



368.079

Ref. 6520/5

SECCION TECNICA
COMUNICACION, P. C.
CLASE <u>C-01</u> <u>A-61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>H</u>

C-11
D

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

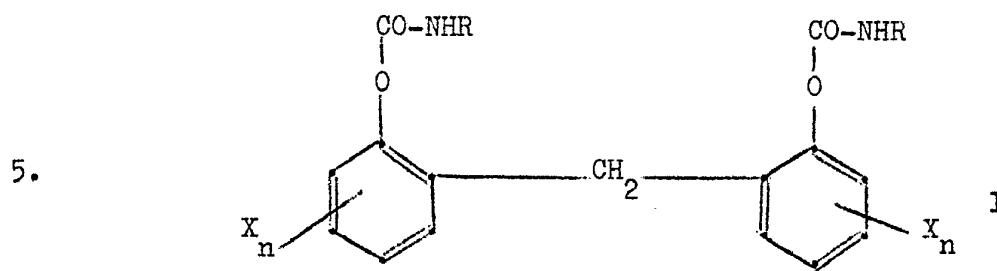
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE CARBAMATOS"
a favor de la firma suiza L. GIVAUDAN & CIE. SOCIETE
ANONYME, residente en VERNIER-GENEVE (Suiza).

= . =



MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos compuestos de la fórmula general



10. en la que R representa un grupo de alquilo inferior o alquenilo inferior; X es halógeno (de preferencia, cloro); y n es un número entero por valor de 2 a 3, con tal de que cuando n es 2 R sea metilo.

15. El invento se refiere también a composiciones que contienen los nuevos compuestos de la fórmula I como agentes antibacterianos, lo mismo que a un procedimiento para la preparación de dichos compuestos.



5. Los bisfenoles bacteriostáticos se utilizan extensamente como ingredientes activos de los jabones desodorantes. Por muchos años estos jabones han demostrado ser eficaces, útiles y seguros. Sin embargo, estos jabones que contienen bisfenoles presentan fuerte tendencia a decolorarse por acción de la luz. Ello constituye una característica objetable de estos compuestos, por lo demás excelentes.

10. Los nuevos compuestos del invento que aquí se exponen muestran una sorprendente e inesperada combinación de propiedades. Despliegan intensa actividad antibacteriana en combinación con poca o ninguna tendencia a decolorarse por la acción de la luz, cuando están incorporados al jabón. Además, los nuevos compuestos manifiestan un grado de toxicidad oral mucho menor que el de los bisfenoles empleados corrientemente.

15.

20. También se ha descubierto que los compuestos de este invento pueden usarse como agentes antibacterianos por si solos o junto con una extensa variedad de materiales capilares o tensioactivos, además del jabón. Tales materiales incluyen las sales de alcoholes sulfatados, como el sulfato sódico de laurilo, por ejemplo; las sales de amidas de ácido alquílico sulfatadas y sulfonadas; las sales de sulfonatos de alquilarilo, por ejemplo el



- sulfonato sódico de dodecibenceno; los ácidos alquilnaf-
talensulfónicos y sus sales; las sales de alco-
holes alquilaril-poliétereos sulfonados; y
muchos otros productos, detergentes y emulgentes conocidos
5. en la práctica, de los tipos aniónicos, catiónicos, no
iónicos o anfóteros de agentes tensioactivos. Una descrip-
ción más completa de muchos de los materiales incluidos en
la clase de agentes capilaractivos y tensioactivos a que
se ha aludido antes puede hallarse en la Encyclopedia of
10. Surface-Active Agents, I.P. Sisley, Chemical Publishing Co.,
Inc., Nueva York, N.Y., y en Surface Active Agents, A.M.
Schwartz e I.W. Perry. Interscience Publishers, Inc., Nueva
York, N.Y.

- Como bien se sabe, muchos de los agentes bacterios-
15. táticos disponibles, notablemente los del tipo de las sa-
les amónicas cuaternarias, se inactivan en presencia de
agentes capilaractivos o tensioactivos, como los jabones y
los detergentes. Sin embargo, la actividad bacteriostáti-
ca de los agentes de este invento, por regla general, no es
20. virtualmente reducida por una extensa variedad de substan-
cias tensioactivas, sino que en algunos casos incluso es
mejorada. Por este motivo, los nuevos agentes resultan
especialmente útiles en combinación con dichos materiales
capilaractivos.

25. Como otros ejemplos de aplicaciones particulares



- de los nuevos compuestos de este invento, cabe señalar su uso con vehículos pulverulentos secos, como almidón o talco, con otros fármacos o sin ellos. También puede realizarse la incorporación a sólidos comprimidos, si se desca. So-
5. luciones de los nuevos compuestos de este invento en disolventes apropiados pueden incorporarse a composiciones cosméticas en forma de lápices, pastas, gelatinas, cremas, lociones, grageados, sprays, aerosoles u otras. Los compuestos de este invento pueden también molerse finamente e incorporarse a pomadas por las técnicas convencionales para hacer antibacterianas las pomadas. Además, soluciones o dispersiones de los nuevos compuestos pueden usarse también para la limpieza de instrumental médico, equipo para elaboraciones alimenticias o cualquier otra superficie en la que se desee combatir las bacterias.
10. 15.

- En las composiciones antibacterianas que se han descrito antes, con inclusión de los jabones y otras composiciones tensioactivas o detergentes, pueden usarse cantidades relativamente pequeñas de los nuevos compuestos bacterios-
20. táticos, que pueden considerarse típicas como niveles de concentración. Pueden emplearse cantidades tan bajas como 0,1% a 1% respecto al peso total de la composición, aunque se prefiere de ordinario un intervalo de 1 a 3% aproximadamente. Las cantidades inferiores a 0,1% aproximadamente son
25. por lo general de escaso valor, pues de ordinario no des-



5. pliegan un grado útil de actividad. Aunque puede usarse 5% o más, el límite superior de la cantidad de agente que puede usarse se determina según las consideraciones prácticas. Por regla general, aumentando la concentración de agente en la composición se aumenta la actividad germicida del producto resultante. Sin embargo, el coste del agente respecto al coste del propio producto depone contra el uso de una cantidad demasiado grande del agente. Además, deben evitarse las cantidades grandes de agente si pueden afectar adversamente a las propiedades del producto,

10.

15. Respecto al jabón, el inveto puede llevarse a la práctica añadiendo los agentes al jabón de cualquier manera apropiada durante el empaste, la molturación u otra operación semejante. Debe cuidarse de obtener una distribución uniforme del agente en todo el jabón. Se los puede disolver en una pequeña cantidad de un disolvente apropiado o se los puede dispersar o humectar con un agente dispersante o humectante apropiado antes de incorporarlos al jabón. Por lo general, cualquier método que dé por resultado la incorporación uniforme del agente al producto final de jabón es satisfactorio.

20.

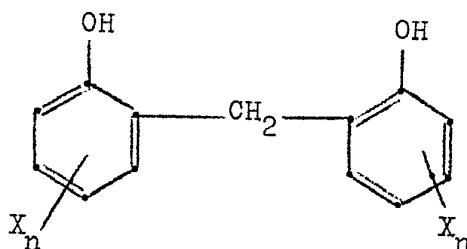
Los nuevos compuestos bacteriostáticos, como se ha señalado antes, pueden incorporarse también en concentraciones semejantes a formulaciones cosméticas y composi-



ciones detergentes distintas de los jabones, según técnicas conocidas que son plenamente familiares a los expertos en la materia.

5. Una gama semejante de concentración total de bacteriostáticos puede emplearse también para mezclas de los nuevos compuestos con otros bacteriostáticos, como, por ejemplo, fenoles, bisfenoles, carbanilidas y salicilanilidas bacteriostáticas o cualquier otro bacteriostático o bactericida.
10. Los carbamatos de la fórmula general I expuesta antes pueden prepararse haciendo reaccionar un bisfenol de la fórmula general

15.



II



en la que λ y n tienen el mismo significado que antes,

con un isocianato de la fórmula general $RNCO$ (donde R tiene el mismo significado que antes).

5. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de cantidades catalíticas de aminas terciarias (como trietilamina, dimetilnilina y piridina). La proporción molar del bisfenol de la fórmula II al isocianato es preferentemente de 1:2. Sin embargo, se ha comprobado que es aconsejable utilizar un ligero exceso de isocianato,
10. de ordinario 5 a 10%, aunque si se desea puede emplearse un exceso más grande.

- La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de disolventes o diluentes que sean inertes a los isocianatos. Ejemplos de tales disolventes son la acetona, el acetonitrilo, el benceno, el tolueno, el dicloruro de etileno y los éteres. La reacción puede efectuarse a la temperatura ambiente (puede aplicarse refrigeración porque la reacción es exotérmica en muchos casos) o al punto de ebullición del disolvente o diluyente que se emplean, o a cualquier temperatura entre dichos límites.
- 15.
- 20.



Si se desea, la reacción puede realizarse en un sistema cerrado, a temperaturas elevadas y con presiones superiores a la atmosférica.

5.

Los nuevos compuestos son por lo general productos blancos cristalinos y pueden separarse de la mezcla reaccional por filtración. Según la cantidad de disolventes o diluyente utilizada para la reacción y según la solubilidad del producto final, en algunos casos puede ser aconsejable refrigerar antes de la filtración o añadir diluentes complementarios en los que sean insolubles los carbamatos y proceder luego a la filtración, se entiende que la elección de los diluentes precipitados depende de la clase de disolvente utilizado para la reacción. Por ejemplo, en el caso de los disolventes miscibles con el agua puede usarse ésta, aunque el hexano y el heptano son complementos muy apropiados para el benceno, el tolueno o el dicloruro de etileno.

10.

15.

20.

Los nuevos compuestos se obtienen normalmente en forma de productos de buena pureza y pueden usarse tal como se han obtenido. No obstante, si se quieren productos muy puros, se puede purificar por cristalización en disolventes apropiados, como por ejemplo alcoholes, tolueno, xilenos,



cetonas o mezclas de estos disolventes.

A la temperatura ambiente, los nuevos compuestos son por lo general difícilmente solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, con excepción de la dimetilformamida y el sulfóxido de dimetilo, que son buenos solubilizantes.

Para comprobar las propiedades antibacterianas de los compuestos de este invento, se los ensayó en el jabón, con fines ilustrativos. Las pruebas bacteriostáticas de jabón in vitro se realizaron así: se disolvió un compuesto en un disolvente apropiado, de ordinario dimetilformamida, para formar una solución al 6%. Se añadió una parte alícuota de 1/2 cc a 100 cc de solución al 3% de solución generatriz de jabón en barra; el jabón sólido utilizado era un jabón de tocador, blanco y neutro, del tipo de sal sódica.

Los ácidos grasos de este jabón tenían la composición siguiente:

		<u>Por ciento</u>
	Acidos oléico y linoléico	alrededor de 45
	Acido palmítico	alrededor de 10
20.	Acidos grasos inferiores (láurico, etc)	alrededor de 15
	Acido esteárico	alrededor de 10.

Esto dio una solución acuosa de jabón que contenía 30,000 mcg/cc de jabón y 300 mcg/cc de compuesto. La re-



- lación jabón/compuesto en la solución era de 100/1. Se preparó con esta solución una serie de diluciones biserializadas utilizando agua destilada estéril en tubos de ensayo, de tal modo que el volumen final en cada tubo fuera de 2,0 cc. A cada tubo de ensayo se añadieron 23 cc de dextrosa-tripticasa-extracto de agar molido. Se vertió el contenido de los tubos en cajas de Petri estériles y se dejó endurecer. La concentración final máxima de compuesto en la serie de diluciones seriadas fue de 20 mcg/cc. Se inocularon las placas por puntos con un caldo de cultivo de Staphylococcus aureus y se incubaron a 35° por 48 horas..La concentración más baja, en mcg/cc, que inhibió por completo el desarrollo del organismo de ensayo se registró como la concentración bacteriostática del compuesto. Las pruebas en ausencia de jabón se efectuaron de manera semejante, con la salvedad de realizarse todas las diluciones en disolvente. La concentración en el agar no debe ser mayor del 5%.
- 5.
- 10.
- 15.

- Los resultados de estas pruebas con los nuevos compuestos se exponen en la Tabla I comparándolos con los de dos antibacterianos conocidos. La columna 1 contiene los datos sobre la actividad de la solución de ensayo, sin jabón; la columna 2 se refiere a las pruebas en que la relación de jabón a compuesto es de 100:1. En ambos casos, las cifras significan el intervalo de concentración mínima
- 20.
- 25.



(en mcg/cc) en que se inhibe por completo el desarrollo del S. aureus.

TABLA I

<u>Compuesto</u>	<u>Columna 1</u>	<u>Columna 2</u>
2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol), di-(N-metilcarbamato)	1.25-0.625	1.25-0.625
2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol), di-(N-metilcarbamato)	1.25-0.625	0.625-0.312
2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol), di-(N-etilcarbamato)	1.25-0.625	0.625-0.312
2,2'-metilen-bis(3,4,6-triclorofenol), di-(N-propilcarbamato)	1.25-0.625	0.625-0.312
2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol), di-(N-butilcarbamato)	1.25-0.625	1.25-0.625
2,2'-metilen-bis(3,4,6-triclorofenol), di-(N-alilcarbamato)	1.25-0.625	0.625-0.312
2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol)	0.78-0.39	1.56-0.78
2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) (hexaclorofenol)	0.39-0.19	1.56-0.78

En relación con los datos de la tabla anterior, interesa señalar que cuando se ensayaron de manera semejante ciertas substancias estrechamente afines químicamente a los nuevos compuestos de este invento, se comprobó que eran inactivas. Tales substancias inclu en los ésteres carbamáticos de 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol) distintos del éster metílico, el ciclohexil-N-carbamato de 2,2'-me-



tilen-bis-(3,4,6-triclorofenol); y los carbamatos de 2,2'-metilen-bis-(4-clorofenol).

5. Las ventajosas propiedades de color de los nuevos compuestos de este invento cuando se los incorpora a barras de jabón se demuestran con la prueba y los resultados que a continuación se describen.

- A partir de 30 g de retazos de jabón, 0,7 g de compuesto y 4 cc de agua se prepararon por mezcla íntima de los ingredientes en un mortero durante varias horas barras que contenían alrededor de 2% del nuevo compuesto. Se comprimió la masa resultante en barras que se expusieron a la luz diurna (la mayor parte del tiempo prevalecieron los días soleados) y se evaluaron a ojo los cambios de color utilizando para la decoloración la clasificación que se expone más abajo. También se evaluaron, para comparar, muestras que contenían 1% de 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol) y 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol), lo mismo que un jabón crudo.
- 10.
- 15.



Clasificación de la decoloración:

Escala de color:

1. Blanco
2. Casi blanco
5. 3. Ligeramente blancuzco
4. Manifiestamente blancuzco
5. Blancuzco con viso acanelado
6. Ligeramente pardo
7. Manifiestamente pardo
10. 8. Pardo oscuro
9. Pardo muy oscuro
10. Pardo oscuro peor que 9.

Los resultados se exponen en la Tabla II.

TABLA II

Compuesto	Al cabo de 1 hora	Al cabo de 2 $\frac{1}{2}$ horas	Al cabo de 5 horas	Al cabo de 8 horas	Al cabo de 23 horas x	Al cabo de 28 horas x	Al cabo de 4 dias x	Al cabo de 5 dias x	Al cabo de 18 dias x
1% de 2,2'-metilendifenil-(4,6-diclorofenol)	6	7	8	8	8	9	10	10	10
2% de 2,2'-metilendifenil-(4,6-diclorofenol)	6	7	8	8	8	9	10	10	10
1% de 2,2'-metilendifenil-(3,4,6-triclorofenol)	6	7	8	8	8	9	10	10	10
2% de 2,2'-metilendifenil-(3,4,6-triclorofenol)	6	7	8	8	8	9	10	10	10
Bis-N-metilcarbamato de 2,2'-metilendifenil-(4,6-diclorofenol)	1	2	3	4	4	5	5	5	5
Bis-N-etilcarbamato de 2,2'-metilendifenil-(3,4,6-triclorofenol)	1	2	2	3	3	4	4	4	5

x ninguno



1
15
1

Tabla II (continuación)

Cómpuesto	Al cabo de 1 hora	Al cabo de 2½ horas	Al cabo de 5 horas	Al cabo de 8 horas	Al cabo de 23 horas	Al cabo de 28 horas	Al cabo de 4 días	Al cabo de 5 días	Al cabo de 18 días
Bis-N-metil-carbamato de 2,2'-metilén-bis-(3,4,6-triclorofenol)	1	1	2	3	3	4	4	4	5
Bis-N-alil-carbamato de 2,2'-metilén-bis-(3,4,6-triclorofenol)	1	1	2	4	4	4	4	4	4
Bis-N-propil-carbamato de 2,2'-metilén-bis-(3,4,6-triclorofenol)	1	1	1	1,2	2	2	2	2	2
Bis-N-butil-carbamato de 2,2'-metilén-bis-(3,4,6-triclorofenol)	1	1	1	1,2	2	2	2	2	2
Ninguno	1	1	1	1	1	1	1	1	2

x Noche incluida





- Es notable que el 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol) y el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) se decoloran desfavorablemente en el jabón, mientras que los compuestos de este invento se mantienen casi blancos o blancuzcos. También es interesante que los carbamatos de dos fenoles antibacterianos conocidos, el 2,2'-tio-
5. -bis-(4,6-diclorofenol) y el éter 2',4'-diclorofenílico de 2-hidroxi-4-clorofenol, se decoloran en el jabón tan desfavorablemente como el 2,2'-metilen-bis-(4,6-dicloro-
10. -fenol) o el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol).

En cuanto a la toxicidad, los nuevos compuestos constituyen un progreso definido e inesperado sobre los bis-fenoles conocidos. La DL_{50} oral en las ratas es:

	2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)	161 mg/kg
15.	di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)	> 13 g/kg
	di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol)	> 13 g/kg

20. Siguen dos formulaciones típicas de jabón que demuestran el uso de los nuevos compuestos de este invento:

A. Se mezclan bien 2 partes del nuevo compuesto, finamente molido, con 98 partes de limaduras de jabón sódico. Luego se moltura la mezcla perfectamente y se la comprime en moldes. El jabón sódico puede ser del tipo de sal sódica



dica que se ha descrito antes o cualquier otro jabón en barra apropiado.

- B. Se mezcla cuidadosamente 1 parte de cualquiera de los compuestos bacteriostáticos de este invento, finalmente molido, con 1 parte de 3,4,4'-triclorocarbanilida o con 1 parte de hexaclorofeno o 1 parte de una mezcla de dibromosalicilanilida o 1 parte de tribromosalicilinalida o 1 parte de una mezcla de estos dos últimos. Se moltura íntimamente la mezcla con 98 partes de limaduras de jabón sódico, como antes, y se la comprime en moldes.
- 5.
- 10.

- La mezcla de los bacteriostáticos puede también mezclarse primeramente con 1 a 2 partes de sulfato sódico de laurilo, sales de amidas de ácido alquílicas sulfatadas y sulfonadas o sales de alcoholes alquilaril-polietéreos sulfonados y molerse luego íntimamente la mezcla resultante con 97-96 partes de jabón sódico.
- 15.

- En otra modificación del procedimiento, los agentes dispersantes o humectantes se disuelven o emulsionan primeramente en una pequeña cantidad de agua, de acetona, de alcohol, etc., y luego se mezclan con los bacteriostáticos de este invento o sus combinaciones con otros bacteriostáticos, antes de la incorporación al jabón.
- 20.

- El invento se muestra además con los Ejemplos que siguen, los cuales se entienden como ilustraciones y no como limitaciones del invento. A menos que se advierta otra
- 25.



cosa, las temperaturas se entienden en grados centígrados y todas las partes son partes en peso.

- Los Ejemplos 1 a 6, inclusive ilustran la preparación de los nuevos compuestos de este invento, mientras
5. que los Ejemplos 7 a 12, inclusive, ilustran formulaciones que utilizan los nuevos compuestos.

EJEMPLO 1

Preparación de di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)

10. (1) En un matraz de 1 litro de capacidad, provisto de agitador cerrado, termómetro, embudo de goteo y condensador de reflujo con tubo secador, se depositan 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) (20 g) y tolueno seco (400 cc).

A la suspensión agitada se añaden trietilamina

15. (1 cc) e isocianato de metilo (8,5 cc). La temperatura sube de 25 a 30°. Al principio se forma una solución y luego aparece un nuevo precipitado.

- Se agita la preparación por 16 horas a la temperatura ambiente y por 5 horas en reflujo. Después del
20. enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se separa por filtración el sólido formado, se le lava con un poco de tolueno y se le seca. Rendimiento: 19,6 g; punto de fusión, 200-205°.



Se recristaliza el producto en tolueno (350 cc)
Rendimiento: 18,6 g. Después de secar a 95° con presión
de 4 mm, funde a 207-209° (descomposición).

- (2) Se hacen reaccionar en un recipiente apropiado
5. (véase la parte (1) de este Ejemplo) 2,2'-metilen-bis-
-(3,4,6-triclorofenol) (40,7 g), acetona seca (150 cc),
trietilamina (1 cc) e isocianato de metilo (14 cc).

- Después de mezclar los componentes, la temperatura
sube espontáneamente hasta 45° y se forma un precipitado
10. denso. Se agita entonces la preparación por 2 horas
a la temperatura ambiente y por 3 horas en reflujo (tempe-
ratura de 58-59°), se añade hexano (200 cc) y se agita el
conjunto a la temperatura ambiente durante una noche. Des-
pués de enfriamiento por una hora a -10°, se separa por fil-
15. tración el sólido, se le lava con hexano a temperatura de
hielo y se le seca. Rendimiento: 48,3 g; punto de fusión,
206-208° (descomposición).

EJEMPLO 2

- Preparación de di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-
20. -(4,6-diclorofenol).

(1) Se hacen reaccionar en un recipiente apropiado
(véase la parte (1) del Ejemplo 1) 2,2'-metilen-bis-(4,6-
-diclorofenol) (33,8 g), tolueno seco (400 cc), trietilamina



(1 cc) e isocianato de metilo (16 cc).

Se agita la preparación por 2 horas, con lo que se forma un precipitado denso. Se añade tolueno (200 cc) y se somete el conjunto a reflujo por 5 minutos. Después

5. de 20 horas de reposo, se enfría la preparación a -10° por una hora. Luego se separa por filtración el sólido blanco; se le lava con tolueno enfriado con hielo y se le seca en una bandeja. Rendimiento: 43 g; punto de fusión derritiente a 220° , fundente a $236-238^{\circ}$.

10. Se recrystaliza el producto en una mezcla de alcohol (800 cc) y acetona (100 cc). Rendimiento: 17,5 g; punto de fusión, $240-243^{\circ}$ (descomposición) después de derretimiento.

(2) Se hacen reaccionar en un recipiente apropiado

15. (véase la parte (1) del Ejemplo 1) 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol) (33,8 g), acetona seca (100 cc), trietilamina (0,5 cc) e isocianato de metilo (14 cc).

La temperatura sube hasta 50° y se forma una torta. Se añade acetona (50 cc) para facilitar la agitación y, después de agitar por 3 horas a temperatura ambiente, agitación que resulta difícil, se prosigue por una

20. hora en reflujo. Se añade hexano (200 cc) y, después de agitar por 10 horas, se separa por filtración el precipitado blanco, se le lava con hexano enfriado con hielo y se le seca. Rendimiento: 42 g; punto de fusión: $233-235^{\circ}$ (descomposición)
- 25.



EJEMPLO 3

Preparación de di-(N-alilcarbamatp) de 2,2'-metilen-bis-
-(3,4,6-triclorofenol)

- Se hace reaccionar por 4 horas a la temperatura ambiente y por 2 horas en reflujo 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) (40,7 g) en acetona (300 cc), trietilamina (0,5 cc) e isocianato de alilo (22 cc). Se añade hexano (300 cc) y se enfría la preparación por una hora en hielo/metanol. Se separa el sólido por filtración, se le lava con tolueno y se le seca. Rendimiento: 41,8 g; punto de fusión, 190-191°; color: blanco.

EJEMPLO 4

Preparación de di-(N-propilcarbamatp) de 2,2'-metilen-bis-
-(3,4,6-triclorofenol).

- Se hacen reaccionar inicialmente 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) (40,7 g), tolueno (300 cc), trietilamina (1 cc) e isocianato de propilo (24 cc) en tolueno (50 cc) de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1. Luego se calienta a 60° por 5 horas la preparación agitada y se la sigue agitando a la temperatura ambiente por 18 horas y finalmente en reflujo por 4 horas. Después



del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se añade éter de petróleo (250 cc) y se agita la preparación por una hora a -10° .

- Se separa por filtración el sólido formado, se
5. le lava con tolueno enfriado con hielo y se le seca. Rendimiento: 15,8 g; punto de fusión, $195-198^{\circ}$. Después de recrystalizar el producto en 225 cc de dicloruro de etileno: rendimiento, 12,8 g; punto de fusión, $202-204^{\circ}$.

EJEMPLO 5

10. Preparación de di-(N-etilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)

- Se hace reaccionar en un recipiente apropiado, por el procedimiento que se ha descrito antes, hexa-
15. clorofeno (40,7 g) en acetona seca (250 cc), trietilamina (1 cc) e isocianato de etilo (19 cc).

- Después de 2 horas de agitación a la temperatura ambiente (siguiendo a la reacción exotérmica inicial) y de un período de reflujo de 2 horas, se enfría la preparación por una hora a -10° . Luego se separa por filtración
20. el sólido blanco, se le lava con acetona a temperatura de hielo y se seca. Rendimiento: 38,5 g; punto de fusión, $199-202^{\circ}$.



EJEMPLO 6

Preparación de di-(N-butilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)

- Se hace reaccionar de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 1 hexaclorofeno (40,7 g) en acetona seca (250 cc), trietilamina e isocianato de butilo (27 cc).

Después de 30 minutos de agitación se forma un precipitado denso. Para facilitar la agitación, se añade acetona (100 cc).

10. Después de agitar por 2 horas a 60° y por 16 horas a la temperatura ambiente, se separa el sólido por filtración, se le lava con acetona y se le seca. Rendimiento: 52,2 g; punto de fusión, 168-170°.

15. Se recristaliza el producto en dicloruro de etileno (800 cc). Rendimiento: 43 g; punto de fusión, 174-175°.

EJEMPLO 7

Loción líquida para maquillaje

En una mezcladora apropiada se mezclan cuidadosamente estos ingredientes:

20.

Silicato coloidal de aluminio y magnesio

Partes

1



	<u>Partes</u>
Oxido de hierro micronizado	2
Caolin	4,5
TiO ₂	4
Carboximetilcelulosa sódica	0,85
5. Glicerol	3
Agua	29,15
Di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6- -triclorofenol)micronizado	0,5

Luego se agregan 4 partes de sulfato sódico

10. de laurilo y se agita a fondo el conjunto.

En lugar del carbamato utilizado en este Ejemplo, puede usarse cualquiera de los carbamatos de los Ejemplos 2 a 6 inclusive.

EJEMPLO 8

15. Polvo líquido

A) Se muele íntimamente caolín coloidal (100 g) con agua destilada (800 g).

(B) Aparte, se mezclan a fondo TiO₂ (49,5 g), di-(N-metilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol)

20. (10 g) y glicerina (50 g).

Se combinan ambas mezclas (A) y (B) y se sacuden bien. El polvo líquido puede colorearse por adición de una cantidad apropiada de un color certificado.

En lugar del carbamato utilizado en este



Ejemplo, pueden usarse los carbamatos de los Ejemplos 1 y 3 a 6, inclusive.

EJEMPLO 9

Crema limpiadora

5. Se funde parafina 125/127 (20 partes). Se añade jalea de petróleo (15 partes) y luego se agrega todavía aceite mineral 65/75 (65 partes).

- Se incorporan por molturación (de preferencia con un molino de rodillos) TiO_2 (1 parte) y di-(N-alilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol)micronizado (1 parte).

En lugar del carbamato utilizado en este Ejemplo puede usarse cualquiera de los carbamatos de los Ejemplos 1,2,4,5 y 6.

EJEMPLO 10

15. Pasta dentífrica

- Se mezclan previamente carbonato cálcico (13 g), dihidrato de fosfato dicálcico (37 g) y di-(N-propilcarbamato) de 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) micronizado (1 g) y luego se introduce la mezcla en una mezcladora apropiada, junto con una solución de glicerol (30 g), musgo de Irlanda (1 g), agua (15 g) y sacarina (0,2 g).

Después de mezclar hasta una pasta homogénea, se añaden 3 g de sulfoacetato sódico de laurilo y un aro-



matizante apropiado (0,8 g). Terminada la mixturación, se muele la pasta, se la desairea y se la envasa en tubos.

En lugar del carbamato utilizado en este Ejemplo, puede usarse cualquiera de los carbamatos de los Ejemplos 1,

5. 2,3,5 y 6.

EJEMPLO 11

Polvo dentífrico

En una mezcladora del tipo de cinta se mezclan hasta homogeneidad los ingredientes siguientes:

	<u>Partes</u>
10. Hidróxido de aluminio microcristalino	89
Sarcosinato sódico de N-lauroilo	5
Di-(N-etilcarbamato) de 2,2'-metileno- -bis-(3,4,6-triclorofenol) micronizado	2
15. Sacarina	0,1
Aroma	1

En lugar del carbamato utilizado en este Ejemplo puede usarse cualquiera de los carbamatos de los Ejemplos 1 a 5.

EJEMPLO 12

20. Lápiz desodorante

Se mezclan entre si estearato sódico (16 onzas), glicerol (10 onzas) y agua (20 onzas).

Se disuelven en alcohol especialmente desnatu-



lizado (150 onzas) di-(N-butilcarbamato) de 2,2'-metilen-
-bis-(3,4,6-triclorofenol) (0,5 onzas) y esencia de perfume
(3,5 onzas).

- Se agita la solución de carbamato en la mezcla
5. fundida y por último se vierte la masa en moldes apropia-
dos.

En lugar del carbamato utilizado en este Ejemplo,
puede usarse cualquiera de los carbamatos de los Ejemplos 1
a 5, inclusive.

10. Todas las composiciones de los Ejemplos 7 a 12,
inclusive, mostraron propiedades bacteriostáticas, esta-
bilidad de color y escasa toxicidad, y en estos aspectos
resultaron virtualmente iguales a los jabones descritos
antes que contenían los nuevos compuestos de este invento.

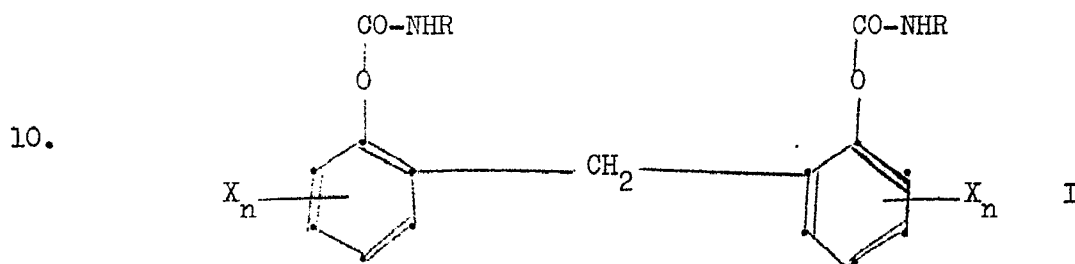
15. Lo que antecede ilustra la práctica de este inven-
to, el cual, sin embargo, no ha de entenderse limitado por
ello, sino en toda la extensión permisible dada la práctica
anterior y limitado únicamente por las reivindicaciones
anexas.



N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente estadounidense serial nº 736.008 del 11.6.68.

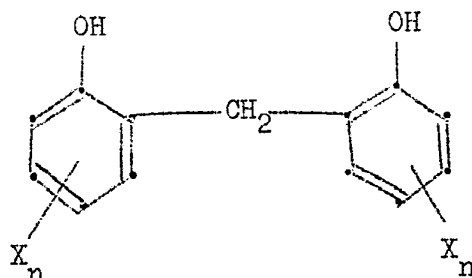
5. 1. Procedimiento para la preparación de carbamatos de la fórmula general



15. en la que R representa un grupo de alquilo inferior o alquenilo inferior; X es halógeno; y n es un número entero por valor de 2 a 3, con tal de que cuando n es 2 R sea metilo, caracterizado por hacerse reaccionar un compuesto de la
20. fórmula general



5.



II

en la que X y n tienen el mismo significado que antes,

con un isocianato de la fórmula general RNCO (donde R tiene el mismo significado que antes).

10.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la operación en presencia de una cantidad catalítica de una amina terciaria.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado en que la proporción del compuesto de la fórmula II al isocianato es de 1:2 a lo menos.

15.

4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula II es el 2,2'-metilen-bis-(4,6-diclorofenol) y el isocianato es el isocianato de metilo.

20.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula



la II es el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) y el isocianato es el isocianato de metilo.

5. 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula II es el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) y el isocianato es el isocianato de etilo.

10. 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula II es el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) y el isocianato es el isocianato de propilo.

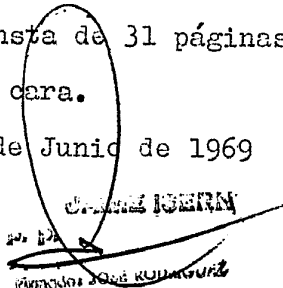
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula II es el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) y el isocianato es el isocianato de butilo.

15. 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula II es el 2,2'-metilen-bis-(3,4,6-triclorofenol) y el isocianato es el isocianato de alilo.

10. Procedimiento para la preparación de carbamatos.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Junio de 1969
p.a.


firmado: José RUIZ