

MINISTERIO DE INDUSTRIAS
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCIÓN

19 ES	21	NUMERO	A 1
	21	431.363	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		25-10-74	

CONCEDIDA
8 FEB. 1977

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 409.558	32 FECHA 25-10-73	33 PAIS Estados Unidos
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

63 TITULO DE LA INVENCIÓN
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS HETEROCICLICOS DI-
HALONITROBENZILICOS.

71 SOLICITANTE (S)
PURDUE RESEARCH FOUNDATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
WEST LAFAYETTE, Indiana, Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)
Henry Feuer; John Pennington Lawrence ambos de nacionalidad esta-
dounidense los cuales han cedido sus derechos a la compañía solici-
tante.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

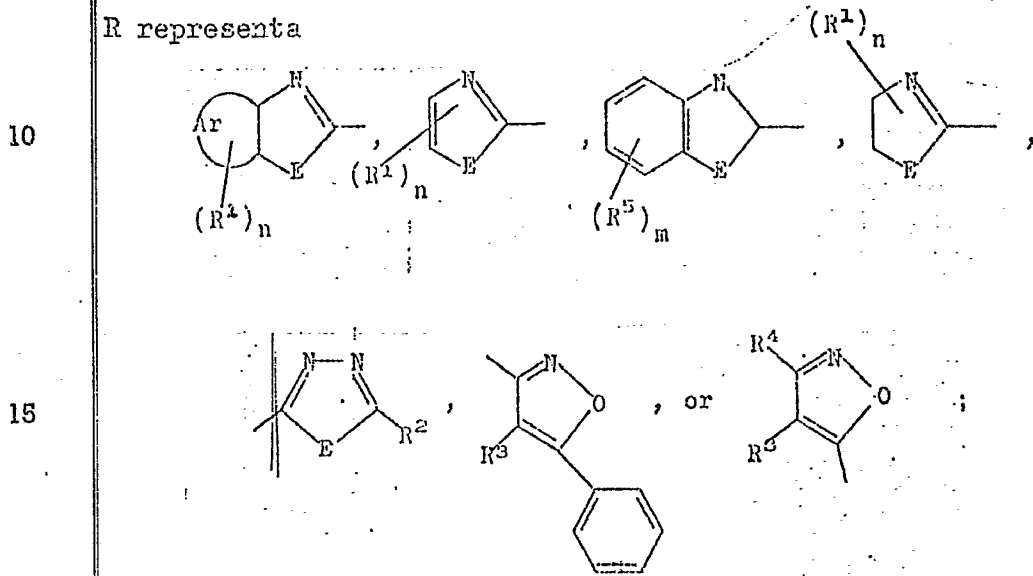
1 Este invento se refiere a un procedimiento para preparar compuestos heterocíclicos dihalonitrometílicos, Los compuestos son microbicidas útiles.

5 El invento proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula



donde X representa cloro o bromo;

R representa



20 E representa oxígeno o azufre;
Ar, combinado con los dos átomos de carbono a los que se une forma naftilo;

cada uno de los grupos R¹ representa independientemente alquilo de C₁-C₃ ó fenilo;

25 n representa 0-2 cuando R¹ representa alquilo C₁-C₃;

n representa 0 ó 1 cuando R¹ representa fenilo;

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, o fenilo;

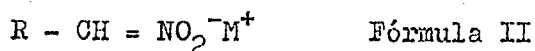
R³ representa hidrógeno ó alquilo de C₁-C₃;

R⁴ representa alquilo de C₁-C₃;

30 R⁵ representa alquilo de C₁-C₃ o fenilo;

m representa 1 cuando R⁵ representa fenilo;

1 n representa 1 ó 2 cuando R⁵ representa alquilo de C₁-C₃, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula



5 en la que R es como se definió antes y M es un metal alcalino, con un agente halogenante.

La nitración de compuestos metilénicos activos que contienen un grupo activante tal como un grupo ester, cetona o ciano, ya ha sido descrita. Vease Feuer y otros, J. Am. Chem. Soc., 78, 4364 (1956), Ibid., 81, 5826 (1959); J. Org. Chem., 29, 939 (1964), Ibid., 31, 3152 (1966), Ibid., 34, 991 (1969); y Klager, Ibid., 20, 646 (1955).

15 Además, han sido preparados el p-anisilnitrometano y sus ciclonitroderivados por Zalukajevs y otros, Latvijas P.S.R. Zinatnu Akad. Vestis, 109 (1956). El mismo autor ha preparado también α -naftilnitrometano, J. Gen. Chem. U.S.S.R., 26, 657 (1956).

20 Los nitrocompuestos primarios o secundarios forman nitronatos que reaccionan con bromo para dar bromonitrocompuestos. En el caso de cetona α -nitrocíclicas puede tener lugar una escisión al bromarilas. Vease Feuer y otros, J. Org. Chem., 29, 939 (1964), Ibid., 33, 3622 (1968), Ibid., 34, 991 (1969). La preparación de derivados halogenados de diversos heterociclos nitrometílicos, se ha descrito recientemente por Feuer y otros, J. Org. Chem., 37, 3662 (1972).
25 Zalukajevs y otros han preparado los derivados halogenados de 2-nitrometilquinolina, Zhur. Obshchei Khim., 28, 483 (1958).

30 No existe ninguna indicación en ninguna de las publicaciones antes descritas de que cualquiera de estos compuestos posea actividad antimicrobiana.

La Patente Belga 702.570 describe 1-aril-2-nitro

1 haloetanos útiles en el control de bacterias, hongos y al-
gas en agua y composiciones acuosas. Gum y otros, Patentes
estadounidenses 3.703.515 y 3.754.042, describen quinoxali-
nas y cicloalcanos dihalonitrometilsustituídos, respectiva-
5 mente, de los que se dice que tienen actividad antimicrobia-
na.

Los compuestos de Fórmula I se caracterizan por
un grupo dihalonitrometilo unido a un anillo heterocíclico,
que puede estar sustituido con grupos alquilo inferior o fe-
nilo.

10 El término alquilo C_1-C_3 se utiliza en la fórmu-
la anterior para referirse a grupos alquilo tales como meti-
lo, etilo, n-propilo e isopropilo.

15 El término Ar se emplea en las estructuras ante-
riores para indicar que los compuestos incluyen compuestos
de anillos condensados en los cuales un anillo de tiazol o
de oxazol se condensa a un anillo fenilo o naftilo para for-
mar compuestos en los que el grupo dihalonitrometilo susti-
tuye en posición 2 en anillos tales como benzoxazol y nafto-
20 tiazol.

Los siguientes compuestos son compuestos típicos
de la Fórmula I

2-dicloronitrometil-1,3,4-oxadiazol

2-dibromonitrometil-5-isopropil-1,3,4-oxadiazol

25 2-dibromonitrometil-5-fenil-1,3,4-oxadiazol

2-dicloxonitrometil-1,3,4-tiadiazol

2-dicloronitrometil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol

2-dicloronitrometil-5-metil-1,3,4-tiadiazol

2-dibromonitrometil-2-oxazolina

30 2-dibromonitrometil-4,5-dietil-2-oxazolina

2-dibromonitrometil-5-isopropil-2-oxazolina

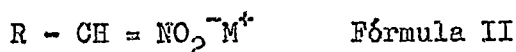
- 1 2-dicloronitrometil-4-fenil-2-oxazolina
2-dicloronitrometil-5-etil-2-tiazolina
2-dicloronitrometil-2-tiazolina
2-dibromonitrometil-4,5-dimetil-2-tiazolina
- 5 2-dicloronitrometil-4-fenil-2-tiazolina
2-dibromonitrometiltiazol
2-dibromonitrometil-4,5-dimetiltiazol
2-dicloronitrometil-4-etiltiazol
2-dibromonitrometil-5-feniltiazol
- 10 2-dicloronitrometiloxazol
2-dicloronitrometil-4-feniloxazol
2-dicloronitrometil-4-propiloxazol
2-dibromonitrometil-4,5-dietiloxazol
3-dicloronitrometil-5-fenilisoxazol
- 15 5-dicloronitrometil-3,4-dimetilisoxazol
5-dibromonitrometil-3-isopropilisoxazol
2-dibromonitrometilbenzotiazol
2-dibromonitrometil-5-etilbenzotiazol
2-dicloronitrometil-4,6-dimetilbenzotiazol
- 20 2-dibromonitrometil-6-fenilbenzotiazol
2-dibromonitrometil-4-fenilbenzoxazol
2-dicloronitrometil-7-etilbenzoxazol
2-dibromonitrometilbenzoxazol
2-dibromonitrometil-5,7-dietilbenzoxazol
- 25 2-dibromonitrometilnafto [1,2-d]tiazol
2-dicloronitrometil-5-fenilnafto [2,1-d]tiazol
2-dicloronitrometil-4,6-dietilnafto [2,1-d]tiazol
2-dicloronitrometil-8-etilnafto [1,2-d]tiazol
2-dicloronitrometil-8-metilnafto [1,2-d]oxazol
- 30 2-dicloronitrometil-6,9-dipropilnafto [2,1-d]oxazol
2-dicloronitrometilnafto [1,2-d]oxazol

2-dibromonitrometil-5-fenilnafto[2,1-d]oxazol

1 Un grupo preferido de compuesto son aquellos en
los que el grupo R contiene un átomo de oxígeno en el ani-
llo. Como ejemplos están 3-dibromonitrometil-5-fenilisoazol,
2-dibromonitrometilbenzoxazol, 3-dicloronitrometil-5-fenil
5 isoazol, 5-dicloronitrometil-3-metilisoazol, y 2-dicloroni-
trometil-2-oxazolina.

Los compuestos se preparan fácilmente en una sín-
tesis de dos etapas a partir de compuestos heterocíclicos
metil-sustituídos que tengan los sustituyentes R¹, R², R³,
10 ó R⁴ deseados. Tales compuestos son comerciales o se pueden
preparar utilizando los procedimientos conocidos en la bi-
bliografía química.

La primera etapa de la síntesis es la formación
de una sal nitronato que tiene la estructura



En la fórmula, R representa el anillo heterocíclico descri-
to en la Fórmula I, y M representa metal alcalino preferi-
blemente potasio.

20 Los nitronatos se forman por el procedimiento
descrito por Feuer y otros, J. Am. Chem. Soc., 91, 1856
(1969). Un metil-heterociclo se trata con una amida de me-
tal alcalino en amoniaco líquido, seguido por nitrato de n-
propilo como agente de nitración. La reacción se lleva a ca-
25 bo a una temperatura entre -75° y -30°C y generalmente se
completa en menos de media hora. Para una discusión de posi-
bles variaciones en la formación de sales de nitronato, in-
cluyendo los efectos del disolvente y las diferentes bases
que pueden emplearse vease Feuer y otros, J. Am. Chem. Soc.,
30 78, 4364 (1956). Cualquier experto en esta técnica podrá
darse cuenta que pueden utilizarse otros agentes de nitra-

1 ción, tal como nitrato de amilo, en la formación de nitrona-
tos.

5 La sal nitronato se transforma en los compuestos
dihalonitrometflicos de Fórmula I por tratamiento con un
reactivo de halogenación. Los compuestos diclorados pueden
prepararse a partir de los nitronatos por tratamiento con
un agente tal como hipoclorito potásico a temperaturas en-
tre -10°C y 20°C. La mejor manera de preparar los correspon-
dientes dibromocompuestos es por tratamiento con bromo en
solución de hidróxido potásico bajo condiciones similares.
10 El empleo de un exceso de dos veces la cantidad de reactivo
halogenante acuoso dá lugar a la formación del dihalonitro-
compuesto, normalmente en menos de una hora.

Una síntesis típica de un nitronato es la que si-
gue: 3-metil-5-fenilisoaxazolnitronato de potasio

15 Se vierten 250 ml de amoniaco líquido en un ma-
traz provisto de agitador mecánico, termómetro y condensa-
dor de hielo seco. Manteniendo la temperatura por debajo de
-33°C por refrigeración externa utilizando un baño de hielo
seco-acetona, se añade una cantidad catalítica de monohidra-
20 to de nitrato férrico, seguida de 5,9 g de potasio metálico.
Se agita la mezcla a temperaturas por debajo de -33°C hasta
que la misma forma una suspensión gris. Se añaden entonces
a la solución de amoniaco 15,8 g de 3-metil-5-fenilisoaxazol
en 30 ml de éter etílico anhidro y se agita la mezcla a re-
25 flujo (a aproximadamente -33°C) durante 15 minutos más. Se
enfria entonces entre -40°C y -50°C y se añaden 20,9 g de ni-
trato de n-propilo a una velocidad tal que se mantenga la
temperatura controlada por debajo de -35°C. Después de agi-
tar durante 30 minutos a -33°C, se deja evaporar el amonia-
30 co y se reemplaza con 200 ml de éter etílico. Se filtra el

1 Se filtra el sólido que se forma, se lava con éter etílico y
se seca al vacío. El producto, 3-metil-5-fenilisoaxazolnitro
5 nato de potasio se obtiene en forma suficientemente pura pa-
ra utilizarlo en la siguiente etapa sin posterior purifica-
ción. El rendimiento es de 20,9 g.

Los nitronatos intermedios se transforman en los
compuestos dihalonitrometilados por procedimientos represen
tados por el ejemplo siguiente.

Ejemplo 1

10 3-dibromonitrometil-5-fenilisoaxazol

Se disuelve una porción del nitronato obtenido
anteriormente de 5,9 g en 45 ml de agua y se filtra la solu-
ción. Se añade entonces ésta a una solución de 15,1 g de KOH
y 15,1 g de bromo en 60 ml de agua a 0-5°C. Se agita la mez
15 cla de reacción durante una hora a 5-10°C aproximadamente,
tiempo durante el cual se forma un precipitado. Se recogen
los sólidos por filtración, se lavan con agua y se secan. Se
recristaliza el producto de hexano y se identifica por aná-
lisis de resonancia magnética nuclear. El rendimiento es de
20 0,50 g de 3-dibromonitrometil-5-fenilisoaxazol (I), p.f. 72-
74°C.

Los compuestos ejemplo que se citan a continua-
ción se obtienen por el procedimiento del Ejemplo 1 con pe-
queñas modificaciones que pueden ser previstas fácilmente
25 por cualquier técnico de la especialidad.

2-dicloronitrometilnafto[2,1-d]tiazol (II), p.f. 114-
116°C.

2-dibromonitrometilbenzoxazol (III), p.f. 76-80°C.

2-dibromonitrometilnafto[1,2-d]tiazol (IV), p.f. 116-
30 117°C.

- 1 2-dicloronitrometil-5-metil-1,3,4-tiadiazol (V), aceite.
2-dicloronitrometil-4-metiltiazol (VI), aceite
4-dibromonitrometil-2-metiltiazol (VII), p.f. 95-98°C.
5-dibromonitrometil-3-metilisoxazol (VIII), p.f. 59-
5 62°C.
5-dicloronitrometil-3-metilisoxazol (IX), aceite
3-dicloronitrometil-5-fenilisoxazol (X), p.f. 65-67°C.
2-dicloronitrometil-2-oxazolina (XI), aceite
2-dicloronitrometilnafto[1,2-d]tiazol (XII), p.f. 108-
10 112°C.
2-dicloronitrometilbenzotiazol (XIII), p.f. 38-43°C.
2-dicloronitrometilbenzoxazol (XIV), p.f. 41-45°C.
2-dibromonitrometilbenzotiazol (XV), p.f. 71-73°C.
2-dibromonitrometil-5-metil-1,3,4-tiadiazol (XVI), p.f.
15 67-72°C.
2-dibromonitrometilnafto[2,1-d]tiazol (XVII), p.f. 129-
130°C.
2-dicloronitrometil-2-tiazolina (XVIII), p.f. 58-62°C.
2-dibromonitrometil-2-oxazolina (XIX), p.f. 60-62°C.

20 Los compuestos (I-XIX) son biocidas en sentido
amplio. Como los ejemplos indicados después, los compuestos
matan o controlan microorganismos tales como bacterias, hon-
gos, protozoos y algas, así como plantas acuáticas. Los es-
pecialistas en la técnica sabrán apreciar que las propieda-
25 des biocidas de los compuestos los hacen útiles en muchos
aspectos.

30 Por ejemplo, los compuestos pueden añadirse a
cuerpos hidráulicos tales como torres de refrigeración, al-
bercas, charcos, lagos y similares para control de plantas
acuáticas, algas y microorganismos formadores de lodos. El

1 control se lleva a cabo por adición de una cantidad económi-
ca, eficaz tal como desde aproximadamente 0,1 a aproximada-
mente 100 ppm del compuesto al agua que ha de protegerse
5 frente a organismos acuáticos. Es conveniente frecuentemente
formular el compuesto en una mezcla fácilmente dispersable
en agua antes de la adición. Tales formulaciones son conoci-
das en la especialidad y comprenden un polvo finamente divi-
dido, o una solución o suspensión del compuesto en un líqui-
do tal como agua o un disolvente orgánico, al que los agen-
10 tes superficialmente activos tales como aductos de óxido de
etileno de monilfenol y alquilbencenosulfonatos se añaden
frecuentemente para aumentar la dispersabilidad de la mez-
cla.

15 Los compuestos se pueden añadir también a tales
composiciones como adhesivos, tintas, plastificantes, latex,
polímeros, resinas, combustibles, lubricantes, jabones y de-
tergentes, aceites de corte y pinturas para evitar el creci-
miento de mohos y la degradación de los productos que resul-
tan del ataque por microorganismos.

20 Los compuestos también pueden recubrir o distri-
buirse a través de productos tales como textiles, papel u
otros productos celulósicos y pueden impregnarse en madera,
paneles de paredes y yeso para proteger tales productos de
mohos y degradación producida por infección microbiana. Los
25 compuestos resultan especialmente útiles para la preserva-
ción de productos tales como formulaciones cosméticas.

30 Los compuestos son desinfectantes y agentes de
esterilización valiosos para superficies tales como suelos,
paredes, equipo de hospitales, equipo de cocinas y simila-
res.

1 Los compuestos se pueden utilizar para contro-
lar microorganismos, especialmente hongos, que crecen sobre
la piel y tejidos externos de los animales. Los siguientes
ejemplos muestran, por ejemplo, que los compuestos son espe-
5 cialmente eficaces en el control de Candida tropicalis y Tri-
chomonas vaginalis, importantes causas ambos de las infec-
ciones vaginales. Los compuestos se utilizan para control de
tales infecciones por formulación de los mismos en unguen-
tos, cremas y similares según los métodos farmacéuticos usua-
10 les y aplicándolos tópicamente en los lugares de la infec-
ción.

La extraordinaria eficacia de los compuestos
frente a los microorganismos representativos se ilustra con
los ejemplos que se presentan a continuación.

15 Ejemplo 2

ensayo in vitro con dilución en agar

Se estampan bacterias y hongos en un medio de
agar sobre una placa a la que se aplica superficialmente una
gota de una solución de 100 µg/ml ó 10 µg/ml del compuesto.
20 Se incuban entonces las placas de agar a 35°C durante 12 ho-
ras, al término de las cuales se evalúan las actividades an-
tibacterianas. Se incuban los hongos a 25°C durante un perio-
do adicional de 60 horas antes de la evaluación. El procedi-
miento es esencialmente el recomendado en Acta Pathol. Micro-
25 biol. Scand. B., Suppl. 217, 11 (1971). Una clasificación de
100 indica que el compuesto previene el crecimiento de los
microbios a 100 µg/ml y 10 indica la prevención a nivel de
10 µg/ml. NT indica que el compuesto no se ha ensayado en
cuanto a su actividad frente a un organismo, mientras que un
30 espacio en blanco quiere decir que el compuesto no es activo
a los niveles más altos ensayados (100 µg/ml).

	<u>EMYLIVORA</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>solanacearum</u>	<u>Salmonella</u> <u>typhimurium</u>	<u>G-476</u>	<u>Pseudomonas</u> <u>seruginosa</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli</u>	<u>Klebsiella-</u> <u>aerobacter sp.</u> <u>KAT7</u>	<u>Klebsiella-</u> <u>aerobacter sp.</u> <u>KAT4</u>	<u>Salmonella</u> <u>typhosa</u>	<u>Protens</u>	<u>Streptococcus</u> <u>faecalis</u>	<u>Staphylococcus</u> <u>aurus</u>	<u>Compuesto</u>
I	10	10	10	100	100	10	10	100	100	100	100	10	I
II										10	10	10	II
III		10	10	10	10	10	10	10	10	100	10	10	III
VII													VII
X		10	10	100	10	10	10	10	10	10	10	10	X
XII		100	100										XII
XIII		100	100	100			100		100	100			XIII
XIV		10	100	100	100	10	100	100	100	100	100	100	XIV
XVIII		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	XVIII

1

5

10

15

20

25

30

1

El ejemplo siguiente informa sobre los resultados representativos de los ensayos de los compuestos en una prueba in vitro ligeramente diferente frente a un grupo diferente de microorganismos.

5

Ejemplo 3

ensayo de dilución en tubo in vitro

10

Se cultivan en caldo nutriente los organismos frente a los que han de ser ensayados los compuestos, en tubos de ensayo en condiciones estériles. Se añade 100 µg/ml del compuesto que ha de ensayarse a un tubo del caldo y el caldo tratado se diluye serialmente con caldo no tratado en el cual se ha inoculado el cultivo. Se observan los tubos y se registran los resultados para cada compuesto como la concentración más baja, en microgramos por mililitro, a la cual el compuesto previene el crecimiento del microorganismo.

15

20

25

30

Compuesto	<u>Staphylococcus</u> <u>sp. 1150</u>	<u>Streptococcus</u> <u>sp. 80</u>	<u>Vibrio coli</u>	<u>Mycoplasma</u> <u>gallisepticum</u>	<u>Escherichia</u> <u>coli</u>	<u>Salmonella</u> <u>dublin</u>	<u>Pseudomonas</u> sp.	<u>Pasteurella</u> <u>multccida</u>	<u>P. multccida</u> <u>turkey isolate</u>	<u>Bordetella</u>	<u>Mycoplasma</u> <u>synoviae</u>	<u>M. hyorhinis</u>	<u>M. granularum</u>
1	I 50	50	50	25	> 50	> 50	> 50	25	25	50	50	50	25
5	III 50	50	25	25	> 50	> 50	50	50	50	50	25	50	> 50
10	IV > 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	50	25	25	50
	V > 50	50	50	25	> 50	> 50	> 50	50	50	50	25	> 50	50
	VI 12,5	12,5	25	6,25	50	25	> 50	12,5	6,25	50	12,5	25	12,5
15	VII > 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	50	50	50
	VIII > 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50
	IX 25	25	< ,78	25	50	50	> 50	12,5	3,12	50	50	50	25
	X 12,5	6,25	25	12,5	25	25	50	3,12	3,12	12,5	12,5	50	6,25
20	XI 12,5	25	6,25	6,25	25	25	> 50	6,25	12,5	12,5	12,5	50	50
	XII 25	12,5	3,12	25	> 50	> 50	> 50	12,5	25	25	12,5	25	12,5
	XIII 50	25	25	12,5	50	50	50	25	25	50	25	50	25
	XIV 25	25	12,5	50	50	50	> 50	12,5	12,5	25	12,5	50	25
	XV > 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
	XVI > 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50	50	50	> 50
	XVII > 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	50	> 50
25	XVIII 12,5	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	50	3,12	6,25	12,5	12,5	25	6,25
	XIX > 50	> 50	50	25	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	50

1
5
10
15
20
25
30

	Staphylococcus sp. 1130	Streptococcus sp. 80	Vibrio coli	Mycoplasma callisepticum	Escherichia coli	Salmonella dublin	Pseudomonas sp.	Pasteurella multocida
I	50	50	50	25	> 50	> 50	> 50	25
III	50	50	25	25	> 50	> 50	50	50
IV	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50
V	> 50	50	50	25	> 50	> 50	> 50	50
VI	12,5	12,5	25	6,25	50	25	> 50	12,5
VII	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
VIII	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	> 50
IX	25	25	< ,78	25	50	50	> 50	12,5
X	12,5	6,25	25	12,5	25	25	50	3,12
XI	12,5	25	6,25	6,25	25	25	> 50	6,25
XII	25	12,5	3,12	25	> 50	> 50	> 50	12,5
XIII	50	25	25	12,5	50	50	50	25
XIV	25	25	12,5	50	50	50	> 50	12,5
XV	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
XVI	> 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50	50
XVII	> 50	> 50	50	50	> 50	> 50	> 50	50
XVIII	12,5	6,25	6,25	6,25	12,5	12,5	50	3,12
XIX	> 50	> 50	50	25	> 50	> 50	50	> 50

<u>Mycoplasma</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Salmonella dublin</u>	<u>Pseudomonas sp.</u>	<u>Pasteurella multocida</u>	<u>P. multocida turkey isolate</u>	<u>Bordetella</u>	<u>Mycoplasma synoviae</u>	<u>M. hyorhinis</u>	<u>M. fermentarium</u>
> 50	> 50	> 50	> 50	25	25	50	50	50	25
> 50	> 50	> 50	50	50	50	50	25	50	> 50
> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	50	25	25	50
> 50	> 50	> 50	> 50	50	50	50	25	> 50	50
25	50	25	> 50	12,5	6,25	50	12,5	25	12,5
> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	> 50	50	50	50
> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50
50	50	50	> 50	12,5	3,12	50		50	25
2,5	25	25	50	3,12	3,12	12,5	12,5	50	6,25
2,25	25	25	> 50	6,25	12,5	12,5	12,5	50	50
5	> 50	> 50	> 50	12,5	25	25	12,5	25	12,5
2,5	50	50	50	25	25	50	25	50	25
0	50	50	> 50	12,5	12,5	25	12,5	50	25
0	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50	> 50
0	> 50	> 50	> 50	50	50	> 50	50	50	> 50
0	> 50	> 50	> 50	50	> 50	> 50	50	50	> 50
6,25	12,5	12,5	50	3,12	6,25	12,5	12,5	25	6,25
5	> 50	> 50	50	> 50	> 50	> 50	50	50	50

1 Se lleva a cabo un ensayo, similar en términos generales, para evaluar los compuestos frente a especies adicionales de hongos.

Ejemplo 4

5 ensayo anti-hongos in vitro

<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Trichophyton</u> <u>mentagrophytes</u>	<u>Candida</u> <u>albicans</u>
VI	0,2 µg/ml	2,0 µg/ml
VIII	>2,0	20
10 XI	0,2	20
XIII	0,02	0,2
XIV	0,02	2,0
XV	0,002	20
XVI	>2,0	20
15 XVIII	0,2	2,0
XIX	2,0	20

20 En un ensayo antihongos diferente, se absorben los compuestos que se han de ensayar, sobre discos de papel y se depositan los discos sobre placas de agar infectadas con hongos. Se recogen los resultados como la menor cantidad de compuesto por disco que produce una inhibición de hongos medible.

<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Trichophyton</u> <u>mentagrophytes</u>	<u>Candida</u> <u>albicans</u>
25 X	0,625 µg/ml	0,078 µg/ml

Se ensayan los compuestos in vitro para determinar su capacidad de control de protozoos y algas. Los ejemplos presentados a continuación informan sobre resultados representativos de tales ensayos.

30

1

Ejemplo 5

ensayos de inhibición de protozoos *in vitro*

5

Los ensayos se llevan a cabo frente a cuatro protozoos representativos Tetrahymena pyriformis (T), Ochromonas malhamensis (O), Euglena gracilis (E), y Trichomonas vaginalis (TV). Se cultivan los protozoos en el laboratorio en medios nutritivos. Cuando se va a llevar a cabo un ensayo, se mezcla el medio nutritivo que contiene los protozoos de ensayo con el medio de agar estéril y el medio mezclado se vierte en placas.

10

Se tratan discos absorbentes con 0,02 ml de una solución que contiene una concentración conocida del compuesto que se ha de ensayar. Las concentraciones utilizadas se indican en la tabla que viene después. Los discos se colocan sobre las superficies de las placas de agar que contienen protozoos.

15

Se incuban las placas durante un cierto tiempo y se inspeccionan después para determinar si los compuestos de ensayo absorbidos sobre los discos han inhibido el crecimiento de los protozoos.

20

La inhibición, cuando existe, se mide como diámetro en milímetros de las zonas de inhibición alrededor de los discos.

25

La tabla que vá a continuación recoge las zonas de inhibición producidas por compuestos representativos. La notación TR indica que el compuesto da una traza de inhibición. NT indica que el compuesto no se ha ensayado frente a un organismo dado, y un espacio en blanco indica que el compuesto es inactivo.

30

	<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Conc.</u>	<u>T</u>	<u>O</u>	<u>E</u>	<u>TV</u>
1	I	2000		17	28	11
		500		12	17	TR
		125		TR	10	
5	III	2000	46	25	50	15
		500	25	15	20	10
		125	14	10	11	
	IV	2000	25	25	23	11
		500	12	14	10	
10		125	TR			
	V	2000	26	30	38	
		500	16	17	16	
		125	11	11	11	
	VI	2000	17	19	22	
15		500	TR	12	11	
	X	2000	16	18	13	36
		500	13	12	12	23
		125	TR	TR	TR	15
	XI	2000				14
20	XII	2000		10	17	
		500			TR	
	XIII	2000	17	25	24	
		500	15	18	17	
		125	13	14	15	
25	XIV	2000	24	18	20	12
		500	18	17	17	
		125	14	TR	TR	
	XV	2000	20	24	25	TR
30		500	12	11	10	

	Compuesto Nº	Conc.	T	O	E	TV
1	XVI	2000	16	18	28	11
		500	12	TR	12	TR
5	XVII	2000		26	38	14
		500		12	18	TR
		125		TR		
	XVIII	2000	20	17	20	10
		500	13	12	10	TR
		125	12	10	TR	
10	XIX	2000	25	17	24	15
		500	13	14	12	TR

Ejemplo 6

ensayo de inhibición de algas in vitro

15 La actividad de los compuestos frente a una alga típica se determina por realización de un ensayo, sustancialmente idéntico al ensayo descrito antes frente a Chlorella vulgaris. A continuación se dan los resultados representativos.

	Compuesto Nº	Conc.	Chlorella
20	I	2000	72
		500	32
		125	10
25	III	2000	77
		500	40
		125	12
	IV	2000	39
		500	19
30		125	

	<u>Compuesto</u> <u>Nº</u>	<u>Conc.</u>	<u>Chlorella</u>
1	V	2000	26
		500	13
		125	
5	VI	2000	10
		500	
	X	2000	16
		500	13
		125	11
10	XI	2000	
	XII	2000	TR
		500	
	XIII	2000	21
		500	15
		125	TR
15	XIV	2000	30
		500	17
		125	TR
20	XV	2000	38
		500	16
	XVI	2000	42
		500	13
25	XVII	2000	58
		500	20
		125	
	XVIII	2000	42
		500	23
		125	10
30	XIX	2000	18
		500	11

1 Los ensayos presentados a continuación muestran la capacidad de los compuestos para erradicar microorganismos establecidos en un cultivo.

Ejemplo 7

5 ensayo de erradicación in vitro

 Se inoculan dispersiones acuosas de 3-dibromonitrometil-5-fenilisoxazol para tener concentraciones conocidas de los organismos que se muestran a continuación. En la tabla que aparece después se muestran los recuentos de organismos viables, en organismos por mililitro, hechos inicialmente y después de tiempos de incubación a 25°C. Una cuenta de menos de 100 organismos por mililitro se considera como equivalente a una eliminación completa del organismo.

10

15

0,5 % de Compuesto

<u>Dias</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Aspergillus niger</u>
0	3,4 x 10 ⁶	6 x 10 ³
1	< 100	< 100
7	< 100	< 100
28	< 100	< 100

20

0,1 % de Compuesto

<u>Dias</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Aspergillus niger</u>
0	6,4 x 10 ⁶	5 x 10 ³
1	< 100	4 x 10 ³
7	< 100	< 100
14	NT	< 100
28	< 100	< 100

25

30

1 Se llevan a cabo ensayos similares con 3-dicloronitrometil-5-fenilisoaxazol.

0,5 % de Compuesto

5	<u>Dias</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Aspergillus niger</u>
	0	$5,9 \times 10^6$	1×10^4
	1	$1,9 \times 10^5$	$2,7 \times 10^3$
	7	< 100	< 100
	14	< 100	< 100
10	28	< 100	< 100

15 Se lleva a cabo un ensayo similar, frente a un espectro más amplio de microorganismos con 3-dibromonitrometil-5-fenilisoaxazol como compuesto de ensayo. En este ensayo, se inoculan los hongos en agar dextrosa Sabouraud, y las bacterias en un medio de soja-caseína. El ensayo es por otra parte similar al ensayo que se acaba de describir.

20

25

30

<u>Días</u>	<u>Staphylococcus aureus</u>	<u>Escherichia coli</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Candida albicans</u>	<u>Aspergillus niger</u>	<u>Streptococcus faecalis</u>
0	4,3 x 10 ⁶	6,9 x 10 ⁶	4,5 x 10 ⁶	3,2 x 10 ⁶	3,2 x 10 ⁵	2,5 x 10 ⁶
1	< 100	< 100	< 100	3,6 x 10 ⁵	3,9 x 10 ⁵	< 100
7	< 100	< 100	< 100	3,7 x 10 ⁴	4,4 x 10 ⁵	< 100
14	NT	NT	NT	< 100	1,7 x 10 ⁵	NT
21	NT	NT	NT	< 100	7,5 x 10 ²	NT
28	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100	< 100

1

5

10

15

20

25

30

<u>Escherichia coli</u>	<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	<u>Candida albicans</u>	<u>Aspergillus niger</u>	<u>Streptococcus faecalis</u>
$6,9 \times 10^6$	$4,5 \times 10^6$	$3,2 \times 10^6$	$3,2 \times 10^5$	$2,5 \times 10^6$
< 100	< 100	$3,6 \times 10^5$	$3,9 \times 10^5$	< 100
< 100	< 100	$3,7 \times 10^4$	$4,4 \times 10^5$	< 100
NT	NT	< 100	$1,7 \times 10^5$	NT
NT	NT	< 100	$7,5 \times 10^2$	NT
< 100	< 100	< 100	< 100	< 100

1

Los compuestos también matan o controlan muchas planta acuáticas por ejemplo la hidra, cola de zorrillo y hierba de pato se controlan por adición de 10 ppm de 2-dibromonitrometil-2-exazolina al agua en la que crecen estas hierbas. Un control de hierbas similar se produce, por ejemplo, por la 3-dicloronitrometil-5-fenilisoxazol y 2-dibromonitrometilbenzotiazol.

5

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, deberá recaer sobre las siguientes:

10

REIVINDICACIONES

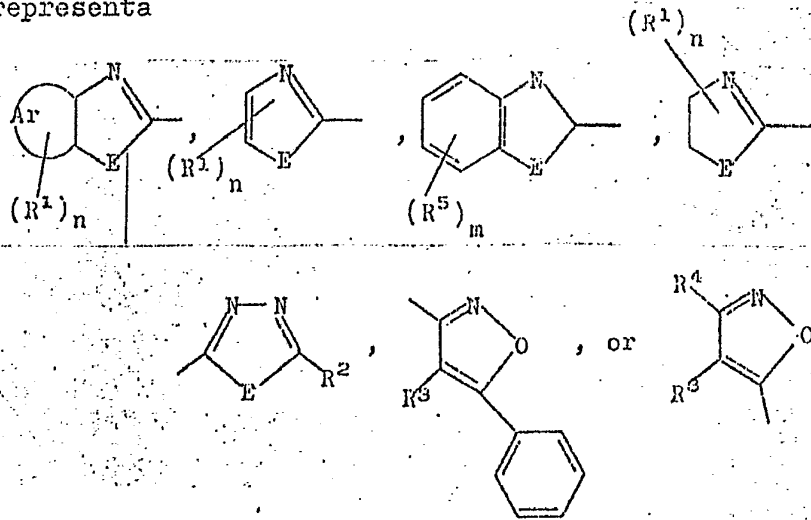
1.- Un procedimiento para preparar nuevos derivados heterociclicos dihalonitrometilicos de fórmula:



donde X representa cloro o bromo;

15

R representa



20

25

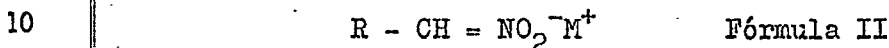
E representa oxígeno o azufre;

Ar, combinado con los dos átomos de carbono a los que se une forma naftilo;

30

cada uno de los grupos R^1 representa independientemente alquilo de C_1-C_3 ó fenilo;

1 n representa 0-2 cuando R¹ representa alquilo C₁-C₃;
n representa 0 ó 1 cuando R¹ representa fenilo;
R² representa hidrógeno, alquilo de C₁-C₃, ó fenilo
R³ representa hidrógeno ó alquilo de C₁-C₃;
5 R⁴ representa alquilo de C₁-C₃;
R⁵ representa alquilo de C₁-C₃ ó fenilo;
m representa 1 cuando R⁵ representa fenilo.
n representa 1 ó 2 cuando R⁵ representa alquilo de C₁-C₃,
caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula



donde R es como se definió antes y M es un metal alcalino,
con un agente halogenante.

2.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para la preparación de 3-dibromonitrometil-5-fenilisoxazol
15 caracterizado por la reacción de 3-metil-5-fenilisoxazolni-
tronato de potasio con bromo en presencia de hidróxido potá-
sico.

3.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 2-dicloronitrometilnafto [2,1-d]tiazol
20 caracterizado por la reacción de 2-metilnafto [2,1-d]tia-
zolnitronato de potasio con hipoclorito potásico.

4.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para la preparación de 2-dibromonitrometilbenzoxazol ca-
25 racterizado por la reacción de 2-metilbenzoxazolnitronato
potásico con bromo en presencia de hidróxido potásico.

5.- Un procedimiento según la reivindicación
1, para preparar 2-dibromonitrometilnafto [1,2-d]tiazol ca-
30 racterizado por la reacción de 2-metilnafto [1,2-d]tiazolni-
tronato de potasio con bromo en presencia de hidróxido de po-
tasio.

1

6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dicloronitrometil-5-metil-1,3,4-tiadiazol caracterizado por la reacción de 2,5-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-nitronato potásico con hipoclorito potásico.

5

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 2-dicloronitrometil-4-metiltiazol caracterizado por la reacción de 2,4-dimetiltiazol-2-nitronato de potasio con hipoclorito potásico.

10

8.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 4-dibromonitrometil-2-metiltiazol caracterizado por la reacción de 2,4-dimetiltiazol-4-nitronato de potasio con bromo en presencia de hidróxido potásico.

15

9.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 5-dibromonitrometil-3-metilisoxazol caracterizado por la reacción de 3,5-dimetilisoxazol-5-nitronato de potasio con bromo en presencia de hidróxido potásico.

20

10.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 5-dicloronitrometil-3-metilisoxazol caracterizado por la reacción de 3,5-dimetilisoxazol-5-nitronato de potasio con hipoclorito potásico.

25

11.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 3-dicloronitrometil-5-fenilisoxazol caracterizado por la reacción de 3-metil-5-fenilisoxazolnitronato de potasio con hipoclorito potásico.

30

12.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 2-dicloronitrometil-2-oxazolina caracterizado por la reacción de 2-metil-2-oxazolinanitronato potásico con hipoclorito potásico.

13.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dicloronitrometil-nafto [1,2-d]

1 tiazol caracterizado por reacción de 2 metilnafto [1,2-d] tiazolnitronato de potasio con hipoclorito potásico.

5 14.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dicloronitrometilbenzotiazol caracterizado por reacción de 2-metilbenzotiazolnitronato potásico con hipoclorito potásico.

10 15.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 2-dicloronitrometilbenzoxazol caracterizado por la reacción de 2-metilbenzoxazolnitronato potásico con hipoclorito potásico.

15 16.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dibromonitrometilbenzotiazol caracterizado por la reacción de 2-metilbenzotiazolnitronato potásico con bromo en presencia de hidróxido potásico.

20 17.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar 2-dibromonitrometil-5-metil-1,3,4-tiadiazol caracterizado por la reacción de 2,5-dimetil-1,3,4-tiadiazol-2-nitronato potásico con bromo en presencia de hidróxido potásico.

25 18.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dibromonitrometilnafto [2,1-d] tiazol caracterizado por la reacción de 2-metilnafto [2,1-d] tiazolnitronato potásico con bromo en presencia de hidróxido potásico.

30 19.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dicloronitrometil-2-tiazolina caracterizado por la reacción de 2-metil-2-tiazolinanitronato de potasio con hipoclorito potásico.

20.- Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de 2-dibromonitrometil-2-oxazolina

1 caracterizado por la reacción de 2-metil-2-oxazolinanitro-
nato de potasio con bromo en presencia de hidroxido potási-
co.

5 21.- Se reivindica por último como objeto so-
bre el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR NUEVOS DERIVADOS HE-
TEROCICLICOS DIHALONITROMETILICOS.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado
en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho
páginas mecanografiadas.

Madrid, 25 de Octubre de 1974
BERNARDO UNGRIA
P.P.



15

20

25

30