

226731



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANTIPARASITARIOS A BASE DE N-ALQUIL-AMIDAS DE LOS ACIDOS O,O-DIALQUILDITIOFOSFORILACETICOS", a favor de MONTECATINI, societá generale per l'Industria Mineraria e Chimica, de nacionalidad italiana, domiciliada en MILAN, (Italia), via F. Turati, 18.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

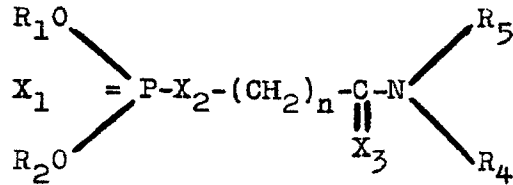
La presente invención se refiere a productos antiparasitarios que contienen como substancias activas, solas o mezcladas con otras substancias activas, N-alquilamidas de los ácidos O,O-dialquilditiofosforilacéticos.

5. El objeto de los estudios que han llevado a la presente invención, ha sido el examen sistemático del efecto de los factores estructurales que contribuyen a la actividad antiparasitaria y a la toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente.

10. De una amplia serie de ensayos ha resultado que sola-



mente ciertas substituciones en la fórmula general de las amidas citadas



(en la cual X_1 , X_2 , X_3 son O o bien S; n es un número entero pequeño, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son átomos de hidrógeno o grupos alquílicos lineales o ramificados, saturados o no saturados, cicloparafínicos, aromáticos simples o substituídos)

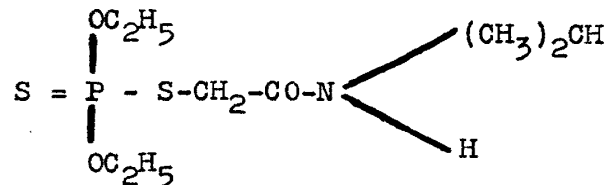
5. llevan a substancias que presentan un interés práctico marcado en la lucha contra los parásitos animales, ya sea a causa de su gran actividad antiparasitaria, ya sea a causa de la

10. pequeña toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente.

Se ha encontrado en particular que si X_1 es un átomo de oxígeno en lugar de un átomo de azufre, la toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente del producto que

15. resulta de ellos aumenta en general, sin que haya un aumento correspondiente de la actividad antiparasitaria.

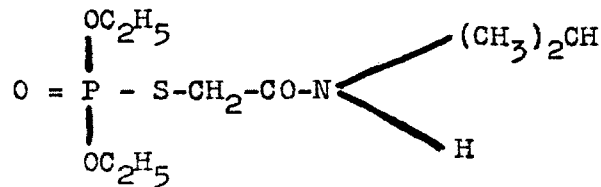
Por ejemplo, si se supone que la toxicidad aguda por ingestión, determinada sobre un ratón, de la monoisopropilamida según la presente invención



20. es igual a 1, se encuentra por el contrario una toxicidad correspondiente de 2.5 para el compuesto siguiente, en el que



X₁ es oxígeno en lugar de ser azufre:

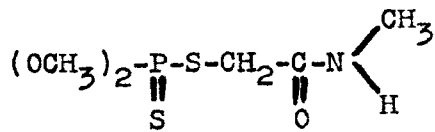


Una influencia a menudo bastante elevada es ejercida también por los substituyentes en R₁ y R₂, tal como se puede observar en la tabla siguiente:

5. Tabla I - Toxicidades relativas de algunas N-amidas

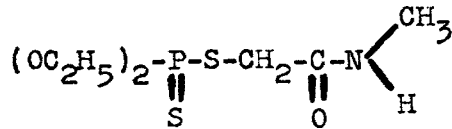
$(\text{OCH}_3)_2-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (iso)} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$ <p>(N-isopropilamida del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético)</p>	<p>Toxicidad aguda por ingestión</p> <p>1</p>
$(\text{OCH}_3)_2-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	<p>2.7</p>
$(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	<p>11</p>
$(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_3 \\ \diagdown \text{CH}_3 \end{array}$	<p>33</p>
$(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\underset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (iso)} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$	<p>4.2</p>
$(\text{OC}_2\text{H}_5)_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{P}}}-\text{S}-\text{CH}_2-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{C}_3\text{H}_7 \text{ (iso)} \\ \diagdown \text{H} \end{array}$	<p>10</p>

226731

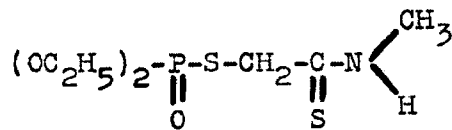


(N-monometilamida del ácido dimetilditiofosforilacético)

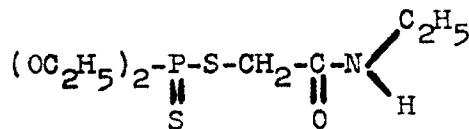
1



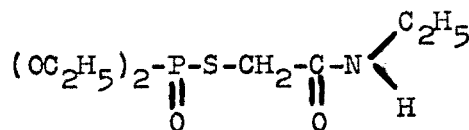
22



47



8.4



15.5

en la cual han sido indicadas las toxicidades agudas por ingestión de diferentes productos con respecto a aquellas de la N-isopropilamida y de la N-monometilamida del ácido 0,0-dimetilditiofosforilacético, cuya toxicidad es supuesta = 1.

5. En la misma tabla además se puede observar la influencia ejercida como se ha citado, de la substitución del azufre en X, por un átomo de oxígeno. Las posibilidades de empleo práctico, finalmente, son influenciadas de un modo fundamental por la naturaleza química y por las dimensiones moleculares de los grupos substituyentes R_3 y R_4 . Si uno de estos grupos, o ambos, son grupos aromáticos, la actividad de los productos que resultan de ellos es destruída prácticamente.

10.

En las tablas 2 y 3 siguientes se ha consignado res-

226731

15 F



5. pectivamente los resultados del segundo "screening" para tres productos de esta invención (nº 3, 4, 5), comparados con productos conocidos en lo que se refiere a la actividad contra algunos parásitos, la toxicidad aguda determinada sobre ratones con respecto a los animales de sangre caliente y las relaciones entre la actividad biológica de los mismos productos de esta invención y su toxicidad comparadas con los mismos productos conocidos de la tabla 2.

TABLA 2.

RESULTADOS DEL IIº SCREENING COMPARADOS CON LOS DE LOS PRODUCTOS CONOCIDOS.

P R O D U C T O	A c t i v i d a d				Toxicidad agu-	
	sobre mosca tópica	sobre tarsiana	sobre aphi- dien	sobre acá- ridos	da	
					por inges- tión	por vía intra- venosa
1) Parathion	1	1	1	1	1	1
2) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(O)-N(CH_3)-C_6H_4-N(C_3H_7(iso))$	1/3	1/3	-	-	1/10.6	1/16.8
3) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH-C_3H_7(iso)$	-	-	1/3	5	1/2.4	1/2.7
4) $(CH_3O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH-CH_3$	1/3	1/4	1/4	1	1/22	1/18
5) $(CH_3O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH-C_3H_7(iso)$	1/10	1/20	1.5	10	1/10	1/14
6) $(CH_3-(CH_2)_3-O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH_2$	<1/1250	1/1800	1/250	1/100	1/10.9	1/3.9
7) $(C_6H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH_2$	<1/1250	<1/6250	1/300	1/100	1/134	1/21
8) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CO-NH-C_6H_{11}$	<1/1250	<1/6250	1/100	1/250	1/500	1/61
9) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CH_2-CO-NH-C_6H_{11}$	1/1000	1/1800	1/250	1/400	1/140	1/44

226731

15



TABLA 3

RELACION ENTRE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS AMIDAS Y SU TOXICIDAD AGUDA POR INGESTION CON RESPECTO A PRODUCTOS CONOCIDOS.

PRODUCTO	sobre mosca	sobre aphidien	sobre acáridos
1) Parathion	1	1	1
2) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(O)-N(CH_3)-C_6H_4-N(C_3H_7(iso))$	3.5	-	-
3) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CONH-C_3H_7(iso)$	-	0.8	12
4) $(CH_3O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CONH-CH_3$	5.5	5.5	22
5) $(CH_3O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CONH-C_3H_7(iso)$	0.5	15	100
6) $CH_3-(CH_2)_3-O_2-P(=S)(S)-CH_2-CONH_2$	0.006	0.04	0.11
7) $(C_6H_5O)-P(=S)(S)-CH_2-CONH_2$	<0.021	<0.45	1.34
8) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2-CONH-C_6H_{11}$	>0.08	>5	>2
9) $(C_2H_5O)_2-P(=S)(S)-CH_2CH_2-CONH-C_6H_{11}$	0.08	0.56	0.35

Entre los numerosos compuestos que se puede derivar de la fórmula general indicada, los compuestos siguientes han demostrado su valor particular, ya sea a causa de su elevada actividad antiparasitaria, ya sea a causa de la pequeña toxicidad con respecto a los animales de sangre caliente:

5.

1) N-monoisopropilamida del ácido O,O-dietilfosforilacético

226731



mezcla de disolvente y en operar a temperaturas comprendidas entre 10 y 15°C. Como disolventes se emplea con agua, disolventes orgánicos que puedan mezclarse con aquélla, por ejemplo alcoholes monovalentes (como el metanol y el etanol), cetonas de bajo peso molecular como la acetona, los glicoles, el dioxano y otros.

5.

Los ejemplos siguientes servirán para ilustrar mejor el procedimiento de preparación de algunos entre los compuestos reivindicados en la presente, entendiéndose que estos ejemplos no limitan de ninguna manera el alcance de la presente invención.

10.

E J E M P L O 1.

1.58 Kg de ácido dietil-ditiofosfórico bruto son disueltos en 2.5 l de acetona comercial y luego se añade bajo agitación 450 g de NaCO₃ anhidro a una temperatura que no pase de 30°C. La agitación es continuada durante media hora, enfriando luego la solución a 10°C.

15.

Se añade en seguida rápidamente 920 g de N-isopropil-cloro-acetamida disuelta en 1 litro de acetona, enfriando de una forma moderada, de manera que la masa en reacción conserve una temperatura de aproximadamente 10°C.

20.

Después de cierto tiempo se ha formado un precipitado constituido por NaCl: se continúa la agitación a la misma temperatura durante 12 horas y se destila luego la acetona a presión ordinaria (alrededor de 65°C). Después de la destilación del disolvente se enfría y se sumerge la masa de reacción en 6 litros de agua fría. Se separa la fase aceitosa, la cual es agitada con una solución de bicarbonato de sodio, si el pH final es ácido, o con una solución de CO₂ si es alcalino hasta un valor de pH 7; finalmente se deja separar bien y

25.

30.

226731



- se clarifica el aceite por filtración sobre un filtro plisado. Se obtiene así 1950 g de mono-isopropilamida bruta del ácido O,O-dietilditiofosforilacético, que tiene el aspecto de un aceite amarillo-paja con un $D_4^{20} = 1.561$ a 20°C , hirviendo a una temperatura de $152-155^\circ\text{C}$ a la presión de 0.1-0.2 mm Hg, con un índice de refracción $n_d^{20} = 1.5182$, el cual es insoluble en agua y soluble en numerosos disolventes orgánicos tales como los alcoholes alifáticos monovalentes, como el etílico y el metílico, los éteres alifáticos como el etílico, las cetonas, y los hidrocarburos aromáticos de bajo peso molecular como el benceno, el xileno, etc.

E J E M P L O 2.

- 153 g de ácido dimetil-ditiofosfórico bruto son disueltos en 250 cc de acetona comercial y luego se añade, agitando, 35 g de carbonato de sodio anhidro a una temperatura que no pase de 30°C . Se continúa la agitación durante media hora y se enfría luego la solución a 10°C . Se añade en seguida rápidamente 128 g de isopropil-cloracetamida disuelta en 300 cc de acetona, enfriando de una manera moderada la masa de suerte que la temperatura se mantenga a alrededor de 10°C . Después de cierto tiempo el cloruro de sodio empieza a formarse. Se mantiene la agitación y la temperatura durante 12 horas y después se destila la acetona a presión ordinaria (65°C).
- Después de la destilación del disolvente se enfría y se sumerge la masa de reacción en medio litro de agua fría. Se separa así una fase aceitosa densa, que tiende a cristalizarse. Se agita la fase aceitosa-cristalina con una solución de bicarbonato de sodio, si el pH es ácido, o bien con una solución de anhídrido carbónico si el pH es alcalino, hasta

226731



un pH 7, se deja cristalizar y se filtra a la bomba.

5. La N-mono-isopropilamida del ácido 0,0-dimetil-ditiofosforilacético se presenta en forma de cristales ligeramente coloreados de amarillo o incoloros en estado puro, los cuales funden a 72-73°C y son insolubles en el agua y en el propileno-glicol, solubles en alcoholes alifáticos primarios, en las cetonas, poco solubles en éter y solubles en la dimetilacetamida.

E J E M P L O 3.

10. 80 g de ácido dimetil-ditiofosfórico bruto en 135 cc de agua son neutralizados hasta un pH 7 con 31 g aproximadamente de carbonato de potasio.

Se filtra y lava dos veces con 70 cc de agua en total.

15. Se separa del filtrado las gotitas de aceite depositadas. La fase aceitosa es eliminada. La solución acuosa es introducida en un balón de tres cuellos provisto de un agitador y se añade bajo agitación una solución de 38 g de mono-isopropil-cloracetamida en 35 cc de acetona. Se continúa la agitación de la masa a 15°C a lo menos durante 20 horas y después se conecta al vacío de una bomba de agua, calentando hasta 30°C.

20. Se mantiene a 30°C bajo el vacío máximo permitido por el aparato. (30 a 40 mm Hg durante aproximadamente media hora).

25. Se enfría en seguida a alrededor de 5°C durante una hora y se filtra a la bomba, lavando con un poco de agua.

Al recoger los cristales que se depositan después de 3 o 4 días de las aguas madre, se obtiene 60 g de mono-isopropilacetamida del ácido 0,0-dimetil-ditiofosforil-acético.

E J E M P L O 4.

30. 525 g de ácido dimetoxi-ditiofosfórico bruto son di-

226731

15



sueltos en alrededor de 1500 cc de acetona comercial y luego se añade, agitando, aproximadamente 173 g de carbonato de sodio anhidro a una temperatura que no pase de 30°C.

5. Se continúa agitando durante media hora y se enfría después la solución a 10°C. Se añade luego rápidamente 300 g de monometilcloracetamida disuelta en 400 cc de acetona, enfriando la masa de una forma moderada, de manera que la temperatura se mantiene a aproximadamente 10°C.

10. Después de cierto tiempo, empieza a formarse cloruro de sodio. Se mantiene la agitación y la temperatura durante 12 horas y se destila luego la acetona a presión ordinaria (65°C). Después de la destilación del disolvente se enfría y sumerge la masa de reacción en medio litro de agua fría. Se separa así una fase aceitosa que es agitada con una solución de carbonato de sodio si es ácida, o con una solución de anhídrido carbónico si es alcalina, hasta un pH 7, después se clarifica el aceite luego de haber dejado separar bien por filtración sobre filtro plisado.

15. Se obtiene así aproximadamente 300 g de producto terminado.

20. La N-monometilamida del ácido O,O-dimetil-ditiofosforilacético se presenta en forma de un aceite amarillo-paja que tiene un peso específico a 30°C, $D_{40}^{30} = 1.265$ y un índice de refracción $n_D^{30} = 1.53$.

25. El producto es insoluble en agua y en el propileno-glicol, soluble en los alcoholes alifáticos primarios, en las cetonas, en el éter etílico y en la dimetil-acetamida.

E J E M P L O 5.

30. 80 g de ácido O,O-dimetil-ditiofosfórico bruto introducidos en 135 cc de agua son neutralizados hasta un pH 7 con

226731



- 31 g aproximadamente de carbonato de potasio. Se filtra y lava dos veces con 40 cc de agua en total. Se separa del filtrado las gotitas de aceite depositadas; la fase aceitosa es eliminada. Se introduce la solución acuosa en un balón de tres cuellos, provisto de un buen agitador, y se añade bajo agitación 30.5 g de N-monometil-cloracetamida en 30 cc de acetona aproximadamente. Se continua agitando la masa a 15°C a lo menos durante 20 horas y luego se conecta al vacío de una bomba de agua, calentando hasta 30°C. Se mantiene a 30°C bajo un vacío de 30-40 mm Hg durante aproximadamente media hora. Después se enfría y sumerge la masa de reacción en aproximadamente medio litro de agua fría. Se separa la fase aceitosa, la cual es agitada con una solución de bicarbonato sódico, si el pH final es ácido, o bien con una solución de CO₂, si el pH es alcalino, hasta un pH 7. Al fin se deja separar bien y se clarifica el aceite por filtración sobre filtro plisado. Se obtiene así 45-48 g de monometilamida del ácido O,O-dimetil-ditiofosforilacético.

Tal como se ha indicado, los compuestos objeto de la presente invención se han demostrado como antiparasitarios excelentes. Por "antiparasitarios" en la presente se entiende un agente activo para la lucha contra formas parásitas animales, como por ejemplo:

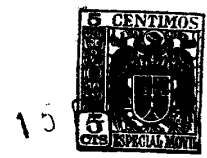
Clase de los arácnidos

25. Orden de los acáridos: Tetranychus telarius, Metatetranychus ulmi, etc.

Clase de los insectos

- Orden de los dípteros: Musca domestica, Culex pipiens,
 hemípteros: Aphis fabae, Myzus persicae, Aphis pomi, Crysomphalus dictyospermi,
- 30.

226731



- coleópteros: Calandra granaria, Tenebric molitor
- ortópteros: Locusta migratoria-igratorioides
- himenópteros: Iridomyrmex Humilis
- lepidópteros: Cydia pomonella
- blattoidiens: Blatta orientalis.

5.

Las preparaciones que comprenden las N-isopropilamidas de los ácidos O,O-dimetil- y O,O-dietilfosforil-acético se han demostrado experimentalmente eficaces para combatir diferentes especies de parásitos animales, entre los cuales aquellos que pertenecen a los órdenes mencionados, y presentan en particular una especial actividad contra todos los acáridos, en todas las fases de su ciclo biológico.

10.

La N-monometilamida del ácido O,O-dimetil-ditiofosforil-ácético, no solamente presenta la actividad antiparasitaria general elevada común a los otros dos compuestos citados, sino que se muestra especialmente activa contra la mosca doméstica, y por otra parte tiene en particular una toxicidad muy baja con respecto a los animales de sangre caliente, como será demostrado mejor en lo que sigue.

15.

20.

La actividad específica antiparasitaria de los compuestos preferidos de esta invención puede ser ilustrada por los ejemplos de aplicación siguientes, en los cuales los compuestos están indicados, por brevedad, de la manera siguiente:

25.

- N-isopropilamida del ácido dietil-ditiofosforil-acético: I
- N-isopropilamida del ácido dimetil-ditiofosforil-acético: II
- N-monometilamida " " " " " " : III

1) Actividad contra el tetranychus telarius:

30.

a) Aplicando por pulverización sobre una población mixta de acáridos en diferentes fases de desarrollo, sobre plantas de alubias en las condiciones normalizadas, una dispersión acuo-



sa de los compuestos experimentados, convenientemente preparados, se ha obtenido (al cabo de las 24 primeras horas) las mortalidades medias siguientes:

Tabla 4. - Actividad específica contra el Tetranychus telarius

Preparación a base del compuesto	Concentración % de sustancia activa (S.A.)	Mortalidad %	Mortalidad % con Parathion a base de las mismas dosis
I	0.001	100	80
	0.0005	95	35
	0.00025	90	—
	0.00010	65	—
II	0.001	100	80
	0.0005	89	35
	0.0001	90	—
III	0.02	100	—
	0.004	99	—
	0.001	90	80
	0.0005	35	35

5. b) La aplicación por pulverización sobre los huevos de acáridos ha dado las mortalidades medias siguientes (lectura al 5º día de tratamiento).

Tabla 5. - Actividad contra los huevos del Tetranychus t.

Preparación a base del compuesto	Concentración % de sustancia activa (S.A.)	Mortalidad %
I	0.125	100
	0.062	90
	0.031	50
II	0.125	100
	0.062	75
	0.031	10

228781

15 F



c) El ensayo efectuado sobre huevos de *Tetranychus t.* depositados en el espacio de tres días sobre hojas de manzano, que luego son tratadas por pulverización en condiciones normalizadas a las condiciones indicadas a continuación, han dado los resultados siguientes:

5.

Tabla 6. - Actividad contra los huevos de *Tetranychus t.*

Preparación a base del compuesto	Huevos no abiertos en las concentraciones	
	0.1%	0.3%
I	95	98.5
II	58	78
III	23	44

2) Actividad contra el *Aphis fabae*

Tratando por pulverización una población de *aphidien*, de hembras ápteras virginóparas, sobre plantas de alubias en las condiciones normalizadas, con una dispersión acuosa convenientemente preparada, se ha obtenido a la 24^a hora las mortalidades medias siguientes:

10.

226731

15

Tabla 7. - Actividad contra el Aphis fabae

Preparación a base del compuesto	Concentración S.A. %	Mortalidad %	Mortalidad % con Parathion en las mismas dosis
I	0.005	100	99
	0.004	100	-
	0.002	60	-
	0.001	25	65
II	0.005	100	99
	0.004	100	-
	0.001	85	65
	0.0005	10	5
III	0.01	100	100
	0.005	90	99
	0.004	75	90
	0.001	-	65

3) Actividad contra la Musca domestica

a) Por aplicación tópica, con una micro-jeringa, de una solución acetónica de los productos sobre moscas hembra de 5 días se ha obtenido, a la 20^a hora, las mortalidades medias % siguientes:

5.



Tabla 8. - Actividad contra la mosca domestica (aplicación tópica)

Preparación a base del compuesto	Gama de S.A por mosca	Mortalidad %
I	1	100
	0.5	97
	0.4	81
II	0.4	100
	0.3	99
	0.2	75
III	0.1	100
	0.08	94
	0.06	65
	0.05	31

- b) Por absorción tarsiana, después de eliminación del disolvente, introduciendo moscas hembra de 5 días en un becker tratado previamente con cantidades controladas de soluciones bencénicas de las substancias activas en el examen, y dejando las moscas en contacto durante 20 horas se ha encontrado las mortalidades siguientes:

226731

15



Tabla 9. Actividad contra la Musca domestica (absorción tarsiana)

Preparación a base del compuesto	g. S.A./m ²	Mortalidad % 20 h.
I	0.125	100
	0.025	100
	0.005	100
	0.001	45
II	0.01	100
	0.005	98
	0.001	45
III	0.001	100
	0.0005	95
	0.0002	55
	0.0001	10

4) Actividad contra el Acyrthosiphon onobrychis

Rociando en condiciones normalizadas plantas de habas atacadas por este aphidien con los productos indicados a continuación en dilución acuosa se ha obtenido los resultados siguientes:

5.

Tabla 10. Actividad contra el Acyrthosiphon onobrychis

Preparación a base del compuesto	Concentración p.p. m. S.A.	Mortalidad %	D L 50 p.p. m. S. A.
II	1.5	12.3	3
	2.0	30.5	
	2.6	39.0	
	3.6	67.7	
	4.6	73.4	
III	4	17.5	8
	8	49.5	
	15	77.4	
	30	97.3	

226731



15 F

5) Actividad contra la Drosophila melanogaster

El ensayo ha sido efectuado formando depósitos uniformes de los insecticidas en ensayo por medio de evaporación del disolvente de las soluciones en cajas de Petri.

5. Los resultados obtenidos después de haber trazado las líneas rectas de acción para los compuestos considerados y para los productos de comparación son los siguientes:

Tabla 11. Actividad contra la Drosophila melanogaster

Preparación a base de los productos	D L 50 en gama a la 48 ^a hora	Actividad relativa (Parathion = 1)
Parathion	0.55	1
Systox	7.5	1/13.6
II	1.3	1/2.3
III	0.8	1/1.4

6) Actividad contra el Culex pipiens

10. Por inmersión de las larvas de tercera edad del insecto en una dispersión acuosa del producto, convenientemente formulado se ha obtenido a la 24^a hora las mortalidades medias siguientes:

Tabla 12. Actividad contra el Culex pipiens

Preparación a base del compuesto	p.p.m.S.A.	Mortalidad %
II	10	100
	5	86
	2	2
III	10	100
	5	98
	2	21

Por otra parte la substancia I (N-monoisopropilamida del ácido dietil-ditiofosforilacético) se ha demostrado de una

226731 15



eficacia extraordinaria contra los parasitos siguientes:

Tabla 13. Resultados de ensayo en el campo

Parásito	Concentración S.A. p.p. por mil	Mortalidad % (des- pués de 26 horas)
Paratetranychus pilosus	0.13 0.14	100 (adultos) 100 (huevos)
Heliothrips haemorrhoidalis (sobre viburno)	0.1-0.2	100
Tingis pyri (sobre manzano)	0.1-0.2	100
Hyalopterus arundinis (sobre melocotonero)	0.16	95-100
Aphis pomi (sobre manzano)	0.2	100
Myrus cerasi	0.2	97

Determinación de la toxicidad aguda (para los animales de sangre caliente) por ingestión. La toxicidad aguda por ingestión ha sido determinada por medio del sondaje gástrico y la administración de solución de los productos considerados en la dimetilacetamida sobre ratones blancos de talla de 18/20 g. La interferencia del disolvente en las manifestaciones tóxicas puede ser considerada despreciable.

5.

Tabla 14. Toxicidad aguda por ingestión

Compuesto	D L (mm/Kg)	Dosis correspondiente de	
		Parathion	Diazinona
I	19.54	8.2	-
II	82.22	8.2	86.5
III	180	8.2	86.5

La invención en su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, llevarse a la práctica con los medios y aparatos más adecuados, por

10.



quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.

- / -

N O T A

Descrito el objeto de la invención se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad italiana nº

5. 2278 del 16 de Febrero de 1955.

1. Procedimiento para la preparación de antiparasitarios a base de N-alkil-amidas de los ácidos O,O-dialquilditiofosforilacéticos, en estado particularmente puro, por reacción de sales alcalinas de ácidos O,O-dialquilditiofosforilacéticos con una N-alkil-alfa-halógeno-acetamida, c a r a c t e r i z a d o porque se opera en presencia de un disolvente común a los dos reactivos, y a bajas temperaturas comprendidas entre 10 y 15°C.

15. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se efectúa una purificación del ácido dialquilditiofosfórico empleado, preparando una solución acuosa de su sal alcalina, separando la fase aceitosa no disuelta y empleando la solución acuosa de la sal alcalina para la condensación en presencia de acetona y/o de un otro disolvente que disuelve ya sea la cloracetamida, ya sea la sal alcalina del ácido.

20. 3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque los disolventes son el agua, los alcoholes, las cetonas, el dioxano, los ésteres y los nitrilos alifáticos saturados.

25.

226731 15 FEB



4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se incorpora adiciones usuales en composiciones antiparasitarias, a la N-isopropilamida del ácido O,O-dietilditiofosforilacético y las N-monoisopropil- y N-monometil-amidas del ácido O,O-dimetilditiofosforilacético.

5. Procedimiento para la preparación de antiparasitarios a base de N-alquil-amidas de los ácidos O,O-dialquilditiofosforilacéticos.

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

Madrid, a 15 de Febrero de 1956.

MONTECATINI, società generale per
l'Industria Mineraria e Chimica.

p.a.

JAVIER ISERN MIRALLES
P. P.

tr: mor
mp.