

Case 6062/E

347.797



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

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

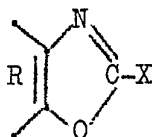
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Objeto de este invento son agentes para combatir los microorganismos nocivos, que contienen como materia activa a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula

5.

(1)



donde

**POOR
QUALITY**

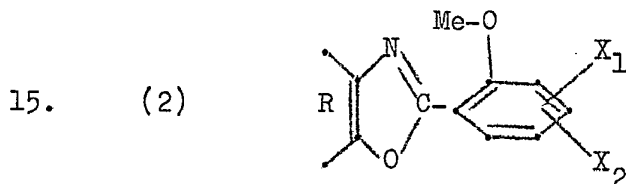


R significa un sistema cíclico aromático con 2 anillos hexagonales a lo sumo, yuxtapuesto de la manera que indican las rayas de valencia, y

5. X significa un radical bencénico, substituído ulteriormente en posición orto respecto al enlace con el anillo oxazólico por un grupo hidroxílico,

o una sal alcalina respectiva.

10. Particular interés presentan los agentes que contienen como materia activa a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula



donde

10. R tiene el significado que le ha atribuido antes,

Me representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino

15. y uno a lo menos de los símbolos

X_1 y X_2 representa un átomo de halógeno, un grupo

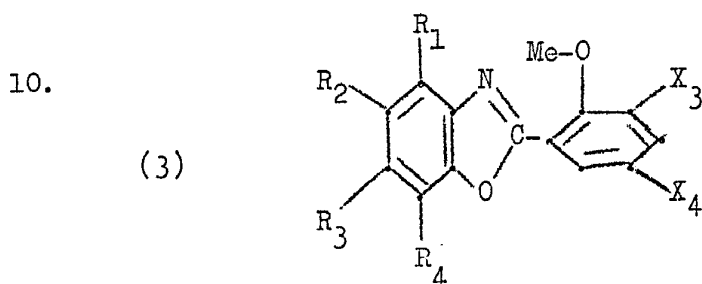


amínico o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, mientras el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo.

5.

Se reivindican en especial los agentes

que contienen como materia activa un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula



15. donde

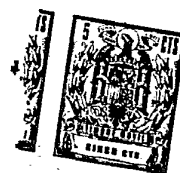
Me tiene el significado que se le ha atribuido antes,

uno a lo menos de los símbolos

X_3 y X_4 representa un átomo de halógeno o un grupo al-

20.

quílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, mientras el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo,



mientras que uno a cuatro de los símbolos R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan átomos de hidrógeno o de halógeno

y dos de los símbolos

5. R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que no significan átomos de hidrógeno o de halógeno representan grupos fenílicos, grupos alquílicos, grupos alcoxílicos, grupos fenilalquílicos, grupos ciclohexílicos, grupos nitro, grupos amínicos primarios, grupos alquilamínicos, grupos acilamínicos, grupos trihalogenmetílicos, grupos amino- o metilamino-sulfonílicos o grupos de ácido sulfónico (eventualmente, en forma de las sales alcalinas)
- 10.

15. o bien dos símbolos vecinos

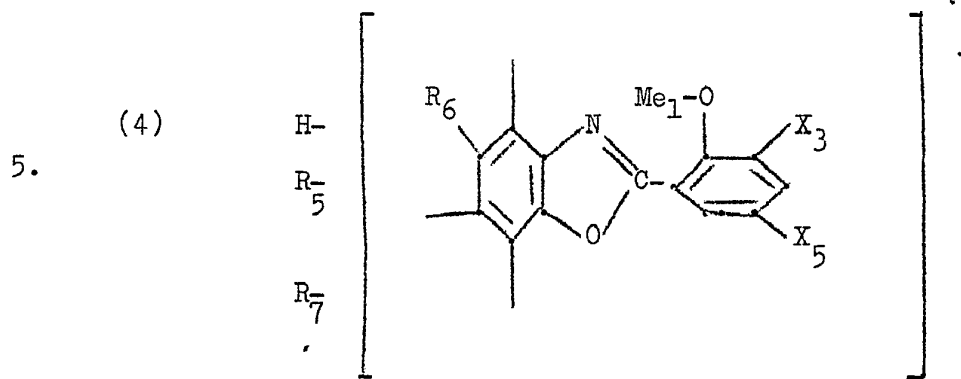
- R_1 a R_4 , juntos, significan el complemento de un anillo carbocíclico yuxtacondensado, en cuyo caso presentan a lo sumo 12 átomos de carbono en las cadenas de alquil-carbono presentes en los substituyentes.
- 20.

Dentro de las condiciones que se han indicado, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 pueden elegirse independientemente unos de otros, o sea que, por ejemplo, en la misma molécula pueden hallarse de 1 a 4 átomos de halógeno junto a 0 a 3 átomos de hidrógeno y 0 a 2 (de preferencia, 0 a 1) otros substituyentes del tipo que se ha indicado.

25.



Se prefieren aquí los 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazoles de la fórmula



10. donde

Me_1 significa un átomo de hidrógeno, de sodio o de potasio, uno a tres de los símbolos

15. R_5 , R_6 y R_7 significan átomos de hidrógeno o de halógeno, mientras que hasta dos radicales

R_5 , R_6 y R_7 que no representan átomos de hidrógeno o de halógeno significan grupos fenílicos, grupos alquílicos, grupos alcoxílicos, grupos fenilalquílicos, grupos ciclohexílicos, grupos nitro o grupos de ácido sulfónico, en cuyo caso presentan a lo sumo 12 átomos de carbono en las cadenas de alquil-carbono presentes en los substituyentes;

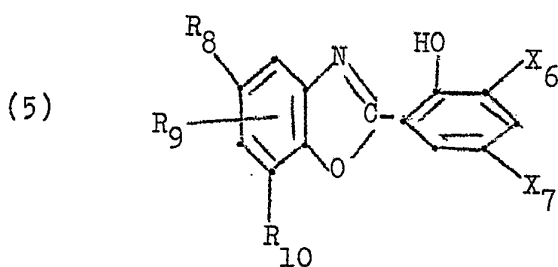
20.



X_3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono y

X_5 representa un átomo de halógeno.

Sumamente aptos para el fin indicado son los compuestos de la fórmula



10.

donde uno de los símbolos

15. R_8 y R_9 , o ambos, significan átomos de hidrógeno, de cloro o de bromo o grupos de metilo, de metoxilo o de nitro y, en el caso de que uno de estos símbolos no corresponda a esta definición, representa un grupo fenílico, un grupo ciclohexílico o un grupo fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,

20.

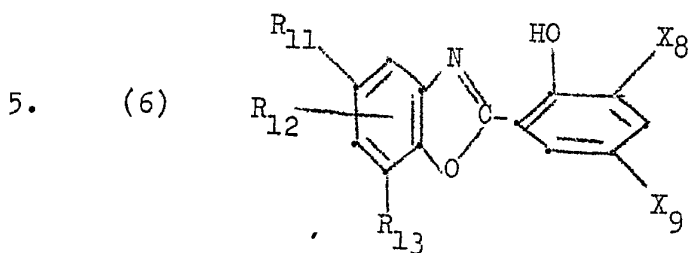
R_{10} significa un átomo de hidrógeno o de halógeno,

X_6 significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo o un grupo metílico y

X_7 significa un átomo de cloro o de bromo.



Entre estos 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxa-
zoles, tienen particular interés como materias activas
en los agentes antimicrobianos los de la fórmula

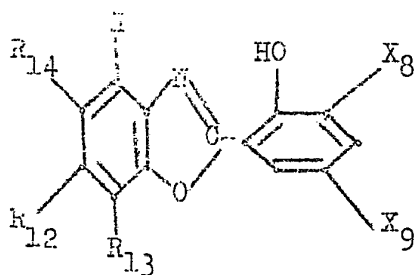


donde

10. R_{11} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenílico, un grupo ciclohexílico o un grupo metoxílico,
15. R_{12} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o un grupo metílico,
- R_{13} significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de bromo,
- mientras que
- X_8 y X_9 significan cada uno un átomo de cloro o de bromo,
20. Se prefieren en especial, a causa de su buena acción antimicrobiana, los 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazoles de la fórmula



(7)



5. donde

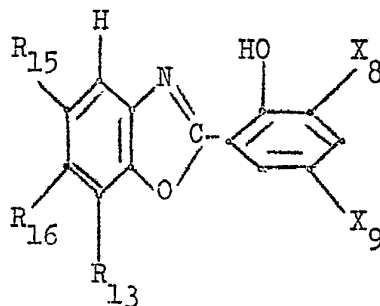
R_{14} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo metílico, un grupo fenílico o un grupo ciclohexílico, mientras que

10. R_{12} , R_{13} , X_8 y X_9 tienen el significado que se les ha atribuido antes.

Extraordinariamente activos en la lucha contra los microorganismos se han revelado los 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazoles de la fórmula

15.

(8)



20.



donde

R_{15} y R_{16} significan cada uno un átomo de hidrógeno,
un átomo de cloro o de bromo o un grupo
metílico,

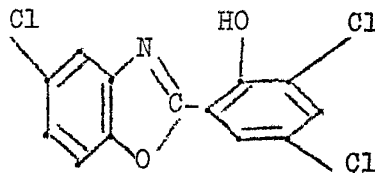
5

mientras que

R_{13} , X_8 y X_9 tienen el significado que se les ha atribuído
antes.

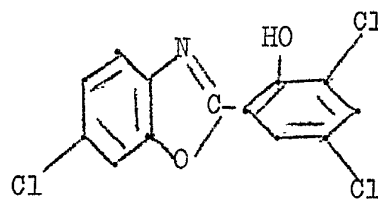
Principalmente cabe destacar aquí, a tí-
tulo de ejemplos, los compuestos de las fórmulas

10. (9)



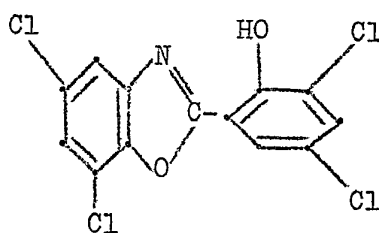
15.

(10)





(11)

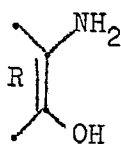


5. que manifiestan excelente acción contra los microorganismos, sobre todo contra las bacterias.

Los 2-(2'-hidroxifenil)-oxazoles de la fórmula 1 pueden prepararse por métodos ya de sí conocidos si se condensa, cerrando el anillo, un compuesto o-hidroxiamínico de la fórmula

10.

(12)



15. donde

R tiene el significado que se le ha atribuído antes, con un derivado funcional de un ácido 2-hidroxibencen-1-carboxílico (HOOC-X) y, eventualmente, se introducen en el compuesto oxazólico así obtenido otros substituyentes más (por ejemplo, átomos de halógeno o grupos de ácido sulfónico) y/o se convierte el compuesto en su sal alcalina.

20.



Muy sorprendente en los compuestos de la fórmula (1) es el amplio campo de acción antibacteriana, que en muchos de estos oxazoles se extiende tanto a las bacterias grampositivas como a las bacterias gramnegativas. Tiene aquí particular valor en el aspecto técnico de las aplicaciones la falta de olor y de color de los compuestos de las fórmulas (1) a (11).

Este invento abarca asimismo la utilización de los 2-(2'-hidroxifenil)-oxazoles en la lucha antiparasitaria, en términos muy generales. El empleo de los compuestos antimicrobianos es posible sobre muy amplia base, particularmente para proteger los substratos orgánicos contra el ataque de los microorganismos destructores y patógenos (también fitopatógenos). Dichos agentes antimicrobianos se prestan por lo tanto lo mismo como agentes de conservación que como agentes de desinfección para los géneros textiles y otros productos técnicos de toda clase, en la protección de las plantas, en la agricultura, en la medicina veterinaria y en la cosmética.

Entre los productos técnicos no textiles que pueden conservarse con ayuda de los oxazoles, cabe destacar como ejemplos los siguientes: agentes auxiliares y agentes de acabado para los géneros textiles, colas, adhesivos, pinturas, pastas para teñir y estampar y preparaciones semejantes a base de colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos, incluso las que contienen como mezclas com-



plementarias caseína u otros compuestos orgánicos. También las pinturas para paredes y techos, por ejemplo las que contienen aglutinantes para pinturas provistos de albúmina, quedan protegidas del ataque de los parásitos por una adición de los nuevos compuestos. Asimismo es posible el empleo para la protección de la madera.

- 5.
- Los oxazoles pueden utilizarse además para el apresto conservador y desinfectante de fibras y géneros textiles, con cuyo fin pueden aplicarse tanto a las fibras naturales como a las fibras sintéticas, an las cuales despliegan una acción duradera contra los microorganismos nocivos (incluso los patógenos), por ejemplo húngos y bacterias. La adición de los compuestos puede en tal caso efectuarse antes del tratamiento, al mismo tiempo que el tratamiento o después del tratamiento de estos géneros textiles con otras materias, por ejemplo pastas de teñir o de estampar, aprestos, etc.
- 10.
- 15.

- Los géneros textiles así tratados quedan también protegidos contra la aparición del olor sudoral, tal como el que ocasionan los microorganismos.
- 20.

- Los oxazoles pueden utilizarse asimismo en la industria de la celulosa y del papel como agentes de conservación, entre otros aspectos para prevenir la conocida formación de mucílago ocasionada por los microorganismos en las instalaciones empleadas para la fabricación de papel.
- 25.



Además, por combinación de los oxazoles con materias tensioactivas, en particular detergentes, se obtienen agentes de lavado y de limpieza con excelente acción antibacteriana y antimicótica. Los compuestos de las fórmulas (1) a (11) pueden incorporarse, por ejemplo, a los jabones o combinarse con materias detergentes (o en todo caso tensioactivas) exentas de jabón, o combinarse junto con mezclas a base de jabón y materias detergentes sin jabón, y en estas combinaciones conservan en plena extensión su actividad antimicrobiana.

Los agentes de limpieza que contienen los compuestos de las fórmulas citadas pueden utilizarse también en la industria y en los usos domésticos, lo mismo que en las industrias de la alimentación, por ejemplo granjas lecheras, fábricas de cerveza y mataderos. Asimismo pueden emplearse estos compuestos como componentes de preparaciones destinadas a fines de limpieza o desinfección en los hospitales y en la práctica médica. La acción de los oxazoles puede aprovecharse también en los aprestos de conservación y desinfección para los plásticos. Cuando se emplean ablandadores, es ventajoso añadir al plástico el complemento antimicrobiano disuelto o disperso en el ablandador. Conviene cuidar de que la distribución en el plástico sea lo más uniforme posible. Los plásticos de propiedades antimicrobianas pueden emplearse para objetos de uso de



- toda clase en los que se desee actividad contra los más diversos gérmenes, como por ejemplo bacterias y hongos; así por ejemplo, para esterillas, cortinas de cuarto de baño, guarniciones de asientos, rejillas de piso en las piscinas, colgaduras de las paredes, etc. Incorporando las materias antimicrobianas a las masas respectivas para encáusticos y encerados, se obtienen agentes para el cuidado del suelo y del mobiliario dotados de acción desinfectante.
- 5.
10. Las materias activas antimicrobianas pueden aplicarse de la más diversa manera a los materiales textiles que se han de proteger; por ejemplo, se aplican por impregnación o rociado con soluciones o suspensiones que contienen como materia activa los compuestos antes indicados. El contenido de materia activa puede en este caso hallarse, según la finalidad de empleo, entre 1 y 30 g de substancia activa por litro de líquido de tratamiento. La mayoría de las veces, los materiales textiles, tanto de origen natural como sintético, quedan suficientemente protegidos contra el ataque de los hongos y las bacterias por un contenido de 0,1 a 3 % de substancia activa. Dichas materias activas pueden utilizarse junto con otros agentes auxiliares textiles, como agentes de acabado, aprestos contra las arrugas, etc.
- 15.
- 20.
- 25.

Las formas de empleo de las materias ac-



5. tivas de este invento pueden corresponder a las formulaciones usuales de los agentes antiparasitarios; por ejemplo, los agentes que contienen dichas materias activas pueden contener también, eventualmente, otros aditivos tales como materias de vehículo, disolventes, diluentes, dispersantes, humectantes o fijadores, etc., lo mismo que otros agentes antiparasitarios.

10. Las partes que se mencionan en las recetas de preparación y en los ejemplos que siguen son partes en peso, siempre que no se indique otra cosa.

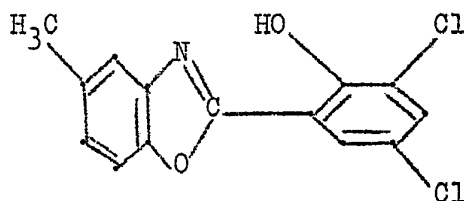
Receta de preparación

15. A. Se calienta a temperatura de 195 a 200° C, en atmósfera de nitrógeno y agitando, una mezcla de 20,7 partes de ácido 3,5-diclorosalicílico, 12,3 partes de 2-amino-4-metilfenol y 100 partes de ácido polifosfórico, durante 3 horas. Luego se vierte la mezcla reaccional, en chorro tenue, en 2000 partes de agua helada y se agita
20. durante 1 y 1/2 horas todavía la suspensión resultante:

Se separa por filtración el compuesto A, de la fórmula



(13)



5.

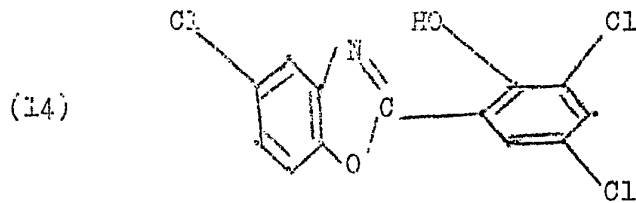
se le lava con agua hasta neutralidad y se le seca. El rendimiento es de 28 partes; punto de fusión, 158 a 160° C. Purificando por recristalización en cloroformo/éter de petróleo, el compuesto funde a 160-161° C.

10.

B. A 130° C y en el curso de 30 minutos, se tratan 20,7 partes de ácido 3,5-diclorosalicílico, 14,4 partes de 2-amino-4-clorofenol y 0,4 partes de cloruro de aluminio en 140 volúmenes de o-diclorobenceno con una solución de 12 partes de tricloruro de fósforo en 10 volúmenes de o-diclorobenceno. Se hierve la mezcla reaccional en reflujo durante 2 horas todavía y luego se la vierte en agua helada. Se decanta la capa acuosa y se lava la capa orgánica varias veces con agua. Después de eliminar el o-diclorobenceno por destilación con vapor de agua, queda el compuesto B, de la fórmula

15.

20.



5.

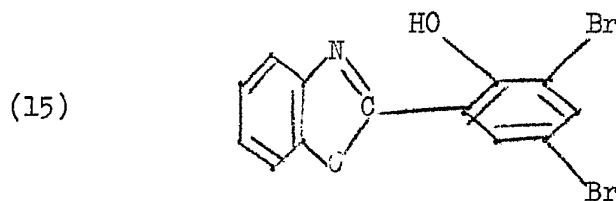
con un rendimiento de 22 partes; punto de fusión, 199 a 201° C. Luego de recristalizado en dioxano-metanol, el compuesto funde a 204-205° C.

10. C.

A una solución de 21,1 partes de 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol en 150 volúmenes de ácido acético glacial se añaden, a temperatura de 50 a 60° C y en el curso de 80 minutos, 32,0 partes de bromo en 50 volúmenes de ácido acético glacial. Se calienta a 60° C

15. la suspensión resultante, durante 2 horas todavía, se la enfría y se la trata, a 25° C, con 200 partes de agua. Se separa por filtración el compuesto C, de la fórmula

20.



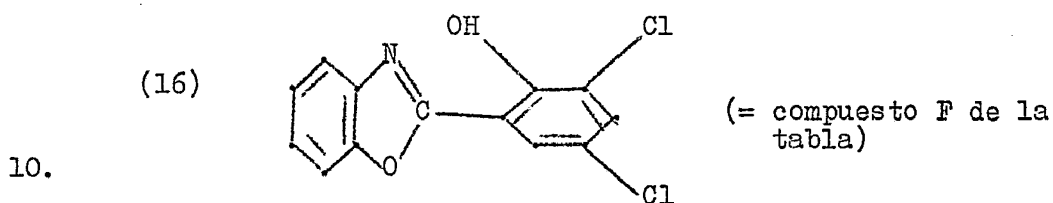
que se lava con agua y se seca. El rendimiento es de 34 partes. Después de recristalizado en dioxano-acetonitrilo o en

25.

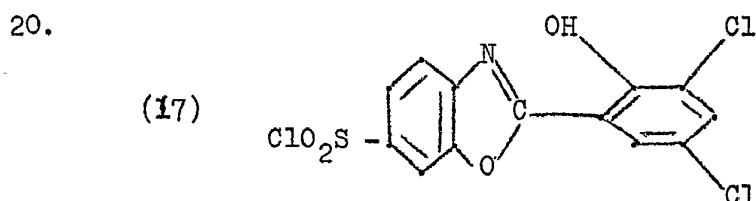


dimetilformamida, el compuesto presenta un punto de fusión de 203 a 204° C.

- D. Agitando y en el curso de 40 minutos, se introducen 56,0 partes del compuesto de la fórmula



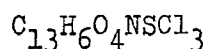
15. en 130 volúmenes de ácido clorosulfónico. La temperatura de la mezcla sube gradualmente hasta 45-50° C y se origina una solución límpida. Se calienta ésta durante 2 horas a temperatura de 105 a 110° C y a continuación se la vierte en chorro tenue sobre agua helada. Se separa por filtración el compuesto precipitado, de la fórmula



25. se le lava con agua y se le seca. Rendimiento, 70 partes. Después de recristalización en dioxano, el compuesto mues-



tra un punto de fusión de 264 a 266° C.

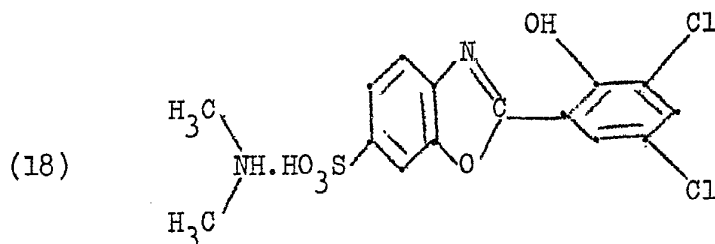


calculado: C 41,24 H 1,60 N 3,70

5. hallado: C 41,36 H 1,73 N 3,70.

Se hierve en reflujo durante 3 horas una solución de 18,9 partes del sulfocloruro en 50 volúmenes de dimetilformamida. Con el enfriamiento hasta 25° C., se precipita el compuesto de la fórmula

10.



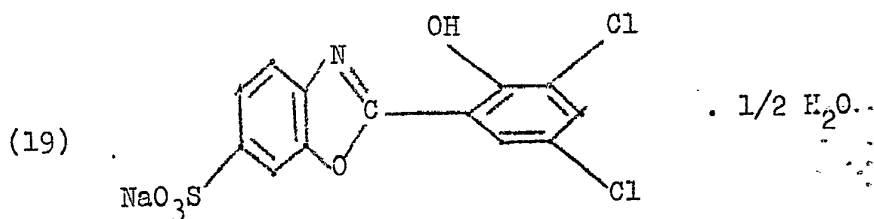
15.

en forma de hojuelas de color amarillo claro, que funden a 226-228° C. Rendimiento, 17 partes.

20.

Se calientan en baño de María durante 15 minutos 4,05 partes de la sal dimetilamínica con 20 volúmenes de lejía 2-n de sosa cáustica, con lo que se desprende dimetilamina. Se enfría la solución hasta 25° C y se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Se separa por filtración el producto precipitado y se le recrystaliza una vez en agua-alcohol. Se obtienen así alrededor de 2,6 partes del compuesto D, de la fórmula

25.

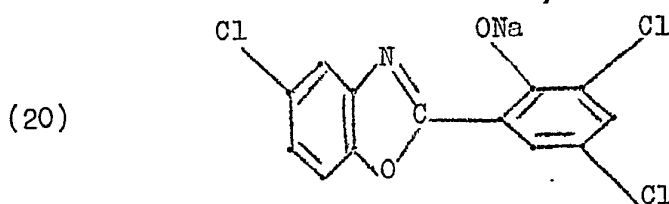


5.

que funde por encima de 400° C.

E. Se trata una solución de 6,29 partes del compuesto de la fórmula (13) en 100 volúmenes de dimetilformamida, a 90° C, con una solución de 0,80 partes de hidróxido sódico en 3,0 volúmenes de agua. Se aparta el baño calefactor y se añaden, a 45° C, 100 volúmenes de alcohol. El compuesto E, de la fórmula

15.



20. empieza a precipitarse despacio. Después del enfriamiento de la mezcla reaccional hasta 5° C, se separa el producto por filtración y se le seca. El punto de fusión del producto es superior a 400° C; el rendimiento es de 5,4 partes.

25.

Siguiendo las recetas de preparación A a E



pueden prepararse los 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazoles F a Z y AA a BB de la tabla que sigue, los cuales corresponden a la fórmula (2) indicada al principio y en los que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_1 y X_2 tienen el significado que se expone en la tabla.




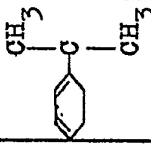


5.
10.
15.
20.
25.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Punto de fusión en °C.	Análisis			
								C cal. C hall.	H cal. H hall.	N cal. N hall.	
K	H	Cl	H	Cl	H	Cl	201 - 202	49,64 49,76	1,92 2,10	4,45 4,42	
L	H	Cl	H	H	H	Br	174 - 176	48,11 47,97	2,17 2,25	4,32 4,06	
M	H	Cl	H	H	Br	Br	217 - 219	38,70 38,67	1,49 1,65	3,47 3,37	
N	H	H	Cl	H	Br	Br	224,5-226,5	38,70 38,71	1,49 1,56	3,47 3,42	
O	H	H	CH ₃	H	Cl	Cl	179 - 180	57,17 57,35	3,08 3,16	4,76 4,59	
P	H	CH ₃	H	H	H	Cl	154 - 155	64,75 64,79	3,88 3,83	5,39 5,37	
Q	H	CH ₃	H	H	H	Br	163 - 165	55,29 55,08	3,31 3,53	4,61 4,84	



5.
10.
15.
20.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Punto de fusión en °C.	Análisis		
								C cal. C hall.	H cal. H hall.	N cal. N hall.
R	H	CH ₃	CH ₃	H	Cl	Cl	232 - 233	58,46 58,25	3,60 3,66	4,55 4,65
S	H	(CH ₃) ₃ C	H	H	Cl	Cl	149 - 151	60,73 61,02	4,50 4,52	4,17 4,26
T	H	(CH ₃) ₃ C	H	H	Br	Br	157 - 158,5	48,03 47,77	3,56 3,54	3,29 3,42
U	H	H		H	Cl	Cl	181 - 182	64,07 63,83	3,11 3,05	3,93 3,83
V	H		H	H	Cl	Cl	170,5-171	64,07 64,26	3,11 3,11	3,93 3,85
W	H	 (C ₆ H ₁₁)	H	H	Cl	Cl	151 - 152	63,00 63,09	4,73 4,90	3,87 3,83
X	H		H	H	Cl	Cl	165 - 166	66,34 66,05	4,30 4,47	3,52 3,71



25.
20.
15.
10.
5.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Punto de fusión en °C.	Análisis		
								C cal. C hall.	H cal. H hall.	N cal. N hall.
Y	H	H	NO ₂	H	Cl	Cl	293 - 294	48,03 48,40	1,86 2,00	8,62 8,60
Z	H	CH ₃ O	H	H	Cl	Cl	169 - 171	54,21 54,33	2,93 3,06	4,52 4,42
AA	H	H	CH ₃ NH SO ₂	H	Cl	Cl	254 - 255	45,06 45,35	2,70 2,75	7,51 7,38
AB	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl	Cl	Cl	278 - 279	47,78 48,06	2,41 2,44	3,71 3,58
AC	H	H	H	H	H	CH ₃	131 - 132	74,65 74,53	4,92 5,11	6,22 6,19
AD	Cl	Cl	H	Cl	Br	Br	264 - 265	44,74 45,04	1,44 1,69	4,01 4,04
AE	Cl	Cl	H	Cl	Br	Br	291 - 292	33,05 33,25	0,85 0,83	2,97 3,02
AF	H	Cl	H	H	CH ₃	H	165,5-166,5	64,75 64,54	3,88 4,02	5,39 5,46



5.

10.

15.

20.

25.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Puntode fu- sión en °C	Análisis		
								C Cal.	H. Cal.	N. cal.
								C Hall.	H. Hall.	N. hall.
AG	H	Cl	H	H	H	CH ₃	128 - 129,5	64,75 64,85	3,88 3,87	5,39 5,31
AH	H	Br	H	H	Br	Br	206 - 207	34,86 34,89	1,35 1,42	3,13 3,04
AI	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Br	163 - 164	56,62 56,76	3,80 4,03	4,40 4,42
AJ	H	Cl	H	H	CH ₃	Br	183 - 184	49,66 49,73	2,68 2,77	4,14 4,11
AK	H	Cl	H	H	Br	CH ₃	218 - 219	49,66 49,52	2,68 2,62	4,14 4,19
AL	H	CH ₃	H	H	Br	CH ₃	168,5-169,5	56,62 56,61	3,80 4,00	4,40 4,16
AM	H	CH ₃	H	H	Cl	CH ₃	155,5-156,5	65,82 65,67	4,42 4,54	5,12 4,89
AN	H	Cl	H	H	Cl	CH ₃	195 - 196	57,17 57,34	3,08 3,17	4,76 4,62



5.
10.
15.
20.
25.
30.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Punto de fusión en °C	Análisis		N. Cal. N. Hall.
								C. Cal. C. Hall.	H. Cal. H. Hall.	
AO	H	Cl	H	H	CH ₃	Cl	174 - 175	57,17 57,07	3,08 2,86	4,76 4,98
AP	H	CH ₃	H	H	CH ₃	Cl	160 - 161	65,82 65,84	4,42 4,48	5,12 4,99
AQ	H	CH ₃	H	H	Br	Cl	160,5-161,5	49,66 49,78	2,68 2,84	4,14 4,07
AR	H	Cl	H	H	Br	Cl	213,5-215	43,49 43,73	1,68 2,05	3,90 3,92
AS	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	Cl	Cl	150 - 151	64,29 64,34	5,91 5,99	3,57 3,36
AT	H	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ (\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	Br	Br	160,5-161	52,41 52,20	4,82 4,88	2,91 2,79
AU	H	CF ₃	H	H	Cl	Cl	169 - 171	48,31 48,29	1,74 1,69	4,02 4,23



5.
10.
15.
20.
25.
30.

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X ₁	X ₂	Punto de fusión en °C	Análisis		
								C. cal. H. Hall.	N. cal. H. Hall.	N. Calo. N. Hall.
AV	H	CF ₃	H	H	Br	Br	192 - 193,5	38,48 38,56	1,38 1,41	3,21 3,38
AW	H	CF ₃	H	H	H	Br	140,5-141,5	46,95 47,10	1,97 2,11	3,91 3,77
AX	H	CF ₃	H	H	H	Cl	145 - 146	53,61 53,76	2,25 2,34	4,47 4,28
AY	H	H	SO ₃ H	H	Cl	Cl	327 - 329	43,35 43,12	1,96 2,00	3,89 4,06
AZ	H	NO ₂	H	H	Cl	Cl	223,5-224,5	48,03 47,81	1,86 2,04	8,62 8,60
EA	H	NH ₂	H	H	Cl	Cl	265 - 266	52,91 53,12	2,73 2,93	9,49 9,72
BB	H	H	NH ₂	H	Cl	Cl	273 - 274	52,91 53,09	2,73 2,73	9,49 9,49



De manera análoga pueden prepararse también los compuestos siguientes:

5.	Com- puesto	Fórmula	Punto de fusión, en ° C	Análisis		
				C cal. C hall.	H cal. H hall.	N cal. N hall.
10.	BC		230-231	61,84 61,86	2,75 2,81	4,24 4,15
15.	BD		204-205	61,10 61,11	3,92 4,14	4,19 4,12
25.	BE		272-273	59,90 59,77	3,48 3,77	10,75 10,53



= 30 =

EJEMPLO 1

Determinación de la concentración inhibidora mínima (CIM) respecto a las bacterias en la prueba de dilución

5. La determinación de la CIM (concentración inhibidora mínima) se realiza por medio de una prueba basada en normas tipificadas, que permite una aproximación a los valores absolutos de inhibición mínima de una materia activa.

10. Se vierten en tubitos con caldo glucosado estéril una solución al 1 % y una solución al 0,3 % de las materias activas en sulfóxido de dimetilo y con estas soluciones se preparan series de dilución con soluciones que se diluyen cada vez al décuplo. Combinando ambas series, se
15. obtiene la serie continua de dilución siguiente;

1000, 300, 100, 30, 10, 3 ppm, etcétera.

20. Se inoculan las soluciones con *Staphylococcus aureus* y a continuación se incuba durante 48 horas a 37° C (bacteriostasis).

Transcurrido dicho tiempo, se obtienen los valores de inhibición ^{mínima}/(en ppm) de la tabla que sigue.



Compuesto	Concentración inhibidora mínima (CIM) en ppm Bacteriostasis Staphylococcus aureus
5.	
A	1
B	1
F	10
10.	G 0,1
J	0,1
L	300
M	10
N	100
15.	O 1
S	100
T	100
U	300
V	10
W	10
20.	X 300
Y	300
Z	30



EJEMPLO 2

Para preparar piezas de jabón antibacteriano, se añaden 1,2 g de los compuestos de la fórmula (1) a la mezcla siguiente:

5.

- 120 g de jabón base en forma de escamas
- 0,12 g de sal disódica del ácido etilendiamintetraacético (dihidrato)
- 0,24 g de dióxido de titanio
- 6 g de etilenglicol

10.

Las virutas de jabón obtenidas por laminación se pulverizan con un agitador rápido y a continuación se comprimen en piezas.

15.

Se disuelven 2,5 g de los jabones antimicrobianos en 50 cc de agua del grifo, estéril, y se añaden de la solución 1 cc a 4 cc, y respectivamente 1,5 cc a 3,5 cc, de caldo estéril de Brain Heart Infusion. Mediante dilución continuada cada vez al décuplo, se obtienen dos series que, por combinación, dan la siguiente serie continua de dilución:

20.

100, 30, 10, 3, 1..... ppm, etcétera, de sustancia activa.

25.

Se inoculan las soluciones con las bacterias



Staphylococcus aureus o respectivamente Escherichia coli y se incuban a 37° C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, se toman con la pipeta 0,05 cc de las soluciones y se dejan deslizar sobre agar oblicuo de Brain

5. Heart Infusion. Se incuban luego los tubitos de agar a 37° C, durante 24 horas más, y se determina la concentración exterminadora mínima (en ppm).

10.

Compuesto nº	Staph. aureus	Esch. coli
A	100	100
B	10	100
G	10	100
J	100	100

15.

EJEMPLO 3

20. Se impregnan con una solución al 0,1 % de los compuestos de la fórmula (1) en dioxano unas muestras de tejido de lana, que a continuación se fulardean con una absorción de líquido del 100%. Las muestras de
25. tejido desecadas contienen 0,1 % de materia activa res-



= 34 =

pecto a su propio peso.

5. Para comprobar la acción contra las bacterias, se depositan arandelas de 10 mm de diámetro del tejido impregnado sobre placas de agar glucosado que se han inoculado previamente con *Staphylococcus aureus*. A continuación se incuban las placas a 37° C durante 24 horas.

10. Se evalúa de una parte la zona de inhibición que aparece en torno a las arandelas (ZI en mm) y de otra parte el desarrollo observable microscópicamente debajo de ellas (D %):

15.

Compuesto	Staphylococcus aureus	
	ZI (en mm)	D %
B	4	0
G	4	0

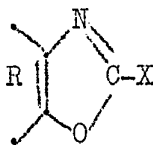


N O T A

Descripto el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas núms. 17154/66 del 30.11.66 y del 31.10.67.

5. 1. Procedimiento para preparar agentes para combatir los microorganismos nocivos, caracterizado por comprender como materia activa un contenido de a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula

10.



donde

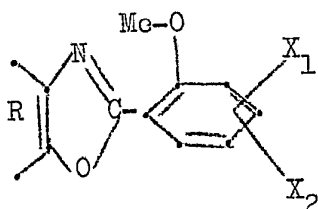
15. R significa un sistema cíclico aromático con 2 anillos hexagonales a lo sumo, yuxtapuesto de la manera indicada por las rayas de valencia, y
20. X significa un radical bencénico, ulteriormente substituido en posición orto respecto al enlace con el anillo oxazólico por un grupo hidroxílico.



o una sal alcalina respectiva.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por contener los agentes como materia activa a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula

5.



10.

donde

Me representa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino,

R representa un sistema cíclico aromático con 2 anillos hexagonales a lo sumo, yuxtapuesto de la manera indicada por las rayas de valencia,

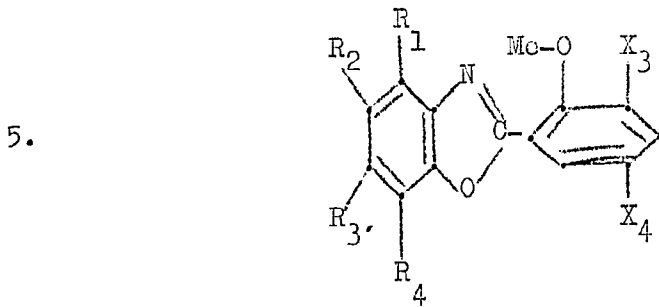
15.

X₁ y X₂ mientras que uno a lo menos de los símbolos representa un átomo de halógeno, un grupo aminico o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo, en tanto que el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con 4 átomos de carbono a lo sumo.

20.



3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por contener los agentes como materia activa a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-oxazol de la fórmula



10. donde

Me significa un átomo de hidrógeno o de metal alcalino,

uno a cuatro de los símbolos

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 significan átomos de hidrógeno o de halógeno,

15.

mientras que hasta dos de los símbolos

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 que no representan átomos de hidrógeno o de halógeno significan grupos fenílicos,

20.

grupos alquílicos, grupos alcofílicos, grupos fenilalquílicos, grupos ciclohexílicos, grupos nitro, grupos amínicos primarios, grupos alquilamínicos, grupos acilamínicos, grupos trihalogenmetílicos, grupos amino-



o metilamino-sulfonílicos o grupos de ácido sulfónico (eventualmente, en forma de las sales alcalinas)

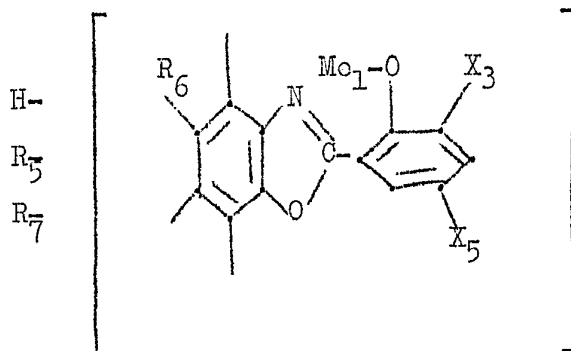
o dos símbolos vecinos

5. R_1 a R_4 , juntos, significan el complemento de un anillo carbocíclico yuxtapuesto, en cuyo caso presentan 12 átomos de carbono a lo sumo en las cadenas de alquil-carbono presentes en los substituyentes,
10. y uno a lo menos de los símbolos X_3 y X_4 representa un átomo de halógeno o un grupo alquílico con cuatro átomos de carbono a lo sumo, mientras el otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con cuatro átomos de carbono a lo sumo.
- 15.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado por contener los agentes como materia activa a lo menos un 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol de la fórmula



5.



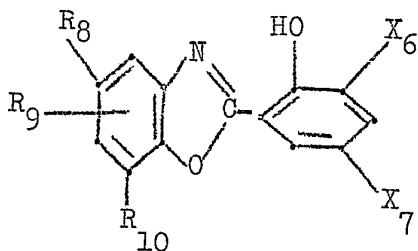
donde

- Mo₁ significa un átomo de hidrógeno, de sodio o de potasio,
10. uno a tres de los símbolos
- R₅, R₆ y R₇ significan átomos de hidrógeno o de halógeno, mientras que hasta dos de los radicales
- R₅, R₆ y R₇ que no significan átomos de hidrógeno o de halógeno representan grupos fenílicos, grupos alquílicos, grupos alcoxílicos, grupos fonilalquílicos, grupos ciclohexílicos, grupos nitro o grupos de ácido sulfónico, en cuyo caso las cadenas de alquil-carbono que se hallan en los substituyentes presentan
15. a lo sumo 12 átomos de carbono,
20. X₃ representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquílico con 1 a 4



átomos de carbono y
X₅ representa un átomo de halógeno.

5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado por contener los agentes como materia activa un 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol de la fórmula



10.

donde uno de los símbolos

R₈ y R₉, o ambos, significan átomos de hidrógeno, de cloro o de bromo, grupos metílicos, grupos metoxílicos o grupos nitro y, en el caso de que uno de estos símbolos no corresponda a esta definición, representa un grupo fenílico, un grupo ciclohexílico o un grupo fenilalquílico con 9 átomos de carbono a lo sumo,

15.

20.

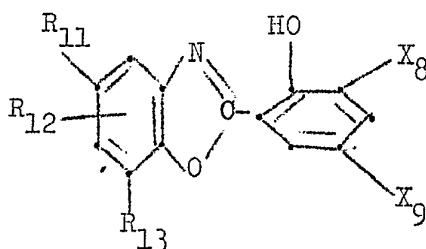
R₁₀ significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, X₆ significa un átomo de hidrógeno, de cloro o de bromo o un grupo metílico y



X_7 significa un átomo de cloro o de bromo.

6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por contener los agentes como materia activa un 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol de la fórmula

5.



10.

donde

R_{11} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo alquílico con 1 a 4 átomos de carbono, un grupo fenílico, un grupo ciclohexílico o un grupo metoxílico,

15.

R_{12} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo o un grupo metílico,

R_{13} significa un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de bromo,

20.

mientras que

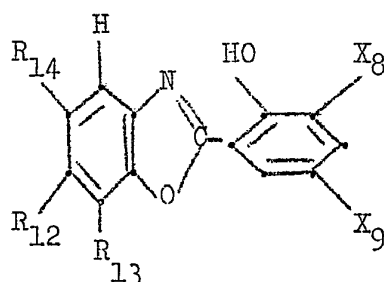
X_8 y X_9 significan cada uno un átomo de cloro o de bromo.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado por contener los agentes como materia activa un



2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol de la fórmula

5.



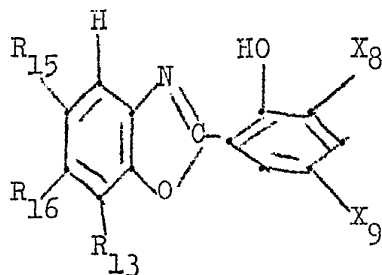
donde

10. R_{14} significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, un grupo metílico, un grupo fenílico o un grupo ciclohexílico, en tanto que
15. R_{12} , R_{13} , X_8 y X_9 tienen el significado que se les ha atribuido antes.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado por contener los agentes como materia activa un 2-(2'-hidroxifenil)-benzoxazol de la fórmula



5.



donde

R_{15} y R_{16} significan cada uno un átomo de hidrógeno,
un átomo de cloro o de bromo o un grupo moti-
lico,

10.

mientras que

R_{13} , X_8 y X_9 tienen el significado que se les ha atri-
buído antes.

9. Procedimiento para preparar agentes para combatir
los microorganismos nocivos.

15.

Según se describe y reivindica en la presente me-
moria descriptiva que consta de 43 hojas foliadas y escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, a 29 de Noviembre 1967

JOSE RODRIGUEZ

Firmado: JOSE RODRIGUEZ