

418224



CASE 5-8366/E

THE CIBA CO. LTD., CHICAGO

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ALQUILFENOLES", a favor de la firma suiza CIBA-GEIGY AG, residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

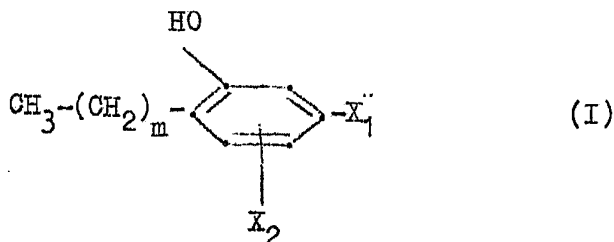
5. Este invento se refiere a nuevos alquilfenoles, al procedimiento para prepararlos, a agentes que contienen estos nuevos compuestos y al empleo de los nuevos compuestos para combatir a los microorganismos, como aditivo de piensos para animales utiles y para la proteccion de materiales.

En razon de este invento se proponen nuevos alquilfenoles de la formula I

**POOR  
QUALITY**



418224



5.

donde

$X_1$  y  $X_2$  significan halógeno, mientras que

$m$  significa un número entero por valor de 1 a 11.

10.

Para los fines y las misiones de este invento se prefieren los compuestos de la fórmula I en los que

$X_1$  y  $X_2$  significan cloro o bromo, mientras que

$m$  significa un número entero por valor de 1 a 6 y además

15.

$X_2$  se halla preferentemente en posición meta o para respecto al grupo OH.

Se conocen ya una serie de alquifenoles y sus campos de aplicación para combatir a los microorganismos,

20. sobre todo las bacterias gram-positivas (véase K.H. Wallhäuser y H. Schmidt, "Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Chemotherapie", Geor Thieme Verlag, 1967).

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que los nuevos alquifenoles propuestos en virtud de este invento

25. son, a causa de su substitución especial, muy eficaces también contra las bacterias gram-negativas y contra los hipomycetos. Estos compuestos muestran ventajosamente un espectro de acción marcadamente amplio, pero sólo escasa toxicidad.

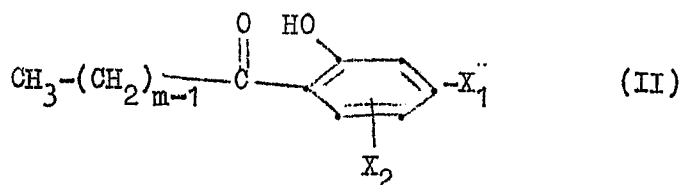
27.000



# 418224

Se pueden utilizar también con éxito como aditivos para los piensos con el fin de facilitar el crecimiento de los animales útiles. Una ventaja especial de los compuestos de este invento debe verse en que, ya a concentraciones relativamente pequeñas, a través de una acción inhibidora sencilla conducen al exterminio completo de los microorganismos que se combaten. En el aspecto de la técnica de empleo, la falta de color de los compuestos de este invento y su escaso desprendimiento de olor tienen valor especial.

10. Los alquifenoles conformes a este invento pueden prepararse por reducción de cetonas de la fórmula II



15.

donde

$X_1$ ,  $X_2$  y  $m$  tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

20. La reducción de tales cetonas pueden efectuarse por diversos métodos, ya conocidos. Así, por ejemplo, puede emplearse con éxito el método de reducción de Wolff-Kishner (véase D. Todd, Organic Reactions 4, 378; 1948). Este método consiste en transformar la cetona primeramente en la hidrazona y luego descomponer ésta con etilato sódico, a temperatura elevada y bajo presión, para formar el hidrocarburo respectivo. Según un procedimiento modificado de Huang-Minlon (véase Huang-Minlon, Journal of the American Chemical Society 68, 2487; 1946), la descomposición de la hidra-

25.

418224

27



- zona se realiza en un disolvente inerte, a temperatura elevada, pero con presión normal, valiéndose de una base inorgánica. Para ello se procede con ventaja calentando primeramente la cetona a 100-150°C, en un disolvente inerte de punto de ebullición alto, miscible con el agua, junto con un exceso de hidrato de hidracina y un hidróxido alcalino, y, después de destilar el agua y el hidrato de hidracina sobrante, descomponiendo por calentamiento a 180-220°C la hidrazona formada.
- 5.
10. Se obtienen rendimientos muy buenos cuando se emplean como disolventes glicoles, como el etilenglicol, el dietilenglicol o el trietilenglicol. En calidad de hidróxido alcalino se utiliza con ventaja el hidróxido sódico o el potásico, normalmente en proporción de 3 a 7 moles por mol de cetona que se haya de reducir. La formación de la hidrazona se desarrolla de la mejor manera cuando se actúa a temperatura de 120 a 140° C con un exceso de 3 a 7 moles de hidrato de hidracina por mol de cetona. La descomposición de la hidrazona formada se realiza del modo más ventajoso a temperatura de 190 y 210° C. Los tiempos de reacción necesarios para formar la hidrazona se hallan entre 30 minutos y 3 horas; y los necesarios para la descomposición de la hidrazona, entre 1 hora y 5 horas.
- 15.
- 20.
25. Con la reducción de Clemmensen (véase E. Clemmensen, Berichthe der deutschen Chemischen Gesellschaft 46, 1837; 1913 e ibídem 47, 51, 681; 1914, lo mismo que E. L. Martin, Journal of the American Chemical Society 58, 1438; 1936) se dispone de otro método bueno para la preparación de los alquifenoles conformes a este invento a partir de

418224

27



- las cetonas respectivas. La reducción se efectúa aquí mediante calentamiento de las cetonas con cinc amalgamado y ácido clorhídrico, eventualmente en presencia de un disolvente orgánico. A causa de la mala solubilidad en agua de las cetonas de la fórmula II, es ventajoso realizar la reducción en presencia de disolventes orgánicos miscibles con el agua, como, por ejemplo, el etanol, el ácido acético y el dioxano. La reducción da rendimientos sumamente buenos si se utilizan de 8 a 15 átomos-gramo de amalgama de cinc por mol de cetona que se ha de reducir.
- 5.
- 10.

La temperatura de reacción puede variar, por ejemplo entre 20° C y la temperatura de ebullición del disolvente empleado; y los tiempos de reacción son, a tenor de ello, de 48 horas a 1 hora.

- 15.
- Como otro método más de reducción entra en cuenta la disociación hidrogenante, con níquel de Raney, de los dialquiltiocetales o etilentiocetales preparados a partir de las cetonas de la fórmula II (véase L.F. Hieser y W. Y. Huang, *Journal of the American Chemical Society* 75, 5356; 1953).
- 20.

Cabe señalar además todavía la hidrogenación catalítica de las cetonas de la fórmula II para formar los alquilfenoles de este invento.

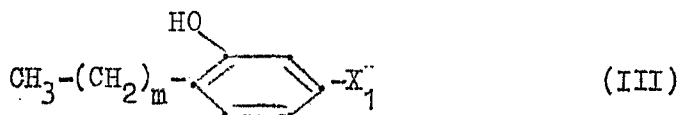
- 25.
- Las cetonas de la fórmula II empleadas como producto de partida son conocidas (véase A. B. Sen y P.M. Bhargava, *Journal of the Indian Chemical Society* 26, 287-290; 1949) o se preparan por métodos ya conocidos; por ejemplo, a partir de los respectivos ésteres fenílicos de ácido alcancoxílico mediante la reacción de Fries (véase Baltzly



418224

y colaboradores, Journal of the American Chemical Society 77, 2522; 1955, o G.A. Olah, Friedel-Crafts and Related Reactions, 1964, página 499). La reacción puede efectuarse en la fusión o en presencia de un disolvente orgánico (por ejemplo, nitrobencono). Al calentar el respectivo éster fenílico junto con cloruro de aluminio, se originan entonces las cetonas de la fórmula II.

Como otro método para la preparación de los alquil fenoles conformes a este invento cabe citar todavía la cloración o bromación de compuestos de la fórmula III



15.

en la que

X<sub>1</sub> y m tienen el mismo significado que se les ha atribuido antes.

Los compuestos de la fórmula III son conocidos (véase J. Org. Chem. 26, 3631 - 3638, 1961) o pueden prepararse por métodos ya conocidos.

Los compuestos de la fórmula I muestran buena solubilidad en los disolventes orgánicos. Sus sales solubles, en agua, especialmente las alcalinas y las alcalinotérreas, son igualmente eficaces y resultan de especial importancia cuando entra en cuenta el empleo en medio acuoso y en jabones.

El empleo de los compuestos antimicrobianos de este invento es posible en una base amplísima, sobre todo



418224

para la protección de substratos orgánicos contra el ataque de los microorganismos nocivos y patógenos. Estos productos antimicrobianos sirven pues de agentes de conservación y desinfección para productos técnicos de toda clase.

5. Entre los productos técnicos que pueden conservarse con ayuda de los compuestos de la fórmula I conformes a este invento cabe citar, a título de ejemplos: colas, adhesivos, materiales de pintura, auxiliares textiles y aprestantes, colorantes, pastas para estampar y preparaciones semejantes a base de colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos, incluso los que contienen como mezclas suplementarias caseína u otros compuestos orgánicos. También las pinturas para paredes y techos, por ejemplo las que contienen un adhesivo del color provisto de albúmina, quedan protegidas del ataque de los parásitos por una adición de
10. los compuestos conformes a este invento. Asimismo es posible el empleo para la protección de la madera.
15. También en la industria de la celulosa y del papel pueden utilizarse los compuestos de este invento como

20. agentes conservadores, entre otras cosas para prevenir la conocida formación de mucílago ocasionada por los microorganismos en las instalaciones empleadas para la obtención de papel.

25. La acción de los compuestos de este invento puede utilizarse también en los aprestos conservadores y desinfectantes de los plásticos. Cuando se emplean plastificantes, es ventajoso añadir al plástico el compuesto antimicrobiano disuelto o disperso en el plastificante. De conveniencia, hay que procurar la distribución más uniforme po-

418224

27



- sible en el plástico. Los plásticos con propiedades antimicrobianas pueden utilizarse 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 cuartos de baño, asientos, rejillas de las piscinas, colgaduras de las paredes, etc. Mediante la incorporación a masas correspondientes de encerado y encáustico, se obtienen agentes para el cuidado de los suelos y los muebles dotados de acción desinfectante.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de este invento se emplean como ventaja para el apresto conservador y desinfectante de fibras y géneros textiles; se los puede aplicar tanto a las fibras naturales como a las sintéticas y en ellas despliegan acción duradera contra los microorganismos nocivos (también patógenos), por ejemplo hongos y bacterias. La adición de los compuestos puede en tal caso realizarse antes, al mismo tiempo o después de un tratamiento de estos géneros textiles con otras materias; por ejemplo, colorantes o pastas de estampar, ignífugos, mejoradores del tacto y otros aprestos.
- 15.
- 20.

Los géneros textiles aquí tratados presentan también protección contra la aparición del olor sudoral tal como el ocasionado por los microorganismos.

- 25.
- Las formas de empleo de las materias activas conformes a este invento pueden ajustarse a las formulaciones usuales. Los agentes empleados para el apresto o la protección de los géneros textiles deberían contener en forma finamente dividida las materias activas de este invento.

418224 27 AGO. 1973



Para el empleo entran pues particularmente en cuenta las soluciones, las dispersiones y las emulsiones de las materias activas. Las dispersiones acuosas pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de pastas o concentrados y utilizarse en forma líquida o como aerosol.

- 5.
- Las soluciones y dispersiones acuosas contienen por lo tanto, de conveniencia, tensiuros, por ejemplo, compuestos anionactivos, como jabones y otros carboxilatos (por ejemplo, sales alcalinas de ácidos grasos superiores),
10. derivados de ácidos oxisulfúricos (por ejemplo, la sal sódica del ácido dodecylbencensulfónico, sales solubles en agua de monoésteres sulfúricos de alcoholes de peso molecular alto o de sus éteres poliglicólicos, como tal vez sales solubles de sulfato de alcohol dodecílico o de sulfato de
15. éter dodecylpoliglicólico), derivados de ácidos oxifosfóricos (por ejemplo, fosfatos), derivados con nitrógeno ácido (electrófilo) en el grupo hidrófilo (por ejemplo, sales disulfónicas), tensiuros cationactivos, como aminas y sus sales (por ejemplo, lauril-dietilentriamina), compuestos de
20. onio, aminoóxidos o tensiuros noionógenos, como los compuestos polihidroxílicos, tensiuros a base de monosacáridos o polisacáridos, acetilenglicoles de peso molecular alto, éteres poliglicólicos (por ejemplo, éteres poliglicólicos de alcoholes grasos superiores y éteres poliglicólicos de fonos
25. les alquilados de peso molecular alto), etc. El baño puede contener también las materias auxiliares usuales, como perboratos solubles en agua, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aclaradores ópticos, plastificantes, sales de reacción ácida (como silicofluoruro de amonio o de cinc) o ciertos

418224

27 AGO 1974  
BREV. PAT. N.º 10

ácidos orgánicos (como el ácido oxálico), además de aprestantes (por ejemplo, los que son a base de resina sintética o de almidones).

Los materiales textiles pueden impregnarse con las materias activas recurriendo, por ejemplo, a baños acuosos, calientes o fríos, de tinción, de blanqueo, de cromación o de tratamiento final, y en tal caso entran en cuenta diversos procedimientos de apresto textil, como, por ejemplo, el procedimiento de fulardeo o el procedimiento de extracción.

A causa de la mejor solubilidad en los disolventes orgánicos, estas materias activas se prestan asimismo bien para la aplicación a partir de medios no acuosos. En tal caso, los materiales que se hayan de aprestar o proteger se impregnan sencillamente con las soluciones.

En concepto de disolventes orgánicos entran en consideración, por ejemplo, el tricloroetileno, el cloruro de metileno, los hidrocarburos, el propilenglicol, el metoxietanol, el etoxietanol y la dimetilformamida, a los cuales pueden añadirse todavía agentes de distribución (por ejemplo emulgentes, como el aceite de ricino sulfonado, los sulfatos de alcohol graso, etc.) y/o otras materias auxiliares.

El contenido de materia activa según este invento puede hallarse, según la finalidad de empleo, entre 0,1 y 50 g, y preferentemente entre 1 y 30 g, de substancia activa por litro de líquido de tratamiento.

Las materias activas según este invento pueden usarse solas o junto con otros agentes ya conocidos de protección antimicrobiana de los géneros textiles. En calidad



418224

- de géneros textiles que pueden aprestarse o protegerse en -  
tran en cuenta lo mismo las fibras de origen natural, como  
las celulósicas (por ejemplo, el algodón) o las polipeptí-  
dicas (por ejemplo, lana o seda) que los materiales de fibra  
5. de origen sintético (como las que son a base de poliamida,  
poliacrilonitrilo o poliéster) o las mezclas de estas fi -  
bras. La mayoría de las veces, los materiales textiles que-  
dan suficientemente protegidos contra el ataque de los hon-  
gos y las bacterias por un contenido de 0,01 a 5 %, y pre -  
10. ferentemente de 0,1 a 3 %, de materia activa respecto al pe-  
so de los materiales textiles.

- Por combinación de los compuestos de este invento  
con materias de actividad interfacial, y en particular de  
actividad detergente, se consiguen agentes de lavado y de  
15. limpieza dotados de excelente acción antibacteriana y anti-  
micótica.

- Los agentes de lavado y de limpieza pueden hallar-  
se en cualquier forma, por ejemplo, líquida, pastosa, sóli-  
da, floculenta o granulosa. Los compuestos de este invento  
20. pueden incorporarse lo mismo a compuestos anionactivos, co-  
mo jabones, y otros carboxilatos (por ejemplo, sales alcali-  
nas de ácidos grasos superiores), derivados de ácidos oxi-  
sulfúricos (por ejemplo, la sal sódica del ácido dodecilben-  
censulfónico, sales solubles en agua de monoésteres sulfú -  
25. ricos de alcoholes de peso molecular alto o de sus éteres  
poliglicólicos, como acaso las sales solubles de sulfato de  
alcohol dodecílico o de sulfato de éter dodecilpoliglicóli-  
co), derivados de ácidos oxifosfóricos (por ejemplo, fosfa-  
tos) y derivados con nitrógeno ácido (electrófilo) en el

418224

27



- grupo hidrófilo (por ejemplo, sales disulfónicas), que a tensiueros catiónicos, como las aminas y sus sales (por ejemplo, la lauril-dietilentriamina), compuestos de onio, aminoóxidos o tensiueros no ionógenos, como compuestos polihidroxílicos, tensiueros a base de monosacáridos o polisacáridos, acetilenglicoles de peso molecular alto, éteres poliglicólicos (por ejemplo, éteres poliglicólicos de alcoholes grasos superiores y éteres poliglicólicos de fenoles alquilados de peso molecular alto), o a mezclas de diversos tensiueros. En todos estos casos, su actividad antimicrobiana se conserva plenamente. El contenido de materia activa de los agentes de lavado y de limpieza, referido al peso de estos agentes, es por lo general de 0,01 a 5% y la mayoría de las veces de 0,1 a 3%. Las preparaciones acuosas de tales agentes de lavado y de limpieza que contienen los compuestos de este invento pueden emplearse, por ejemplo, para el apresto antimicrobiano de materiales textiles, dado que la materia activa puede prender substantivamente al material textil. Asimismo son aptos como agentes de limpieza antimicrobianos en las industrias de la alimentación y de las bebidas; por ejemplo, en las fábricas de cerveza, granjas lecheras, queserías y mataderos.

- Por lo demás, los compuestos de este invento pueden incorporarse también a preparados cosméticos, como, por ejemplo, aceites etéreos, sales de baño, brillantinas, pomadas, lociones faciales, tinturas para el cabello, aceites capilares, lociones capilares, cremas cutáneas, aceites para el cutis, agua de colonia, perfumes, polvos de tocador, aceites, depilatorios, agentes antisolares, dentí-

418224 27. 3. 1974



fricos, etc. con lo cual imparten a estos agentes, suplementariamente, acción antimicrobiana. Basta para ello, en general, un contenido de materia activa de 0,01 a 5,0 %, y preferentemente de 0,1 a 3,0 % respecto al peso total de agente.

5. Para fines de desinfección y conservación, los compuestos de la fórmula I pueden emplearse también en combinación con agentes antimicrobianos conocidos. A estos pertenecen, por ejemplo :

10. Halógenos y compuestos halogenados con halógeno activo  
como

hipoclorito sódico,  
hipoclorito cálcico,  
cloruro de cal,

15. p-toluensulfocloramida sódica,  
p-toluensulfodichloramida,  
N-clorosuccinimida,  
1,3-dicloro-5,5-dimetil-hidantoína,  
ácido tricloroisocianúrico,

20. dicloroisocianurato potásico,  
yodo,  
tricloruro de yodo,

compuestos complejos de yodo y tricloruro de yodo con agentes tensioactivos (como polivinil-pirrolidona, alquilfenoxipoliglicoles, polioxipropilenglicoles, ácidos alquilaminoetansulfónicos y sulfonatos de alquilaminoetano, sulfonatos de alquilarilo y compuestos amónicos cuaternarios)

Compuestos de boro

como

418224

27 JUN 1973



ácido bórico y

bórax.

Compuestos metaloorgánicos

como

- 5. óxido de bis-tributil-estaño,  
hidróxido de trifenil-estaño,  
salicilato de tributil-estaño,  
cloruro de tributil-estaño,  
borato de fenil-mercurio y
- 10. acetato de fenil-mercurio.

Alcoholes

como

- alcohol hexílico,
- alcohol tricloroisobutílico,
- 15. 1,2-propilenglicol,  
triethylenglicol,  
alcohol bencílico,  
alcohol 4'-clorobencílico,  
alcohol 2,4- y 3,4-diclorobencílico,
- 20. alcohol 2-feniletílico,  
alcohol 2-(4-clorogenil)-etílico,  
éter monofenílico de etilenglicol,  
mentol,  
linalol y
- 25. 2-bromo-2-nitro-propandiol-1,3.

Aldehídos

como

- formaldehído,
- paraformaldehído,



418224

212.

- aldehído glutárico,
- aldehído benzoico,
- aldehído 4-clorobenzoico,
- aldehído 2,4- y 3,4-diclorobenzoico,
- 5. aldehído cinámico,
- aldehído salicílico,
- aldehído 3,5-dibromosalicílico,
- aldehído 4-hidroxibenzoico,
- aldehído anísico y
- 10. vanillina.

Acidos carboxílicos y derivados

como

- ácido tricloro-acético,
- éster glicólico de ácido monobromoacético,
- 15. propionato sódico y cálcico,
- ácido caprílico,
- ácido undecilónico,
- undecilenato de cinc,
- ácido sórbico,
- 20. sorbato potásico y cálcico,
- ácido láctico,
- ácido malónico,
- ácido aconítico,
- ácido cítrico,
- 25. ácido benzoico,
- ácido 4-clorobenzoico,
- éster bencílico de ácido benzoico,
- ácido salicílico,
- n-butilamida de ácido 4-cloro-salicílico,

418224

27



- salicilaniida,
- 3,4', 5-tribromosalicilaniida,
- 3,3', 4', 5-tetraclorosalicilaniida,
- ácido 4-hidroxibenzoico,
- 5. éster etílico de ácido 4-hidroxibenzoico,
- ácido gálico,
- ácido mandélico,
- ácido fenilpropiólico,
- ácido fenoxiacético,
- 10. ácido dehidroacético y
- éster propílico de ácido vainillínico.

Fenoles

como

- fenol,
- 15. mono- y poli-clorofenoles,
- cresoles,
- 4-cloro-3-metilfenol,
- 4-cloro-3,5-dimetilfenol,
- timol,
- 20. 4-cloro-timol,
- 4-terciamilfenol,
- salifenina,
- 4-n-hexilrresorcina,
- carvacrol,
- 25. 2-fenilfenol,
- 2-bencil-4-clorofenol,
- 2,2'-dihidroxi-5,5'-diclorodifenilmetano,
- 2,2'-dihidroxi-3,3', 5,5', 6,6'-hexacloro-difenilmetano,
- sulfuro de 2,2'-dihidroxi-5,5'-dicloro-difenilo,

418224

27



sulfuro de 2,2'-dihidroxí-3,3', 5,5'-tetraclorodifení  
lo,  
éster 2-hidroxí-2', 4,4'-triclorodifenílico y  
dibromosalicílico.

5. Quinonas

como

2,5-dimetilquinona,  
2,3,5,6-tetracloro-benzoquinona y  
1,4-2,3-dicloro-1,4-naftoquinona

10. Derivados de ácido carbónico

como

éster dietílico de ácido pirocarbónico,  
disulfuro de tetrametil-tiuramo,  
3,4,4'-tricloro-N,N'-difenilurea,

15. 3-trifluorometil-4,4'-dicloro-N,N'-difenilurea,  
N-3-trifluorometilfenil-N'-2-etilhexil-urea,  
1,6-bis-(4'-clorofenil-di-guanidino)-hexano,  
acetato de dodecilmetil-guanidina,  
sulfocianuro amónico y

20. 4,4'-diamidino-alfa, omega-difenoxi-hexano.

Aminas

como

dodecilpropilondiamina,  
dodecildietilentriamina y

25. diyodhidrato de diaminobenceno.

Compuestos amónicos cuaternarios

como

cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio,  
cloruro de alquil-dimetil-etilbencil-amonio,



418224

- cloruro de dodecil-dimetil-3,4-diclorobencilamonio,  
cloruro de dodecil-di-(2-hidroxietyl)-bencil-amonio,  
pentaclorofenolato de dodecil-di-(2-hidroxietyl)-bencil-amonio,
5. 4-metilbenzoato de dodecil-di-(2-hidroxietyl)-bencil-amonio,  
bromuro de dodecil-dimetil-fenoxyetyl-amonio,  
cloruro de 4-dihixobutil-fenoxyetoxyetyl-dimetil-bencil-amonio,
10. cloruro de 4-diisobutil-cresoxyetoxyetyl-dimetil-bencil-amonio,  
cloruro de dimetil-dodecil-amonio,  
bromuro de cetil-trimetilamonio,  
cloruro de dodecil-piridinio,
15. cloruro de cetil-piridinio,  
cloruro de dodecil-isoquinolinio,  
dicloruro de decametilen-bis-4-aminoquinaldinio,  
metosulfato de alfa-(para-tolil)-dodecil-trimetil-amonio y
20. cloruro de (dodecanoil-N-metil-aminoetyl)-(fenilcarbamoilmetil)-dimetil-amonio.

Compuestos de fosfonio cuaternarios

como

bromuro de dodecil-trifenil-fosfonio.

25. Compuestos anfóteros

como

dodecil-di-(aminoetyl)-glicina.

Compuestos heterocíclicos

como

418224



- N-óxido-de 2-mercaptopiridina,  
sal sódica y cálcica de N-óxido de 2-mercaptopiridina,  
1,1'-di-N-óxido de 2,2'-ditiopiridina,  
8-hidroxiquinolina,  
5. 5-cloro-8-hidroxiquinolina,  
5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina,  
5,7-dicloro-8-hidroxiquinolina,  
5,7-dicloro-8-hidroxiquinaldina,  
clorhidrato de bis-2-metil-4-amino-quinolil-carbamida,  
10. 2-mercaptobenzotiazol,  
2-(2'-hidroxi-3',5'-diclorofenil)-5-clorobencimidazol,  
clorhidrato de 2-aminoacridina,  
5,6-diclorobenzoxazolona,  
clorhidrato de 1-dodecil-2-iminoimidazolina y  
15. 6-cloro-benzoisotiazolona.

La capacidad de aplicación de los compuestos de la fórmula I para combatir a los microorganismos, en particular a las bacterias y a los hongos, así como para proteger los materiales y los objetos orgánicos del ataque de los microorganismos, tiene muchísimos aspectos. Así, se los puede  
20. incorporar directamente al material que se ha de proteger, por ejemplo a material a base de resina sintética (como poliamidas y cloruro de polivinilo), a los baños de tratamiento del papel, a los espesantes para la estampación a base  
25. de almidones o de derivados de celulosa, a los barnices, las lacas y las pinturas que contienen, por ejemplo, caseína, a la celulosa, a la masa para hilar viscosa, al papel, a los mucílagos o aceites animales, a las emesas permanentes a base de alcohol polivinílico, a los artículos cosméticos, a



418224<sup>27</sup> AGO 1973

las pomadas o a los polvos de tocador. Por otra parte, se los puede añadir también a preparaciones de pigmentos inorgánicos u orgánicos para los talleres de pintura, a los plastificantes, etc.

5. Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse entonces en forma de sus soluciones orgánicas (por ejemplo, en forma de los llamados "sprays") o como agentes para la limpieza en seco o para la impregnación de la madera, en cuyo caso entran en cuenta como disolventes orgánicos, de preferencia, disolventes no miscibles con el agua, en particular fracciones de petróleo, pero también disolventes miscibles con el agua, como alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol o etanol) o éter monometílico o monoetilico de etilenglicol. Una parte de los nuevos compuestos puede emplearse asimismo en solución acuosa.
- 10.
- 15.

Por otra lado, junto con humectantes o dispersantes se los puede emplear en forma de sus dispersiones acuosas; por ejemplo, para proteger substancias que tienden a la putrefacción, como el cuero, el papel, etc.

20. Las soluciones o dispersiones de materia activa que pueden emplearse para la protección de estos materiales presentan con ventaja un contenido de materia activa de 0,005 g/litro a lo menos: por ejemplo, de 0,01 a 5 g/litro y, preferentemente, de 0,1 a 3 g/litro.

25. Los compuestos de este invento manifiestan también excelente acción fomentadora del crecimiento de los animales útiles (por ejemplo, cerdos y aves de corral) y de los ruminantes (como ganado bovino u ovino).

Las materias activas pueden administrarse a los

418224<sub>2</sub>



animales directamente, y ello tanto en dosis individuales como repetidas, en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastillas, bolos y cápsulas, por vía peroral, abomasal o inyectable. Las materias activas, o bien  
5. las mezclas que las contengan, pueden también añadirse al pienso o a la bebida o estar contenidas en las llamadas mezclas previas para piensos.

A causa de su amplio espectro de acción microbicida, los compuestos de este invento pueden emplearse así mismo en la medicina veterinaria para combatir a los microorganismos patógenos por fuera y por dentro del animal, particularmente en la piel, en el sistema intestinal y en el sistema urogenital. Para combatir a los microorganismos patógenos en la medicina veterinaria y/o para lograr acción favorecedora del crecimiento en los animales útiles, los  
10. compuestos de este invento pueden combinarse con las materias siguientes :

1. - Antibióticos :

- penicilina y sus derivados,
- 20. cefalosporina y sus derivados
- cloramfenicol
- tetraciclina (por ejemplo, clorotetraciclina y oxite-  
traciclina)
- rifamicina y sus derivados (por ejemplo, rifampina)
- 25. lincomicina
- bacitracina y sus sales
- pirrolnitrina
- mixina
- estreptomina

418224<sup>27</sup>



- nigericina
- parvulina
- espiramicina
- neomicina
- 5. ti opeptina
- tilosina
- 2. - Sulfonamidas :
  - N'-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)-sulfanilamida
  - N'-2-piraciniisulfanilamida
  - 10. 2,4-dimetoxi-6-sulfanilamido-1,3-diacina
  - N'-(4-metil-2-pirimidil)-sulfanilamida
- 3. - Nitrofuranos :
  - 3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona
  - 5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazoli
  - 15. dinona
  - 3-amino-6-(2-nitro-2-furil)-vinil-piridacina
  - clorhidrato de 1,5-di-(5'-nitro-2'-furil)-penta-1,3-dien-on-(3)-2"-amidino-hidrazona
- 4. - Diaminopirimidinas :
  - 20. 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)-pirimidina
  - 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)-pirimidina
  - 2,4-diamino-5-(para-clorofenil)-6-etilpirimidina.
- 5. - Hidroxiquinolinas :
  - 5,7-dicloro-8-hidroxiquinaldina
  - 25. 5-cloro-7-yodo-8-hidroxiquinolina
- 6. - Acidos hidroxiquinolín-carboxílicos y ácidos hidroxinaftiridínicos :
  - ácido 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridin-
  - 3-carboxílico

418224

27



ácido oxolínico

7. - Di-N-óxidos de quinoxalina :  
1,4-di-N-óxido de quinoxalina  
éster metílico de ácido 3-(1,4-dioxo-2-quinoxalin-me-  
tilen)-carbácínico.
5. 8. - Eteres hidroxi-difenílicos halogenados :  
éter 2-hidroxi-2',4,4'-tricloro-difenílico.
9. - Eteres nitrohidroxidifenílicos.
10. - Anilidas, de ácido salicílico, eventualmente haloge-  
nadas.
10. 11. - Triaril-metil-imidazoles :  
di-(fenil)-2-clorofenil-imidazol-(1)-metano
12. - Vitaminas.
13. - 3-hidroxi-2-metil-4-pirona.
15. 14. - 2-mercaptoimidazol.
15. - Alcoholes etoxilados :  
como  
$$R-O (CH_2CH_2O)_n H$$
16. - 2-bromo-5-nitrotiazol.
20. 17. - Guanidinas.
18. - Acidos aminoacéticos N-sustituidos.
19. - Acido beta-nitropropiónico.
20. - Fenilciclopropilamina.
21. - 2-(4-tiazol)-bencimidazol
25. 22. - Piperacina y sus sales.
23. - Derivados de la benzodiacetona.
24. - Sulfuros de dihidroxidifenilo
25. - Acidos 4,5-dihidroxi-2, 4, 6-octatrien-dicarboxílicos.
26. - Acidos 2-formil-4-clorofenoxiacéticos.



418224

- 27. -- Alcoholes alifáticos de cadena lineal.
- 28. - 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)-fenotiacina.
- 29. - Acido acetoxibenzoico
- 30. - Auxinas :
  - 5. ácido 3,5-di-secubutil-alfa, beta, delta-trihidroxi-1-ciclopenten-valeriánico
  - ácido 3,5-di-secubutil-delta-hidroxi-beta-oxo-1-ciclopenten-valeriánico.

10. Además de su acción microbiciada, los compuestos de este invento tienen también buena actividad antihelmíntica. En dosis terapéuticamente eficaces gozan de excelente tolerancia y producen efectos sobresalientes contra :

Helmintos

- 15. Nemátodos, como ascárides, tricostrongílicos, anquilostomátidos y estrongílicos
- Cestodos, como anoplocefálidos y ténidos.

20. Los agentes que contienen materias activas de la fórmula I conformes a este invento pueden utilizarse para combatir a los helmintos parasitarios en los animales domésticos y los útiles, como los bóvidos, los óvidos, los caprinos, los equinos, el ganado de cerda, los gatos, los perros y las aves de corral. Se los puede administrar a los animales tanto en dosis únicas como repetidas, y las dosis individuales importan, según la naturaleza del animal, preferentemente de 25 a 1000 mg de materia activa por kg de peso corporal. Mediante la administración prolongada se logra en muchos casos mejor acción o emplear una dosis total más baja. Las materias activas o las mezclas que las contienen pueden añadirse también al pienso o a la bebida. El

418224

27



pienso listo contiene las sustancias de la fórmula I pre -  
ferentemente en concentración de 0,05 a 1 % en peso aproxi -  
madamente.

EJEMPLO 1

5. Se disuelven en 200 cc de benceno y 79,1 g de pi -  
ridina anhidra 163,0 g de 3,5-diclorofenol. A 5-15° C y agi -  
tando, se instila en el curso de una hora una solución de  
134,6 g de cloruro de ácido caprónico en 200 cc de benceno.  
Se deja subir la temperatura de la mezcla reaccional hasta  
10. 20° C, se filtra para separar el clorhidrato de piridina  
precipitado, se lava con agua la solución bencénica y se  
concentra ésta por completo después de secarla sobre sulfa -  
to sódico en vacío de chorro de agua. El éster 3,5-dicloro -  
fenílico de ácido caprónico que queda (255 g) se calienta a  
15. 60° C y, a esta temperatura, agitando y en el curso de 10  
minutos, se le trata con 400 g de cloruro de aluminio anhi -  
dro. Al cabo de 5 horas se vierte en 3 litros de agua con  
hielo, agitando, la masa reaccional líquida. El precipitado,  
al principio oleoso, cristaliza por completo con la agita -  
ción ulterior. Se filtra, se lava con agua y se seca en va -  
cío. Se obtienen así 210,7 g de 2-hidroxi-4,6-dicloro-capro -  
fenona, de punto de fusión 39-41° C.

25. Se hierve en reflujo durante 3 horas una mezcla de  
52,2 g de 2-hidroxi-4,6-diclorocaprofenona, 60 g de hidrato  
de hidracina, 67 g de hidróxido potásico y 300 cc de dietil -  
englicol. Se destila el hidrato de hidracina sobrante y a  
continuación se calienta la mezcla reaccional a 195-200° C  
durante 2 horas. Luego se la deslíe por agitación en 2 li -  
tros de agua con hielo, se la acidifica con ácido clorhídri

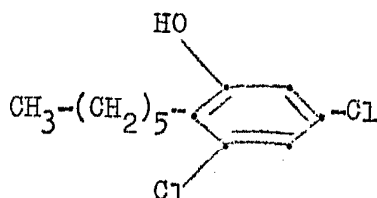
418224

27



co concentrado y se extrae con cloroformo. La solución cloroformica se seca sobre sulfato sódico y a continuación se concentra. Del aceite que queda se aísla, por cromatografía en gel de sílice con empleo de benceno como eluente, el compuesto de la fórmula

5.



10.

Para ulterior purificación, se recristaliza el compuesto en hexano. El rendimiento asciende a 38,2 g; punto de fusión, 48-49° C. En lugar de aislarlo por cromatografía, el compuesto puede ser aislado también por destilación en vacío; punto de ebullición: 89° C/0,005 mm de Hg.

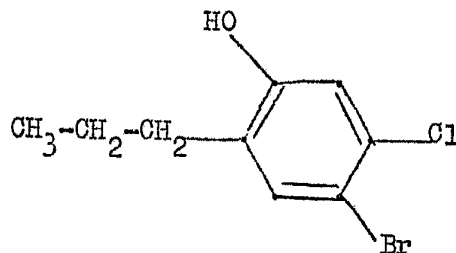
15.

EJEMPLO 2

A una solución de 34,1 g de 5-cloro-2-propil-fenol en 150 cc de tetracloruro de carbono se añaden a gotas, a temperatura de -10° a -15° C, agitando y en el curso de una hora, 32 g de bromo, disueltos en 20 cc de tetracloruro de carbono. Después de agitar a la temperatura del ambiente, se concentra por completo la solución reaccional y se purifica por destilación en vacío el compuesto que queda de la fórmula

20.

25.



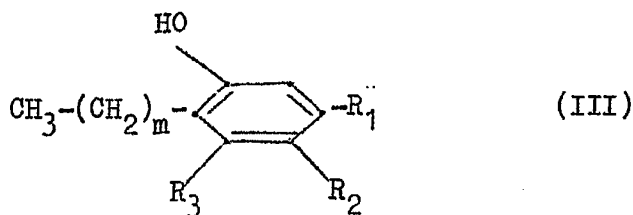
418224

27



El rendimiento asciende a 34,0 g; punto de ebullición: 90-91<sup>o</sup> C/0,06 mm de Hg.

Por el procedimiento de los ejemplos anteriores o por uno de los métodos que se han indicado antes pueden prepararse los compuestos de la Tabla A que sigue, de la fórmula



10.

TABLA A

Com - pues- to nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	m	Punto de fusión en ° C	
15.	1	Cl	H	Cl	5	48 - 49
	2	Cl	H	Cl	1	59 - 60
	3	Cl	H	Cl	2	aceite (p. de eb. : 86 - 87 <sup>o</sup> C/0,005 mmHg)
	4	Cl	H	Cl	3	60 - 61
	5	Cl	H	Cl	4	43 - 44
	6	Cl	H	Cl	6	aceite (p. de eb. : 114 - 117 <sup>o</sup> C/0,05 mmHg)
20.	7	Cl	H	Cl	7	aceite (p. de eb. : 130 - 133 <sup>o</sup> C/0,005 mmHg)
	8	Cl	Cl	H	1	80 - 81
	9	Cl	Cl	H	3	aceite (p. de eb. : 102 - 104 <sup>o</sup> C/0,005 mmHg)
	10	Cl	Cl	H	4	43 - 44
	11	Cl	Cl	H	5	39 - 40
	12	Cl	Cl	H	6	aceite (p. de eb. :150 <sup>o</sup> C/0,005
25.	13	Cl	Cl	H	2	" " " " :78-82 <sup>o</sup> C/0,005
	14	Cl	Br	H	4	59 - 60
	15	Cl	Br	H	3	44 - 46
	16	Cl	Br	H	1	90 - 91
	17	Cl	Br	H	2	aceite (p. eb. :90-91/0,06 mmHg)
	18	Br	Cl	H	1	83 - 84
	19	Br	Cl	H	2	56 - 57
	20	Br	Cl	H	3	46 - 47
	21	Br	Br	H	3	40 - 41
	22	Br	Br	H	4	60 - 61
	23	Br	H	Br	3	83 - 84
	24	Br	Br	H	1	91 - 92
	25	Br	Br	H	2	60 - 61

418224

27



Determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) contra las bacterias y los hongos :

5. Con los compuestos de la fórmula I se preparan soluciones generatrices al 1,5% en metilcellosolve y a continuación se diluyen éstas de tal modo que la incorporación de 0,3 cc cada vez de la solución generatriz y sus diluciones en 15 cc cada vez de agar nutricio caliente produzca una serie de concentraciones en agar de 300, 100, 30, 10, 3, 1, etc. ppm de substancia activa. Las mezclas todavía calientes se cuelean en placas y después de la solidificación se inoculan con los organismos de ensayo siguientes :
- 10.

Bacterias gram-positivas

- Staphylococcus aureus  
Sarcina ureae  
15. Streptococcus faecalis  
Streptococcus agalactiae  
Corynebacterium diptheroides  
Bacillus subtilis  
Mycobacterium phlei

20. Bacterias gram-negativas

- Escherichia coli  
Salmonella pullorum  
Salmonella cholerae-suis  
Bordetella bronchi-septica  
25. Pasteurella multocida  
Proteus vulgaris  
Proteus rettgeri  
Pseudomonas aeruginosa  
Pseudomonas fluorescens



418224

Hongos :

- Trichophyton gypseum
- Trichophyton gallineae
- Trichophyton verrucosum
- 5. Candida albicans
- Candida krusei
- Aspergillus niger
- Aspergillus flavus
- Penicillium funiculosum
- 10. Penicillium expansum
- Trichoderma viride
- Fusarium oxysporum
- Chaetonium globosum
- Alternaria tenuis
- 15. Paecilomyces varioti
- Stachybotrys atra

Después de una incubación de 48 horas a 37° C (para las bacterias) y respectivamente de 5 días a 28° C (para los hongos), se determina la concentración límite mínima (en ppm) de las sustancias activas con la que se reprime el desarrollo de los organismos de ensayo.

Se obtienen como concentración inhibidora mínima para los compuestos de la fórmula I valores que están claramente por debajo de la concentración inicial de 300 ppm.

25. Determinación de la acción microbicida.-

A. Para comprobar si las materias activas han exterminado (efecto biocida) o solamente inhibido en su desarrollo (efecto biostático) los gérmenes de ensayo utilizados en la prueba anterior, se depositan sobre los lugares de



418224

- inoculación de los gérmenes que no muestran crecimiento re-  
dondeles estériles de papel de filtro de 20 mm de diáme-  
tro y, después de un tiempo de contacto de 30 minutos, se  
trasladan los gérmenes, por medio de estos redondeles, a  
5. agar estéril, bloqueado respecto a las materias activas  
con Tween 80. El tiempo de contacto es ahora también de 30  
minutos. En el caso de que no se advierta en la placa de  
agar secundaria ningún desarrollo de los gérmenes transmi-  
tidos, es que los gérmenes de la primera placa han sido  
10. exterminados por la primera placa de la materia activa, o  
sea que la materia activa ejerce, en las concentraciones  
dadas, un efecto biocida sobre los gérmenes ensayados.

.. Para confirmar la determinación anterior, se rea-  
liza la siguiente prueba complementaria :

15. B. Con materias activas de la fórmula I se preparan  
soluciones de la composición siguiente :
- 5% de materia activa,
  - 5% de N-coco-beta-aminopropionato sódico,
  - 20% de agua de permutita y
  - 20. 70% de etilcellosolve (éter monoetilico de etilen-  
glicol).

25. Porciones alicuotas de estas soluciones se con-  
vierten, con agua destilada estéril, en emulsiones de 1000  
ppm, 500 ppm, 250 ppm y 125 ppm de contenido de materia  
activa.

Muestras de 9,9 cc de las emulsiones se inocu-  
lan con 0,1 cc de suspensiones de gérmenes (alrededor de  
10<sup>7</sup> gérmenes/cc).

Organismos de ensayo :

418224

418224

Staphylococcus aureus

Streptococcus faecalis

Bacillus subtilis

Proteus vulgaris

27 AGO.



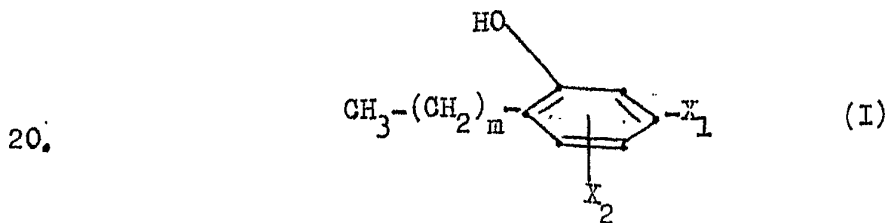
5. Después de un tiempo de actuación de un minuto , se lleva una asa cada vez de las emulsiones inoculadas a 10 cc de caldo estéril de Brain-Heart-Infusión, se incuba por 24 horas a 37° y luego se dictamina el enturbiamiento (desarrollo germinal) del caldo de Brain-Heart-Infusión.
10. Los compuestos ensayados de la fórmula I mostraron en las pruebas anteriores acción biocida.

- . . -

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 suiza nº 12688/72 del 28 de Agosto de 1972.


1. Procedimiento para la preparación de nuevos alquilfenoles, de la fórmula I



donde

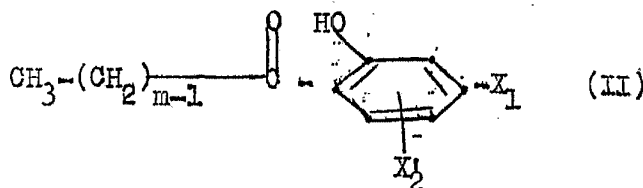
X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> significan halógeno,

mientras que

25.  m significa un número entero por valor de 1 a 11,



5. constituyentes de la materia activa en agentes para la protección de materiales orgánicos contra la acción nociva y perjudicial de microorganismos y en especial contra microorganismos patógenos en medicina veterinaria, caracterizado por reducirse a tonas de la fórmula II



10. donde  $\text{X}_1$  y  $m$  tienen el mismo significado indicado antes, y  $\text{X}'_2$  significa hidrógeno o halógeno,

15. haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II en un disolvente orgánico mixcible con el agua, preferentemente etilenglicol, en presencia de un hidróxido alcalino y a la temperatura de ebullición de la masa reaccionante, con hidracina; halogenando posteriormente los compuestos resultantes, cuando  $\text{X}'_2$  significa hidrógeno.

20. 2. Procedimiento para la preparación de nuevos alquilfenoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 33 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras, acompañadas de la documentación reglamentaria.

25.

418224

418224

Madrid, a 27 de Agosto de 1973.

27 AGO.



p.a.

JAIME ISERN

p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO