentación,
25. por ejemplo en granjas lecheras, fábricas de cerveza y ma-



343199

taderos. También pueden emplearse compuestos de la fórmula (I) como componentes de preparaciones destinadas a la limpieza o la desinfección en hospitales y en la práctica médica.

5. Su acción puede aprovecharse también en aprestos conservadores y desinfectantes para los plásticos. Cuando se emplean plastificantes es ventajoso añadir al plástico compuestos de la fórmula (I) disueltos o dispersos en el plastificante. Combíene procurar la distribución más uniforme posible en el plástico. Los plásticos de propiedades antimicrobianas pueden hallar empleo para objetos de uso de toda clase en los que se desee actividad contra los microbios; así, por ejemplo, en esterillas o felpudos para los pies, cortinas para cuartos de baño, asientos, rejillas de las piscinas y colgaduras para las paredes.
- 10.
- 15.

Con la incorporación a las masas para ceras y encáusticos, se obtienen agentes para el cuidado del suelo y del mobiliario dotados de acción desinfectante.

20. Los compuestos de la fórmula (I) pueden aplicarse de las más diversas maneras a los materiales textiles que se tenga que proteger; por ejemplo, mediante impregnación o rociado con soluciones o suspensiones que contengan dichos compuestos en calidad de materia activa. El contenido de materia activa puede hallarse aquí, según la finalidad de empleo, entre 1 y 30 g de substancia activa por litro del
- 25.



343199

líquido de tratamiento. La mayoría de las veces, un contenido de 0,1 a 3% de materia activa protege suficientemente contra el ataque de los microbios los materiales textiles, tanto de origen sintético como de origen natural. La materia

5. activa puede incorporarse junto con otros agentes auxiliares textiles, como aprestantes, tratamientos contra las arrugas, etc.

Las formas de empleo pueden corresponder a las formulaciones usuales para los agentes antiparasitarios;

10. por ejemplo, los agentes que contienen los compuestos de la fórmula (I) pueden eventualmente contener también otros aditivos, como materias de vehículo, disolventes, diluentes, dispersantes, humectantes o fijadores, etc., lo mismo que otros agentes antiparasitarios.

15. En las recetas de preparación y en los ejemplos que siguen, las partes que se expresan son partes en peso, y los porcentajes, porcentajes en peso, en tanto no se indique otra cosa.



343199

RECETAS DE PREPARACION

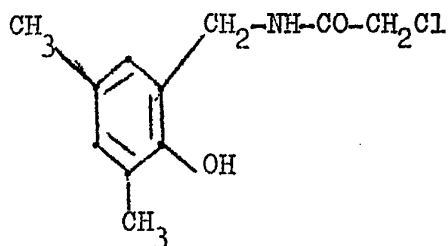
para los compuestos de la fórmula (VII)  
necesarios como sustancias de partida

A. Se disuelven en 1500 cc de alcohol absoluto

5. 136 g de N-hidroximetil-cloroacetamida. Se añaden a la solución 122 g de 2,4-dimetilfenol y luego 70 cc de ácido clorhídrico al 37 %, con lo que la mezcla se calienta ligeramente por sí misma. Se la deja reposar durante 12 horas, tapada, y después se extrae el disolvente en vacío sobre
10. baño de agua caliente. El residuo, oleoso al principio, cristaliza espontáneamente con el enfriamiento. Recristalizando (eventualmente varias veces) en 1500 cc de alcohol/agua (1:1), se obtienen 96,6 g (42,5% de la teoría) del producto de la fórmula

15.

(A)



20. Punto de fusión: 116 a 117° C

Análisis: hallado: C 58,1 H 6,2 N 6,1

calculado: C 58,0 H 6,2 N 6,1.

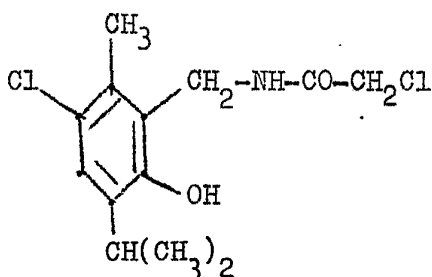


343199

- B. Se disuelven 18,5 g de 4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenol en una mezcla de 100 cc de ácido acético glacial y 30 cc de ácido pirofosfórico. A un máximo de 20° C, se añaden 13,6 g de N-hidroximetil-cloroacetamida, en porciones, y se agita hasta que todo está disuelto. Después de 4 días de reposo, una parte del producto de la reacción aparece cristalizada y es separada por succión. Se deslíe el filtrado agitándolo en una mezcla de 150 cc de cloroformo y 300 cc de agua, se separa la fase orgánica, se la deslíe de nuevo con agua fresca, mientras se la alcaliniza débilmente con una solución 2-n de carbonato sódico, se la seca con sulfato sódico y se extrae el disolvente. Se obtiene más producto de reacción de la fórmula (B) como residuo cristalino. Rendimiento: 22,9 g (79 % del teórico).

15.

(B)



20. Punto de fusión: 129 a 131° C después de recristalización en tetracloruro de carbono.

|                    |   |      |   |     |   |     |
|--------------------|---|------|---|-----|---|-----|
| Análisis: hallado: | C | 53,7 | H | 5,7 | N | 4,8 |
| calculado:         | C | 53,8 | H | 5,9 | N | 4,8 |

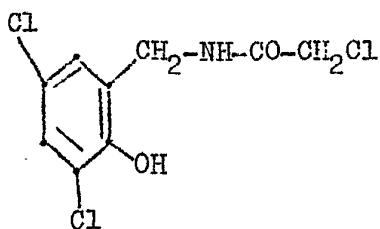


343199

- C. A un máximo de 20° C y con refrigeración, se disuelven consecutivamente 81,5 g de 2,4-diclorofenol y 68 g de N-hidroximetil-cloroacetamida en 500 cc de ácido sulfúrico al 96 %. Después de dos horas de reposo a la temperatura ambiente, se vierte en chorro delgado sobre 2 kg de hielo. Se obtiene primeramente un material de grumos tenaces, que eventualmente se desmenuza y se agita bien durante varias horas con 200 cc de agua. Ello hace que todo él cristalice y se descomponga en un precipitado pulverulento. Se separa por succión y se quita el ácido lavando con agua. Después de secar, se recrystaliza en 1500 cc de tetracloruro de carbono y se obtienen 98 g (73 % de la teoría) del compuesto de la fórmula
5. ambiente, se vierte en chorro delgado sobre 2 kg de hielo.
10. por succión y se quita el ácido lavando con agua. Después de secar, se recrystaliza en 1500 cc de tetracloruro de carbono y se obtienen 98 g (73 % de la teoría) del compuesto de la fórmula

15.

(C)



20.

Punto de fusión: 110 a 112° C

Análisis: hallado: C 39,9 H 2,7 N 4,7  
calculado: C 39,8 H 2,7 N 4,6.

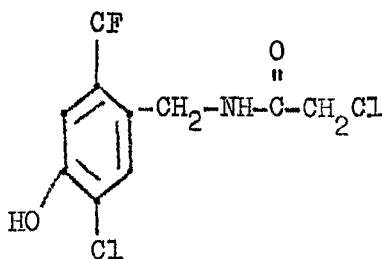


343199

- D. Se disuelven en 70 cc de ácido sulfúrico al 98 % 10 g de 2-dicloro-5-trifluorometil-fenol y luego, a 10° C y en el curso de una hora, se introducen continuamente 6,6 g de N-hidroximetil-cloroacetamida. Se agita a 10° C
5. durante  $\frac{1}{2}$  hora todavía y luego se vierte en una mezcla de 300 g de hielo y 400 cc de cloruro de metileno. Después de agitar bien, se filtra por succión y se quita el ácido lavando el residuo del filtro primeramente con un poco de cloruro de metileno y luego con agua. Se obtienen 5,8 g (37,5 %
10. de la teoría) del compuesto de la fórmula

15.

(a)



punto de fusión: 170 a 172° C (después de recristalización en cloroformo).

20. Análisis: hallado: C 39,9 H 2,7 N 4,7  
calculado: C 39,8 H 2,7 N 4,6.



= 19 =

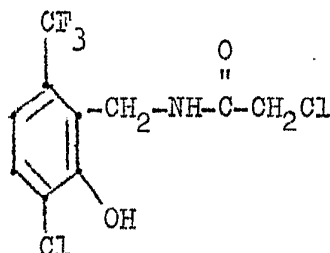
# 343199

El espectro de resonancia de los protones del compuesto (d) muestra que los dos átomos de hidrógeno aromáticos no están contiguos (dos señales; en 7,33 y respectivamente 7,58 ppm).

5. Se separa la fase de cloruro de metileno del filtrado, se la lava con sulfato sódico y se evapora el disolvente. Se obtienen como residuo 6,6 g (42,8 % de la teoría) del compuesto

10.

(D)



15. Punto de fusión: 92 a 94° C (después de recristalización en un poco de tetracloruro de carbono).

|           |            |        |       |          |
|-----------|------------|--------|-------|----------|
| Análisis: | hallado:   | C 39,7 | H 2,7 | Cl 23,6  |
|           | calculado: | C 39,8 | H 2,7 | Cl 23,5. |



# 343199

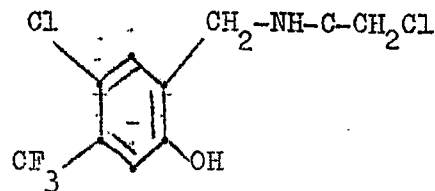
E. y F.

De manera análoga a la empleada para el par de isómeros de posición d/D, se obtiene, a partir de 4-cloro-5-trifluorometilfenol y N-hidroximetil-cloroacetamida en ácido sulfúrico al 98 %, el par de isómeros de posición E/F,

5. que puede ser separado por cristalización fraccionada en tetracloruro de carbono.

10.

(E)

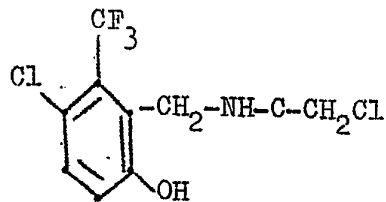


Punto de fusión: 130 a 132° C (recristalizando en tetracloruro de carbono).

15. Análisis: hallado: C 39,5 H 2,9 N 4,6  
calculado: C 39,8 H 2,7 N 4,7

20.

(F)



Punto de fusión: 113 a 115° C (en tetracloruro de carbono).



= 21 =

# 343199

|           |            |        |       |        |
|-----------|------------|--------|-------|--------|
| Análisis: | hallado:   | C 40,1 | H 2,7 | N 4,7  |
|           | calculado: | C 39,8 | H 2,7 | N 4,7. |

La atribución de la posición en este par de isómeros de posición se realiza de la manera siguiente: se

5. ciclizan ambos con formaldehído, formando benzoxacinas [(E)——(41) y (F)——(40)], y en estas benzoxacinas se determina por resonancia de protones la posición de los átomos de hidrógeno aromáticos. En la benzoxacina (40), originada de (F), los átomos de hidrógeno aromáticos son contiguos; se obtiene un cuádruplete típico en 6,92 ppm, 7,08 ppm, 7,29 ppm y 7,42 pp. La benzoxacina (41), originada de (E), muestra en la región de los átomos de hidrógeno aromáticos únicamente una señal con inflexión (en 7,25 ppm).
- 10.

15. Por los procedimientos operatorios que se han descrito en las recetas de preparación A a F pueden obtenerse de manera análoga también los productos de partida G a AA, reseñados en la tabla I.

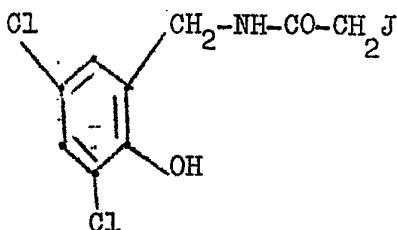
20. Mediante conversión de los substituyentes, se preparan los productos de partida BB a LL siguientes:



343199

- BB. Se añade una solución de 15 g de 2,4-dicloro-6-cloroacetamidometilfenol (= sustancia C) en 500 cc de acetona a una solución de 12,5 g de yoduro sódico en 60 cc de acetona. Se deja reposar la mezcla tapada durante 13 horas,
5. se la filtra para separarla del cloruro sódico precipitado y se extrae por completo del filtrado el disolvente, en vacío. Se recoge el residuo oleoso en 100 cc de benceno y se filtra para separar el exceso de yoduro sódico no disuelto. Se vuelve a evaporar el filtrado en vacío, hasta sequedad, y se obtienen como residuo cristalino 14,6 g (81 % de la teoría) del compuesto de la fórmula
- 10.

(BB)



15.

Punto de fusión: 124° C después de recristalización en metanol/agua (1:1).

Análisis: hallado: C 29,9 H 2,3 N 3,9

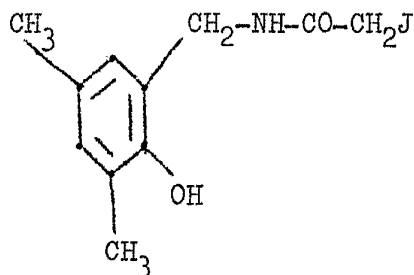
calculado: C 30,0 H 2,2 N 3,9



# 343199

CC. A partir de 2,4-dimetil-6-cloroacetamidometil-fenol (= substancia A), y procediendo de manera análoga a la receta BB, se obtiene con 70 % de rendimiento el compuesto de la fórmula

5. (CC)



10. Punto de fusión: 110 a 111° C después de recristalización en metanol/agua (1:).

Análisis: Hallado: C 41,0 H 4,4 J 39,6

calculado: C 41,4 H 4,4 J 39,8

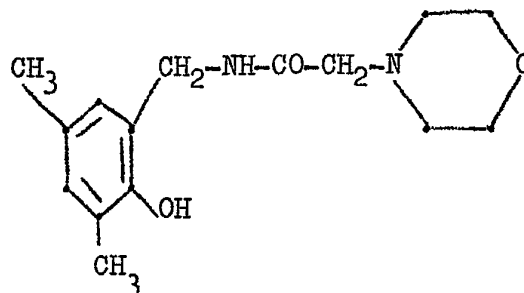


343199

DD. Se disuelven en 40 cc de morfolina 15 g de 2,4-dimetil-5-cloroacetamidometil-fenol (= substancia A). Al cabo de breve tiempo aparece un intenso calentamiento espontáneo, acompañado de segregación de cristales. Se deja

5. reposar durante la noche, se mezcla con 100 cc de lejía 2-n de sosa cálcica y se elimina por agotamiento con éter el exceso de morfolina, se neutraliza despacio la fase acuosa con unos 70 cc de ácido clorhídrico 2-n y se obtiene así el producto en forma de un precipitado incoloro:
10. 13,7 g (74 % de la teoría)

(DD)



15.

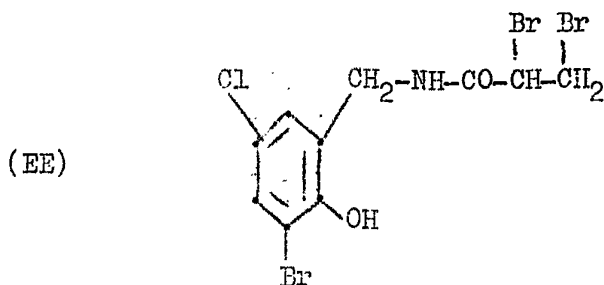
Punto de fusión: 136 a 138° C después de recristalización en alcohol/agua (1:1)

|               |            |        |       |         |
|---------------|------------|--------|-------|---------|
| 20. Análisis: | hallado:   | C 64,6 | H 7,9 | N 10,0  |
|               | calculado: | C 64,7 | H 8,0 | N 10,1. |



343199

- EE. Con adición de una pizca de hidroquinona, se disuelven mediante ligero calentamiento 27,9 g de 2-acetil-4-clorofenol en 200 cc de ácido acético glacial. Se vuelve a enfriar hasta la temperatura ambiente y, refrigerando con agua helada, se instilan rápidamente 42,2 g de bromo. La reacción se inicia inmediatamente con bastante calentamiento espontáneo. Se deja reposar durante 12 horas a la temperatura ambiente, con lo cual el producto se deposita en forma de precipitado cristalino. Se le separa filtrando por succión y se le recrystaliza en 600 cc de benceno. Rendimiento: 28 g (47 % de la teoría) del producto de la fórmula
- 5.
- 10.



15.

Punto de fusión: 153 a 154°C

Análisis: hallado: C 26,6 H 2,0 N 3,1 Br 52,5

20.

calculado: C 26,7 H 2,0 N 3,1 Br 53,2.

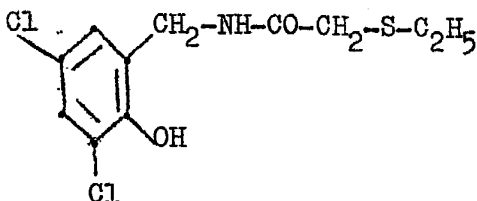


# 343199

FF. 26,8 g de 2,4-dicloro-6-cloroacetamidometil-  
fenol (= substancia C), disueltos en 160 cc de alcohol abso-  
luto, se añaden a una solución de 6,9 g de sodio y 14,8 cc  
de etilmercaptano en 200 cc de alcohol absoluto. Se deja re-  
5. posar durante 24 horas a la temperatura ambiente, con lo cual  
se deposita un predipitado de cloruro sódico, se neutraliza  
con ácido clorhídrico 2-n, se filtra para separar el cloruro  
sódico precipitado y se concentra el filtrado hasta 250 cc  
10. por destilación a la presión normal. Luego se añaden 800 cc  
de agua, con lo cual se precipita en forma de sedimento cris-  
talino el producto de la fórmula (FF). Rendimiento: 27,5 g  
(93 % de la teoría).

15.

(FF)



Punto de fusión: 104 a 105° C después de recristalización  
en muy poco benceno.

20.

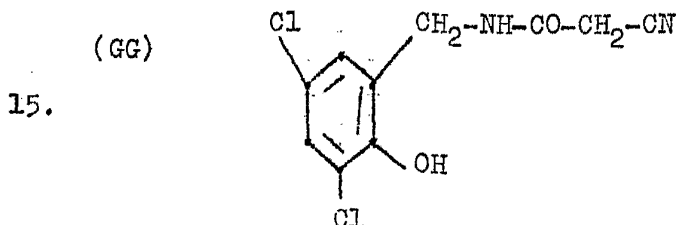
Análisis: hallado: C 44,9 H 4,4 Cl 24,0  
calculado: C 44,9 H 4,4 Cl 24,1



343199

- GG. Se disuelven en 1000 cc de agua destilada hirviente 75 g de cianuro potásico. Se introduce en la solución hirviente una suspensión de 26,8 g de 2,4-dicloro-6-cloroacetamidometilfenol (= substancia C) en un poco de agua y se
5. mantiene la mezcla en ebullición durante 5 minutos todavía. Después se enfría rápidamente hasta la temperatura ambiente y se filtra por succión para separar un depósito precipitado.

- Refrigerando, se deslíe el filtrado por agitación en 375 cc de ácido clorhídrico 4-n. Se obtienen así,
10. después de separar por succión el precipitado originado y de quitar el ácido mediante lavado, 18,8 g (72,6 % de la teoría) del compuesto de la fórmula



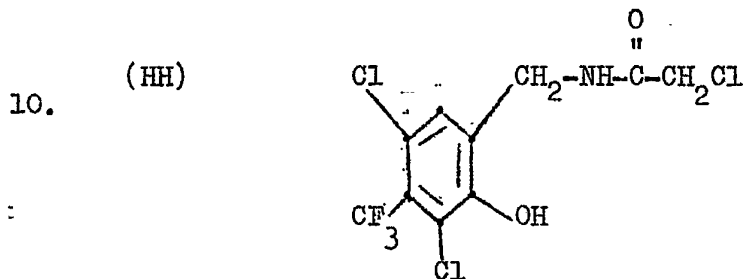
20. Punto de fusión: 150° C (después de recristalización en 300 cc de xileno).

Análisis: hallado: C 46,1 H 3,2 N 10,8  
calculado: C 46,4 H 3,1 N 10,8.



# 343199

- HH. Se disuelven en 55 cc de ácido acético glacial 10 g de la sustancia E. Se introducen en la solución 3,5 g de cloro, a 10° C y en el curso de  $\frac{1}{2}$  hora, y luego se deja reposar a la temperatura ambiente durante 4 horas todavía.
5. Se extrae el disolvente en vacío por completo y, después de triturar el residuo, al principio oleoso, se obtienen 10,9 g (98,5 % de la teoría) del producto cristalino

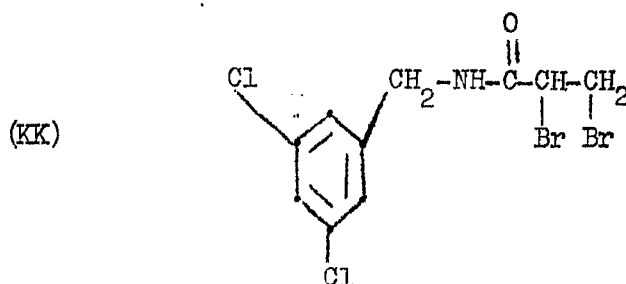


15. Punto de fusión: 132 a 133° C (después de recristalización en tetracloruro de carbono).
- Análisis: hallado: C 35,9 H 2,1 Cl 31,5  
calculado: C 35,7 H 2,1 Cl 31,6
20. II y JJ. Se preparan de manera análoga a la de HH.



# 343199

KK. Con ligero calentamiento, se disuelven 24,6 g de la substancia G en 300 cc de ácido acético glacial. Se añade una pizca de hidroquinona y luego se instilan con bastante rapidez, a la temperatura ambiente, 16 g de bromo disueltos en 20 cc de ácido acético glacial. Al cabo de una hora de reposo, se deslíe en 2 litros de agua, se filtra por succión y se quita el ácido por lavado. Se obtiene, con rendimiento cuantitativo (40 g), el producto



Punto de fusión: 144 a 146° C (después de recristalización en benceno).

Análisis: hallado: C 29,9 H 2,3 N 3,4

calculado: C 29,6 H 2,2 N 3,4 .

343199

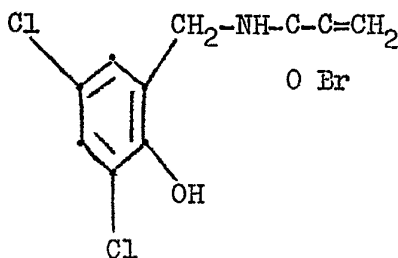


19 JUN

- LL. Se disuelven 10 g de la substancia KK en una mezcla de 49,2 cc de NaOH 1-normal y 50 cc de agua. Al cabo de  $\frac{1}{2}$  hora se acidifica ligeramente con ácido sulfúrico diluído y se recoge en cloroformo el precipitado oleoso. Después de secar con sulfato sódico la solución clorofórmica y de extraer el disolvente en vacío, se obtienen como residuo cristalino 7,1 g (89 % de la teoría).
- 5.

(LL)

10.



15. Punto de fusión: 106 a 107° C (después de recristalización en benceno).

Análisis: hallado: C 37,0 H 2,6 N 4,2  
calculado: C 37,0 H 2,5 N 4,3.

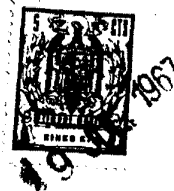


TABLA I

343199


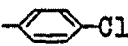
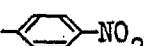
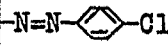


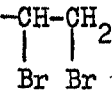
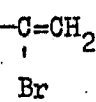
| Pro-<br>duc-<br>to | Substituyentes de la fórmula (VII) |                  |                  |                                  |                     | Punto de fu-<br>sión en °C |
|--------------------|------------------------------------|------------------|------------------|----------------------------------|---------------------|----------------------------|
|                    | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>   | U <sub>7</sub>   | U <sub>8</sub>                   | R <sub>2</sub>      |                            |
| A                  | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H               | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> Cl | 116 - 117                  |
| B                  | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H               | -1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -CH <sub>2</sub> Cl | 129 - 131                  |
| 5. C               | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 110 - 112                  |
| D                  | -CF <sub>3</sub>                   | -H               | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 92 - 94                    |
| E                  | -H                                 | -Cl              | -CF <sub>3</sub> | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 130 - 132                  |
| F                  | -CF <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H               | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 113 - 115                  |
| 10. G              | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH=CH <sub>2</sub> | 137                        |
| H                  | -H                                 | -Cl              | -H               | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 143                        |
| I                  | -H                                 | -Cl              | -H               | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> Cl | 85 - 86                    |
| J                  | -H                                 | -Cl              | -H               | -Br                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 108 - 110                  |
| K                  | -H                                 | -Br              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 113                        |
| 15. L              | -Cl                                | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 132                        |
| M                  | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 138 - 139                  |
| N                  | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 112 - 114                  |
| O                  | -CH <sub>3</sub>                   | -Br              | -H               | -Br                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 126 - 128                  |
| 20. P              | -CH <sub>3</sub>                   | -Br              | -H               | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> Cl | 145 - 146                  |
| Q                  | -H                                 | -Cl              | -Cl              | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 151 - 154                  |
| R                  | -OH                                | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 189 - 192                  |
| S                  | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> F  | 118                        |
| 25. T              | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Br | 108 - 110                  |

**POOR  
QUALITY**



TABLA II

343199

| Pro-<br>duc-<br>to | Substituyentes de la fórmula (VII) |   |                  |                  |   | Punto de fu-<br>sión, en °C |
|--------------------|------------------------------------|---|------------------|------------------|---|-----------------------------|
|                    | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>  | U <sub>7</sub>   | U <sub>8</sub>   | R <sub>2</sub>  |                             |
| U                  | -H                                 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -CH <sub>3</sub> |     | 112 - 114                   |
| V                  | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              |     | 198                         |
| W                  | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              |     | 183 - 187                   |
| 5. X               | -H                                 |  | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 150 - 151                   |
| Y                  | -H                                 |  | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 151 - 152                   |
| Z                  | -H                                 | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | -H               | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> Cl   | 113 - 114                   |
| AA                 | -H                                 | -Cl   | -H               | -F               | -CH <sub>2</sub> Cl   | 121 - 122                   |
| 10. BB             | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> J  | 124                         |
| CC                 | -H                                 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> J  | 110 - 111                   |
| DD                 | -H                                 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -CH <sub>3</sub> |  | 136 - 138                   |
| EE                 | -H                                 | -Cl   | -H               | -Br              | -CHBr-CH <sub>2</sub> Br  | 153 - 154                   |
| FF                 | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                     | 104 - 105                   |
| 15. GG             | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> CN   | 160                         |
| HH                 | -H                                 | -Cl   | -CF <sub>3</sub> | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 132 - 133                   |
| II                 | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl   | -CH <sub>3</sub> | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 167 - 169                   |
| JJ                 | -NO <sub>2</sub>                   | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 161 - 162                   |
| 20. KK             | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              |   | 144 - 146                   |
| LL                 | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              |   | 106 - 107                   |



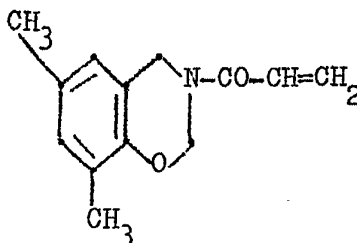
= 33 =

# 343199

## EJEMPLO 1

- Agitando bien, se calientan a 70° C durante 15 minutos 45 g de 2,4-dimetil-6-acriloilamidometil-fenol, 13,2 g de paraformaldehido, 0,9 g de ácido p-toluensulfónico y una pequeña punta de espátula de tiofenacina, junto con 300 cc de benceno seco, con lo cual todo entra en disolución. Se destilan luego 125 cc de benceno, lo cual hace que se segreguen en el destilado 4,2 cc de agua (en teoría, 3,9 cc). Se enfría la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se sacude la solución bencénica con 200 cc de lejía 1-n de sosa cálcica y luego, por dos veces todavía, con 100 cc de agua cada vez, para eliminar el derivado fenólico que acaso no haya reaccionado. Se seca la fase bencénica con sulfato sódico y luego se elimina el disolvente en vacío.
- Se obtienen como residuo 44,0 g (92 % de la teoría) del compuesto de la fórmula

(1)



20.

Punto de fusión: 54 a 65° C (después de recristalización en benceno).

Análisis: hallado: C 71,9 H 7,1 N 6,6

25.

calculado: C 71,9 H 7,0 N 6,5 .



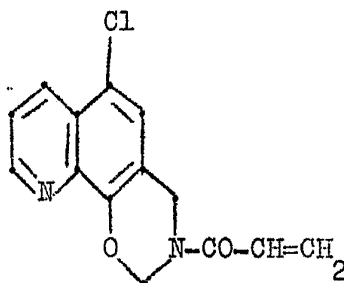
# 343199

## EJEMPLO 2

Se calientan a 100° C durante 15 minutos 5,8 g de 5-cloro-7-acriloilamidometil-8-oxiquinolina, 2,5 g de ácido p-toluensulfónico, 2,5 g de paraformaldehído y una pizca de tiofenacina junto con 110 cc de xileno seco. Se destilan luego 10 cc de xileno, con lo cual se segregan en el destilado 0,4 cc de agua. Se enfría la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la filtra por succión para separar el sedimento precipitado. Se pulveriza bien el sedimento de secado, se lo agita algún tiempo con 160 cc de lejía 0,5-n de sosa cálcica, se filtra por succión, se agita algún tiempo a 35° C con 100 cc de agua, se vuelve a filtrar por succión y se lava para eliminar el álcali. Se obtienen 2,9 g (48 % de la teoría) del producto de la fórmula

15.

(2)



20. de punto de fusión 216-217° C (después de recristalización en xileno)

Análisis: hallado: C 61,1 H 4,0 Cl 13,0

calculado: C 61,2 H 4,0 Cl 12,9.

La oxacima se puede preparar también por reacción de 5-cloro-7-acriloilamidometil-8-oxiquinolina con paraformaldehído en

= 35 =

343199

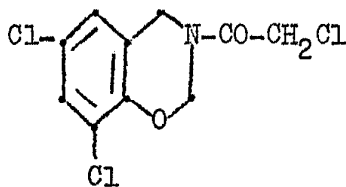


ácido sulfúrico concentrado como disolvente.

EJEMPLO 3

Se calientan a 70° C durante 20 minutos 60 g de la sustancia inicial (C), 13 g de paraformaldehído y 1,8 g de ácido p-toluensulfónico, junto con 500 cc de benceno seco. Se destilan luego 150 cc de benceno, lo que hace que se segreguen en el destilado 4,4 cc de agua (en teoría, 4,0 cc)

Se enfría la mezcla reaccional hasta la temperatura ambiente y se la sacude primeramente con 200 cc de lejía 2-n de sosa cáustica y luego dos veces todavía con 200 cc de cada vez de agua. Se trata la fase bencénica con sulfato sódico y con carbón animal, se la filtra y se extrae el disolvente en vacío por completo. Se obtienen como residuo cristalino 35 g (56 % de la teoría) del compuesto de la fórmula



20.

Punto de fusión: 111 a 112° C (después de recristalización en tetracloruro de carbono).

Análisis: calculado: C 42,8 H 2,9 N 5,0

hallado: C 42,8 H 3,0 N 5,1 .

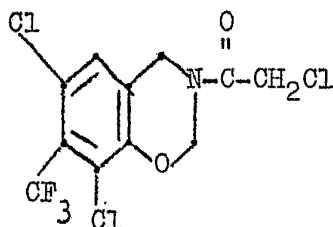


# 343199

## EJEMPLO 4

- Se disuelven en 35 cc de ácido sulfúrico al 48 % 6 g de la substancia HH. A 15° C, se añaden luego 1,2 g de paraformaldhido, que se disuelve rapidamente. Se deja
5. reposar en cerrado durante 15 horas y se añade luego la solución a 160 g de hielo. Se recoge en 80 cc de cloroformo el precipitado grumoso, se sacude la solución clorofórmica primeramente con 60 cc de lejía l-n de sosa cáustica y luego con 100 cc de agua y se la seca con sulfato sódico. Se extrae
10. el disolvente en vacío, y el residuo oleoso y espeso cristaliza al cabo de varias horas de evacuación. Se obtienen 4,6 g (84 % de la teoría) del compuesto de la fórmula

15. (4)



20. Punto de fusión: 78 a 79° C (recristalizando en tetracloruro de carbono).

Análisis: hallado: C 37,6 H 2,0 N 3,8

calculado: C 37,9 H 2,0 N 4,0

Este compuesto puede prepararse también por reacción de HH con paraformaldhido en benceno o tolueno,



343199

en presencia de ácido p-toluensulfónico; sin embargo, se presenta entonces en forma menos pura.

- Por los métodos que se han descrito en principio en los ejemplos 1 a 4 se preparan, con empleo
5. de benceno, tolueno, clorobenceno, xileno o mezclas de benceno-dioxano como medio de reacción, las N-acil-dihidrobenzoxacinas-(1,3) reseñadas en la tabla II con los números 5 a 44, a partir de los fenoles A a LL. Mediante conversión de los substituyentes de las oxacinas de las fórmulas 1 a 44 se preparan las oxacinas números 45 a 56.
- 10.

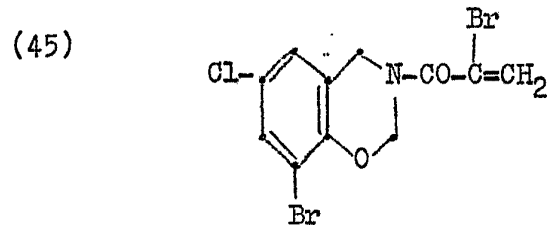
EJEMPLO 45

- Se disuelven en 200 cc de benceno seco hirviente 15 g de la substancia de partida (EE). Se vuelve a enfriar hasta 60° C y se añaden 0,4 g de ácido p-toluensulfónico y 2,7 g de paraformaldehído. Luego se calienta durante 20 minutos a 70° C y a continuación se destilan 150 cc de benceno. Se deja reposar encerrado a la temperatura ambiente durante dos días y con ello se precipita una parte del material de partida que no ha reaccionado. Se filtra
- 15.
20. para separarlo, se trata el filtrado con 5 cc de dietilamina y se hierve durante 30 minutos en reflujo. Después del enfriamiento, se filtra para separar el bromhidrato de trietilamina precipitado, se lava el filtrado primeramente con ácido clorhídrico 1-n, luego con legía 0,5 normal de sosa



# 343199

cáustica y todavía con agua y se elimina el disolvente en vacío. Se obtienen 4 g del producto de la fórmula



5.

Punto de fusión: 113 a 115° C (después de recristalización en ciclohexano).

|                    |        |       |        |
|--------------------|--------|-------|--------|
| Análisis: hallado: | C 35,0 | H 2,1 | N 3,6  |
| 10. calculado:     | C 34,6 | H 2,1 | N 3,7. |

### EJEMPLO 46

Se disuelven en 100 cc de tetracloruro de carbono 23 g de la oxacina (1) y, refrigerando con agua, se instilan en la solución 5,78 cc de bromo disueltos en 20 cc de tetracloruro de carbono. Por último, se gita durante 15 minutos todavía y se extrae el disolvente en vacío. El residuo oleoso y espeso se tritura con 150 cc de éter de petróleo, lo que lo hace cristalizar. Se obtienen 37 g (92 % de la teoría) del compuesto de la fórmula

15.

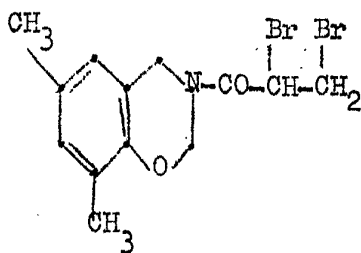
20.



= 39 =

343199

(46)



5. Punto de fusión: 103 a 104<sup>o</sup> C (después de recristalización en ciclohexano-benceno 4:1).

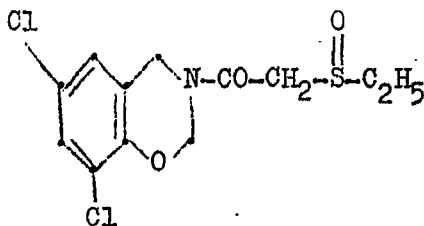
Análisis: hallado: C 41,1 H 4,0 N 3,6

calculado: C 41,4 H 4,0 N 3,7 .

EJEMPLO 47

10. Se disuelven en 170 cc de éter 4,4 g de la oxacina (33) y se trata la solución con 2 cc de ácido peracético al 60 %. Después de 2 horas de agitación, se la sacude con 100 cc de agua, lo que hace que se segreguen abundantes cristales, que se separaran por filtración. Se obtienen
15. 3,5 g (75 % de la teoría) del compuesto de la fórmula

(47)



20.



= 40 =

# 343199

Punto de fusión: 131 a 132° C (después de recristalización en alcohol-agua 1:3).

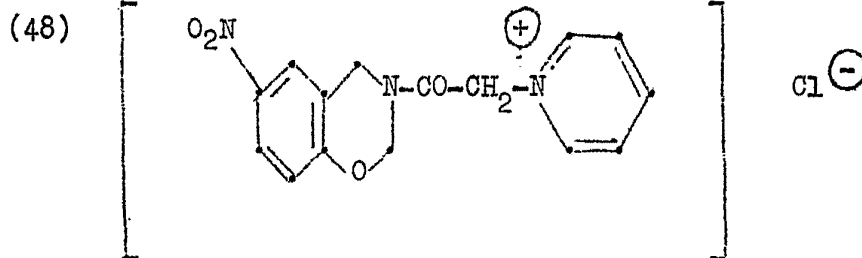
Análisis: hallado: C 44,8 H 4,2 Cl 21,9

calculado: C 44,7 H 4,1 Cl 22,0.

5. EJEMPLO 48

Se calientan despacio a 115° C 4,1 g de la oxacina (16) con 15 cc de piridina. Al principio se produce una disolución general y luego se inicia cristalización exotérmica espontánea. Se refrigera, se separa por succión el producto precipitado y se le lava bien con éter. Se obtienen 4,9 g (95 % de la teoría) del producto de la fórmula

10.



15.

de punto de descomposición 206° C.

Análisis: hallado: C 53,5 H 4,6 N 11,8

20.

calculado: C 53,7 H 4,2 N 12,5

El producto contiene verosímelmente una pequeña cantidad de agua de cristalización.

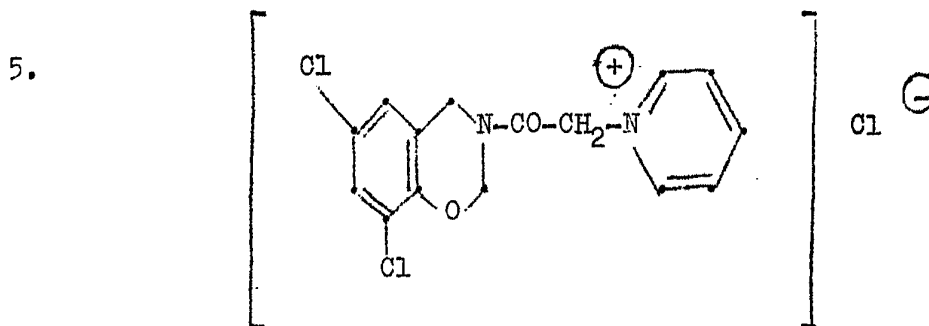


# 343199

## EJEMPLO 49

De manera análoga a la del Ejemplo 48, se obtiene, a partir de la oxacina (3) y de piridina, la sustancia de la fórmula

(49)



10. con rendimiento del 88 %. Punto de descomposición, 226° C.

## EJEMPLO 50

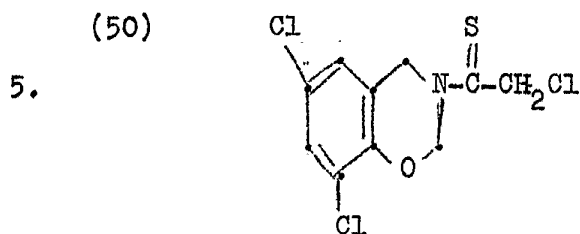
15. Bajo nitrógeno, con exclusión de la humedad y agitando enérgicamente, se hierven en reflujo durante 4 horas 8 g de la oxacina (3) y 1,9 g de pentasulfuro de fósforo, ambos finamente pulverizados. Se filtra y del filtrado se extrae en vacío el disolvente.

El residuo semicristalino se cromatografía en óxido de aluminio neutro con solución bencénica; el producto deseado se eluye con benceno como zona amarilla, mien-



# 343199

tras que las impurezas de color oscuro quedan en la columna.  
Se obtienen 4,85 g (57 % de la teoría) de la substancia de la fórmula



10. Punto de fusión: 117 a 118° C (recristalizando en tetracloruro de carbono).

|           |            |        |       |        |
|-----------|------------|--------|-------|--------|
| Análisis: | hallado:   | C 40,6 | H 2,8 | S 11,1 |
|           | calculado: | C 40,5 | H 2,7 | S 10,8 |

### EJEMPLO 51

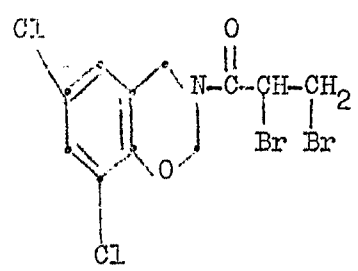
15. Se disuelven en caliente 8 g de la oxacina (5) en 400 cc de tetracloruro de carbono y se vuelve a enfriar la solución hasta la temperatura ambiente. En el curso de 1 hora se instilan 4,95 g de bromo, disueltos en 15 cc de tetracloruro de carbono, y se deja reposar durante una

20. hora todavía. Luego se extrae el disolvente en vacío y se deja en vacío durante varias horas más. Se obtienen 13 g (100 %) del compuesto de la fórmula



# 343199

(51)



5.

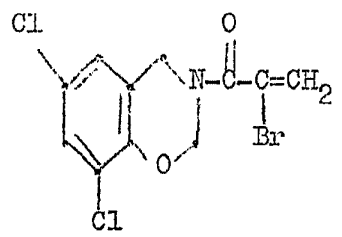
en forma de masa tenaz.

### EJEMPLO 52

Se disuelve en 60 cc de metanol la oxacina (51) y se trata la solución con 10 g de hidrogenocarbonato sódico. Se agita una hora a 60° C y se filtra en caliente. Con el enfriamiento cristalizan 5 g (48 % de la teoría) del producto de la fórmula

10.

(52)



15.



39

# 343199

Punto de fusión: 99 a 101° C (recristalizando en tetracloruro de carbono).

Análisis: hallado: C 39,4 H 2,5 N 4,3

calculado: C 39,2 H 2,4 N 4,2

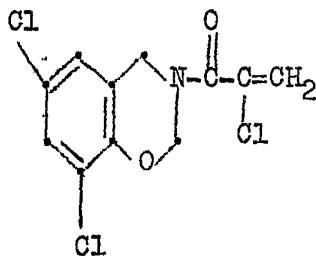
5. Esta sustancia puede obtenerse igualmente por ciclización de (LL) con paraformaldehído en benceno o de (KK) y dehidrobromación consecutiva por medio de hidrocarbonato sódico. Sin embargo, los rendimientos son peores en estos procedimientos.

10. EJEMPLOS 53 y 54

Si, en analogía con los ejemplos 51 y 52, se hace reaccionar la oxacina (5) con Cl<sub>2</sub> (en ácido acético glacial como disolvente) y el producto bruto (53) que entonces se presenta se trata con hidrocarbonato sódico en metanol caliente, se obtiene el compuesto

(54)

20.





= 45 =

# 343199

análogo al (52).

Punto de fusión: 107 a 108° C (recristalizando en tetracloruro de carbono).

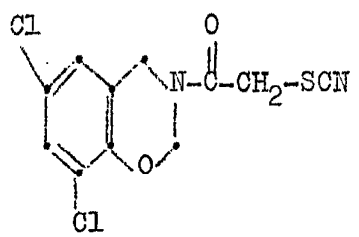
Análisis: hallado: C 45,4 H 2,9 Cl 36,4  
5. calculado: C 45,2 H 2,8 Cl 36,4.

## EJEMPLO 55

10. Se disuelven en 150 cc de etanol 6,6 g de sulfocianuro sódico, se añaden 5,6 g de la oxacina (31) y se hierve durante  $\frac{1}{2}$  hora en reflujo, lo que hace que se precipite cloruro sódico.

Después de filtrar, se extrae el disolvente en vacío, se lava el residuo con agua y se le seca. Se obtienen 5,7 g (94 % de la teoría) del compuesto

15. (55)



20. Punto de fusión: 111 a 113° C (después de recristalización en metanol).



= 46 =

# 343199

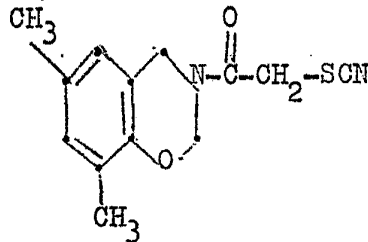
Análisis: C 4 hallado: C 43,7 H 2,6 N 9,1  
 calculado: C 43,6 H 2,7 N 9,2

El espectro infrarrojo muestra en 4,61 micras una banda neta, que debe atribuirse a la estructura del tiocianato (isotiocianato puro).

### EJEMPLO 56

Si, en analogía con el ejemplo 55, se hace reaccionar la oxacina (15) con sulfocianuro sódico, se obtiene

10. (56)





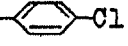
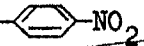
15. Punto de fusión: 87 a 89° C (recristalización en tetracloruro de carbono).

Análisis: hallado: C 59,6 H 5,2 N 10,5  
 calculado: C 59,5 H 5,4 N 10,7

En el espectro infrarrojo aparecen bandas  
 20. notas en 4,62 micras (estructura de tiocianato).



Tabla II **343199** 19 JUL 1954

| Ejemplo<br>Nº | Substituyentes de la fórmula (III) |                  |                  |                                 |   | Punto de fusión,<br>en °C | Producto de partida |
|---------------|------------------------------------|------------------|------------------|---------------------------------|---|---------------------------|---------------------|
|               | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>   | U <sub>7</sub>   | U <sub>8</sub>                  | R <sub>2</sub>  |                           |                     |
| 1             | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H               | -CH <sub>3</sub>                | -CH=CH <sub>2</sub>   | 64 - 65                   | *)                  |
| 5. 2          | -H                                 | -Cl              | (++)             |                                 | -CH=CH <sub>2</sub>   | 216 - 217                 | **)                 |
| 3             | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                             | -CH <sub>2</sub> Cl   | 111 - 112                 | C                   |
| 4             | -H                                 | -Cl              | -CF <sub>3</sub> | -Cl                             | -CH <sub>2</sub> Cl   | 78 - 79                   | HH                  |
| 5             | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                             | -CH=CH <sub>2</sub>   | 125                       | G                   |
| 10. 6         | -H                                 | -Cl              | -H               | -H                              | -CH=CH <sub>2</sub>   | 94                        | *)                  |
| 7             | -H                                 | -Cl              | -H               | -CH <sub>3</sub>                | -CH=CH <sub>2</sub>   | 84                        | *)                  |
| 8             | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H               | 1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -CH=CH <sub>2</sub>   | 75 - 77                   | *)                  |
| 9             | -H                                 | -Cl              | -H               | -NO <sub>2</sub>                | -CH=CH <sub>2</sub>   | 186                       | *)                  |
| 10            | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H               | -H                              | -CH=CH <sub>2</sub>   | 165 - 167                 | *)                  |
| 15. 11        | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H               | -H                              |  | 123                       | ***)                |
| 12            | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H               | -CH <sub>3</sub>                |  | 62 - 64                   | U                   |
| 13            | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                             |  | 118                       | V                   |
| 14            | -H                                 | -Cl              | -H               | -Cl                             |  | 146 - 150                 | W                   |
| 15            | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H               | -CH <sub>3</sub>                | -CH <sub>2</sub> Cl   | 91                        | A                   |
| 20. 16        | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H               | -H                              | -CH <sub>2</sub> Cl   | 130                       | ****)               |

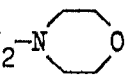




| Ejem-<br>plo<br>Nº | Substituyentes de la fórmula (III) |                  |                |                                  |                     | Punto<br>de<br>fusión<br>en °C | Producto<br>de<br>partida |
|--------------------|------------------------------------|------------------|----------------|----------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------------|
|                    | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>   | U <sub>7</sub> | U <sub>8</sub>                   | R <sub>2</sub>      |                                |                           |
| 17                 | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 154                            | M                         |
| 18                 | -H                                 | -Cl              | -H             | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 106 - 108                      | H                         |
| 5. 19              | -H                                 | -Cl              | -H             | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> Cl | 82 - 84                        | I                         |
| 20                 | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H             | -1-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | -CH <sub>2</sub> Cl | 129 - 130                      | B                         |
| 21                 | -H                                 | -Cl              | -H             | -Br                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 144                            | J                         |
| 22                 | -H                                 | -Br              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 115                            | K                         |
| 10. 23             | -CH <sub>3</sub>                   | -Br              | -H             | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> Cl | 175 - 176                      | P                         |
| 24                 | -CH <sub>3</sub>                   | -Br              | -H             | -Br                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 164 - 166                      | O                         |
| 25                 | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 139 - 140                      | N                         |
| 26                 | -Cl                                | -Cl              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Cl | 120                            | L                         |
| 27                 | -H                                 | -Cl              | -Cl            | -H                               | -CH <sub>2</sub> Cl | 125 - 126                      | Q                         |
| 28                 | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> Br | 108 - 110                      | T                         |
| 15. 29             | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H             | -CH <sub>3</sub>                 | -CH <sub>2</sub> J  | 74                             | CC                        |
| 30                 | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> J  | 101 - 104                      | BB                        |
| 31                 | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl                              | -CH <sub>2</sub> F  | 93                             | S                         |

19 JUL 1951

Tabla II

343199

| Ejemplo<br>Nº | Substituyentes de la fórmula (III) |   |                  |                  |  | Punto de<br>fusión<br>en °C | Producto<br>de<br>partida |
|---------------|------------------------------------|---|------------------|------------------|--|-----------------------------|---------------------------|
|               | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>  | U <sub>7</sub>   | U <sub>8</sub>   | R <sub>2</sub>   |                             |                           |
| 32            | -H                                 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> -N  O | 86                          | DD                        |
| 33            | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>  | 91 - 93                     | FF                        |
| 5. 34         | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> CN  | 158 - 160                   | GG                        |
| 35            | -H                                 | -N=N-  -Cl | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 191 - 192                   | X                         |
| 36            | -H                                 |  -Cl       | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 195 - 197                   | Y                         |
| 37            | -OH                                | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 161 - 163                   | R                         |
| 38            | -H                                 | -Cl   | -H               | -F               | -CH <sub>2</sub> Cl  | 106 - 108                   | AA                        |
| 10. 39        | -CF <sub>3</sub>                   | -H  | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 113 - 115                   | D                         |
| 40            | -CF <sub>3</sub>                   | -Cl   | -H               | -H               | -CH <sub>2</sub> Cl  | 100 - 101,5                 | F                         |
| 41            | -H                                 | -Cl   | -CF <sub>3</sub> | -H               | -CH <sub>2</sub> Cl  | 81 - 83                     | E                         |
| 42            | -H                                 | -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>   | -H               | -CH <sub>3</sub> | -CH <sub>2</sub> Cl  | 120 - 121                   | Z                         |
| 43            | -CH <sub>3</sub>                   | -Cl   | -CH <sub>3</sub> | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 145 - 146                   | II                        |
| 15. 44        | -NO <sub>2</sub>                   | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> Cl  | 105 - 106                   | JJ                        |
| 45            | -H                                 | -Cl   | -H               | -Br              | -CBr=CH <sub>2</sub>   | 113 - 115                   | EE                        |
| 46            | -H                                 | -CH <sub>3</sub>  | -H               | -CH <sub>3</sub> | -CHBr-CH <sub>2</sub> Br   | 103 - 104                   | Nº. 1                     |
| 47            | -H                                 | -Cl   | -H               | -Cl              | -CH <sub>2</sub> -S-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub><br>  <br>O   | 131 - 132                   | Nº. 33                    |
| 20.           |                                    |   |                  |                  |  |                             |                           |

343199



| Ejemplo<br>Nº | Substituyentes de la fórmula (III) |                  |                |                  |   | Punto<br>de<br>fusión<br>en. °C | Produc-<br>to de<br>partida |
|---------------|------------------------------------|------------------|----------------|------------------|---|---------------------------------|-----------------------------|
|               | U <sub>5</sub>                     | U <sub>6</sub>   | U <sub>7</sub> | U <sub>8</sub>   | R <sub>2</sub>  |                                 |                             |
| 48            | -H                                 | -NO <sub>2</sub> | -H             | -H               | $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{N}}\left(\text{C}_6\text{H}_4\right)\text{Cl}^-$ | 206                             | Nº 16                       |
| 49            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CH}_2-\overset{\oplus}{\text{N}}\left(\text{C}_6\text{H}_4\right)\text{Cl}^-$ | 226                             | Nº 3                        |
| 50            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CH}_2\text{Cl} \quad (+)$   | 117 - 118                       | Nº 3                        |
| 51            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$   |                                 | Nº 5 o<br>KK                |
| 52            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CBr}=\text{CH}_2$   | 99 - 101                        | Nº 51 o<br>LL               |
| 53            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CHCl}-\text{CH}_2\text{Cl}$   |                                 | Nº 5                        |
| 54            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CCl}=\text{CH}_2$   | 107 - 108                       | Nº 53                       |
| 55            | -H                                 | -Cl              | -H             | -Cl              | $-\text{CH}_2-\text{SCN}$   | 111 - 113                       | Nº 3                        |
| 56            | -H                                 | -CH <sub>3</sub> | -H             | -CH <sub>3</sub> | $-\text{CH}_2-\text{SCN}$   | 87 - 89                         | Nº 15                       |

5.

10.



= 51 = **343199**

Explicaciones de la tabla II:

- (+) En lugar del radical acílico, el radical tioacílico (véase la fórmula 41).
5. (++) Los radicales de  $U_7$  y  $U_8$  forman, junto con el anillo bencénico, una armazón de quinolina (véanse las fórmulas II y 2).
- (\*) Según la solicitud de patente suiza nº 4 510/65 (patente española nº 324.897).
10. (\*\*\*) Según la solicitud de patentes suiza 17 733/65 (patente española nº 334.812).
- (\*\*\*\*) Según H. Hellmann, Angew. Chemie 69, 471 (1957).
- (\*\*\*\*\*) Según Einhorn, Ann. 343, 207 (1905).



EJEMPLO 57

Determinación de la concentración zonal inhibidora mínima (CIM) contra las bacterias y los hongos en la prueba de dilución

- 5. La determinación de la CIM (concentración inhibidora mínima) se efectúa por medio de una prueba basada en normas tipificadas, que permite una aproximación a los índices absolutos de inhibición mínima de una materia activa.
- 10. En cubitos con caldo estéril (Brain Heart Infusión Broth), para las bacterias, o mosto de cerveza, para los hongos, se introducen una solución al 1% y una solución al 0,3 % de las materias activas en sulfóxido de dimetilo y se indican con las soluciones series de dilución en saltos decimales. Por combinación de ambas series,
- 15. se obtienen la siguiente serie continua de dilución:  
1000, 300, 100, 30, 10, 3 ppm, etc..  
Se inoculan las soluciones con la bacteria *Staphylococcus aureus* o respectivamente los hongos *Aspergillus niger* y *Rhizopus nigricans*.
- 20. A continuación se incuban las bacterias a 37° C durante 48 horas (bacteriostasis) y los hongos a 30° C durante 72 horas (fungistasis).  
Después de los tiempos mencionados, se obtienen los índices de inhibición mínimos (ppm) de la tabla que sigue.

9 JUN



TABLA III

343199

|     | Compuesto según el ejemplo<br>Nº | Aspergillus niger | Rhizopus nigricans | Staphylococcus aureus |       |
|-----|----------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------|-------|
|     |                                  |                   |                    | Estasis               | Cidia |
|     | 1                                | 100               | 30                 | -                     | -     |
| 5.  | 3                                | 30                | 10                 | 10                    | 10    |
|     | 5                                | 100               | 30                 | -                     | -     |
|     | 7                                | 100               | 30                 | -                     | -     |
|     | 10                               | 100               | 30                 | -                     | -     |
|     | 15                               | 30                | 30                 | 100                   | 100   |
| 10. | 16                               | 30                | 30                 | -                     | -     |
|     | 17                               | 30                | 30                 | 100                   | 100   |
|     | 18                               | 10                | 10                 | 100                   | 100   |
|     | 19                               | 30                | 10                 | 100                   | 100   |
|     | 21                               | 30                | 30                 | 100                   | -     |
| 15. | 22                               | 30                | 10                 | 30                    | 30    |
|     | 24                               | -                 | -                  | 10                    | -     |
|     | 25                               | 100               | 100                | 10                    | 30    |
|     | 26                               | 30                | 10                 | 10                    | 10    |
|     | 27                               | 30                | 10                 | 100                   | 100   |
| 20. | 28                               | 100               | 30                 | 3                     | 10    |
|     | 30 *)                            | 100               | 30                 | 10                    | 10    |
|     | 38                               | 30                | 30                 | 100                   | 100   |
|     | 39                               | 30                | 30                 | 100                   | 100   |
|     | 40                               | 30                | 30                 | 10                    | 30    |
| 25. | 41                               | 30                | 30                 | 10                    | 30    |
|     | 44                               | 100               | 30                 | 30                    | 30    |
|     | 45                               | 30                | 30                 | -                     | -     |
|     | 50                               | 100               | 30                 | -                     | 100   |
|     | 52                               | 30                | 30                 | -                     | -     |
| 30. | 55                               | 100               | 30                 | 100                   | -     |

\*) Actividad contra Escherichia coli, 100 ppm.

19 JUL 1961



343199

EJEMPLO 58

Determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM)  
contra las bacterias y los hongos en la prueba de placas en  
gradiente

5. En una formación apropiada se añaden  $x$  ppm de preparado a la mezcla todavía líquida de Brain Heart infusión Agar (BHIA) y esta mezcla líquida se vierte sobre una capa nutritiva de Agar fundamental (BHIA) sin preparado, que previamente se ha puesto inclinada para la solidificación, y se deja solidificar.
- 10.

Para la inoculación, los gérmenes en examen se depositan formando líneas perpendicularmente al gradiente, por medio de una pipeta de Pasteur.

- Al cabo de 24 horas de incubación a 37° C,
15. se mide la longitud de los gérmenes desarrollados en la raya de inoculación y se la expresa en ppm de preparado.



343199

Table IV

|     | Hongos                      | $\bar{x}$ ppm de preparado del compuesto N° |     |
|-----|-----------------------------|---|-----|
|     |                             | 3   | 29  |
| 5.  | Candida albicans            | 35  | 8   |
|     | Rhodotorula rubra           | 4   | 5   |
|     | Aspergillus clogans         | 25  | 35  |
|     | Trichophyton interdigitale  | 1,5   | 1   |
|     | Trichophyton montagrophytes | 2   | 1   |
| 10. | Paecilomyces varioti        | 0,3   | 2,5 |

EJEMPLO 59Apresto antimicrobiano del algodón

- a) Se fulardea cretona de algodón con soluciones de las oxacinas n° 3 y 29 en tolueno, se la exprime hasta 80-100 % y se la seca en el armario secador a temperatura de 30 a 40° C. Las soluciones toluénicas se preparan de modo que se aplique al tejido 1 % del agente antimicrobiano en relación de peso. El algodón no queda teñido por las oxacinas.
- 15.
- 20.



b) Detorminación, en la prueba de la difusión en agar,  
de la acción antimicrobiana de los tejidos de algodón  
aprestados

5. Para comprobar la acción contra las bacterias, se depositan arandelas de 10 mm de diámetro del tejido impregnado sobre placas de Brain Heart Infusión Agar inoculadas previamente con *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli*. Luego se incuban las placas a 37° C durante 24 horas.
10. Para comprobar la acción contra los hongos, se depositan arandelas de 25 mm de diámetro sobre placas de agar y mosto de cerveza, y a continuación se inocula con *Aspergillus niger*. Las placas se incuban luego a 30° C durante 72 horas.
15. Se evalúan, de una parte, las zonas de inhibición que aparecen en torno a las arandelas (ZI en mm) y, de otra parte, el crecimiento comprobable microscópicamente (C en %) por debajo o por encima del tejido.



= 57 #

343199

Tabla V

| tal cual<br>remojado +      | Staphylococcus<br>aureus |          | Escherichia<br>coli |            | Aspergillus<br>niger |          |
|-----------------------------|--------------------------|----------|---------------------|------------|----------------------|----------|
| Compuesto<br>Nº             | ZI<br>(mm)               | C<br>(%) | ZI<br>(mm)          | C<br>(%)   | ZI<br>(mm)           | C<br>(%) |
| 5. 29 tal cual,<br>remojado | 13<br>8                  | 0<br>0   | 3<br>0              | 0<br>100   | 15<br>0              | 0<br>100 |
| 3 tal cual,<br>remojado     | 5<br>3                   | 0<br>0   | 0<br>0              | 100<br>100 | 5<br>1               | 0<br>0   |

+ Remojo EMPA: 24 horas/30º C.

10.

EJEMPLO 60

Adiciones antimicrobianas al cloruro de polivinilo blando

15. El compuesto nº 3 no tinte el cloruro de polivinilo ni aún con calentamiento a 200º C

a) Se preparan en la calandria, a 150º C, velos de cloruro de polivinilo blando de 1 mm de espesor que contienen 2 % de agente antimicrobiano.

20. b) Determinación, en la prueba de difusión en agar, de la acción antimicrobiana de los plásticos aprestados



19 JUL 1967

= 58 =

343199

Para comprobar la acción contra las bacterias, se troquelan arandelas de cloruro de polivinilo blando de 10 mm de diámetro y se las deposita sobre placas de Brain Heart Infusión-Agar que se han inoculado previamente con *Staphylococcus aureus* o *Escherichia coli*. A continuación se incuban las placas a 37° C durante 24 horas.

Para comprobar las propiedades fungitóxicas, se depositan arandelas de 25 mm de diámetro sobre placas constituidas por agar-sal mineral completa y a continuación se inocula con una mezcla de esporas de 5 hongos de ensayo (*Aspergillus niger*, *Paecilomyces varioti*, *Penicillium funiculosum*, *Trichoderma viride* y *Chaetomium globosum*). Las placas se incuban luego a 30° C durante 28 días.

Se evalúa de una parte la zona de inhibición que aparece en torno a las arandelas (ZI en mm) y de otra parte el crecimiento comprobable microscópicamente (C en %) debajo y encima del plástico

| 20. | tal cual, remojado   | <i>Staphylococcus aureus</i> |       | <i>Escherichia coli</i> |       | Mezcla de hongos |       |
|-----|----------------------|------------------------------|-------|-------------------------|-------|------------------|-------|
|     | Compuesto Nº         | ZI (mm)                      | C (%) | ZI (mm)                 | C (%) | ZI (mm)          | C (%) |
|     | 3 tal cual, remojado | 4                            | 0     | 0                       | 100   | 0                | 0     |
|     |                      | 4                            | 0     | 0                       | 100   | -                | -     |

25. Remojo EMPA: 24 horas/30° C.

19 JUL 1967



343199

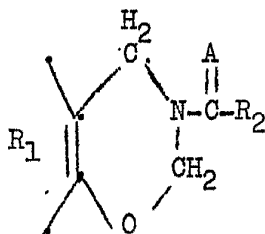
NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 10525/66 del 20.7.66 y 8945/67 del 23.6.67, existiendo en ellas unidad de invención.

5.

1. Procedimiento para preparar un agente antimicrobiano, caracterizado por contener, como materia activa, a lo menos una N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula

10.



en la que

15.

A significa un átomo de azufre o, preferentemente, un átomo de oxígeno,

R<sub>1</sub> significa un radical que contiene un solo anillo hexagonal carbocíclico o aromático, el cual está condensado con el anillo dihidrooxacínico de la manera que indican las

20.

drooxacínico de la manera que indican las



9 JUL 1957

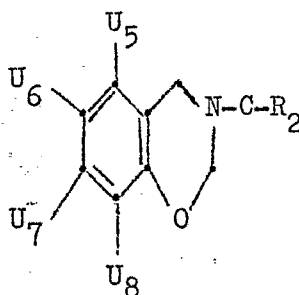
343199

rayas de valencia, aunque si  $R_1$  es un radical bencénico monocíclico, presenta todavía a lo menos otro substituyente más;

mientras que

- 5.  $R_2$  significa un radical alifático o aromático, unido por un átomo de carbono al grupo  $-C-\overset{A}{\underset{H}{|}}$ .

- 10. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por contener el agente como materia activa a lo menos una N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula



15.

en la que

uno a lo menos de los símbolos

- 20. U, de preferencia  $U_6$ , significa un átomo de halógeno, un radical alquílico (eventualmente substituido con ulterioridad), un grupo nitro o un radical bencénico (eventualmente substituido con ulterioridad) unido directamente o

19 JUN 1956



343199

por medio de un grupo azoico al radical ben-  
cénico yuxtacondensado,

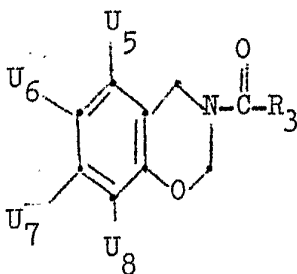
mientras que los demás símbolos

U significan átomos de hidrógeno o unos de los  
5. substituyentes reseñados y

R<sub>2</sub> significa un radical alifático o aromático  
unido por un átomo de carbono al grupo -C-

3. Procedimiento según la reivindicación 2,  
10. caracterizado por contener el agente como materia activa a  
lo menos una N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula

15.



en la que

20. uno a lo menos de los símbolos U, de prefe-  
rencia,

U<sub>6</sub> significa un átomo de halógeno, un radical  
alquílico (eventualmente substituido con ul-  
terioridad), un grupo nitro o un radical



# 343199

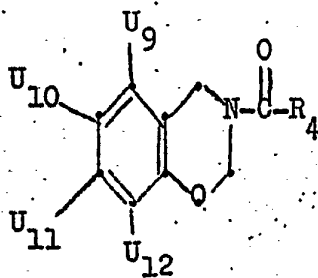
bencénico (eventualmente substituido con ulterioridad) unido directamente o por medio de un grupo azoico al radical bencénico yuxtapuesto,

5. U significan átomos de hidrógeno o uno de los substituyentes reseñados y

R<sub>3</sub> significa un grupo metílico substituido, un grupo alquénico o un radical (eventualmente substituido con ulterioridad) bencénico.

10. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 2 y 3, caracterizado por contener el agente como materia activa a lo menos una N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula

15.



20.

on la que

uno a lo menos de los símbolos

U significa un átomo de flúor, de cloro o de

9 JUL



343199

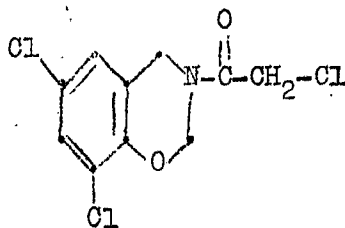
bromo, un grupo de metilo o un grupo nitro,  
mientras que los demás símbolos

U representa átomos de hidrógeno o uno de los  
sustituyentes que se han reseñado y

5.  $R_4$  significa un grupo halogenmetílico, un grupo  
vinílico o un grupo alfa-halogenvinílico.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, ca-  
racterizado por contener el agente como materia activa  
una N-acil-3,4-dihidro-oxacina-(1,3) de la fórmula expues-  
ta en la reivindicación 4 en la que  $U_{10}$ , a lo menos, sig-  
nifica un átomo de cloro, mientras que  $R_4$  representa un  
radical de clorometilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 5,  
caracterizado por contener el agente como materia activa  
un compuesto de la fórmula



20.

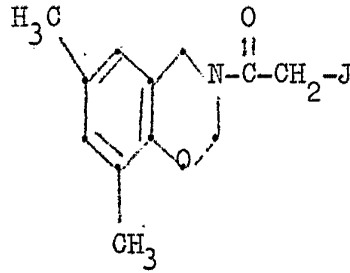
7. Procedimiento según la reivindicación 4,  
caracterizado por contener el agente como materia activa  
un compuesto de la fórmula



= 64 =

343199

343199



8. Procedimiento para preparar un agente antimicrobiano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 64 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 19 de Julio de 1967

p.a.

JAIME ISERN

Firmado: JOSE RODRIGUEZ