

227227



10

227227

MEMORIA DESCRIPTIVA  
de una Patente de Invención a nombre de:  
CILAG SOCIETE ANONYME, de nacionalidad  
suiza, domiciliada en SCHAFFHOUSE (Sui-  
za); por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTEN-  
CION DE NUEVAS ACETOACETANILIDAS Y ACA-  
RICIDOS OBTENIDOS DE ELLAS".

... ..

Se han dado ya a conocer numerosas anilidas del ácido  
acetoacético (Blst.12, 1. Erg.werk, p. 648, 317, 388; Blst.13,  
1. Erg.werk, p. 177, 117, 227).

En la literatura se han descrito ya también anilidas N-  
5 alquilsustituidas del ácido acetoacético [véase J.Am.Chem.  
Soc.67, p. 1970, (1945) 7.

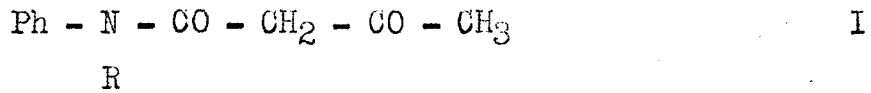
Ahora bien, se ha descubierto que las anilidas del ácido  
acetoacetico que estan sustituidas en el átomo de nitrogeno  
por un alquilo o alquenilo inferior y en el fenilo por alquil/  
10 alcoxi inferior y/o halógeno, presentan propiedades acarici-  
das valiosas.



En la investigación de toda esta clase de sustancias se ha descubierto el hecho sorprendente de que no presentan estas propiedades las anilidas del ácido acetoacético que  
 15 están sustituidas en el fenilo por alquil/alcoxi y/o halógeno pero no lo están en el nitrógeno, y las anilidas que no están sustituidas en el fenilo, pero si lo están en el nitrógeno por alquilo o alquenoilo.

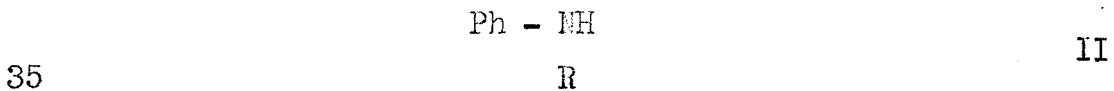
Las nuevas acetoacetanilidas son, como ya se ha indicado  
 20 activísimos medios exterminadores de los ácaros. Por lo demás presentan propiedades anéstésicas valiosas. Por regla general son muy poco solubles en agua, pero bien solubles en aceites y grasas.

El invento se refiere por tanto a un procedimiento para  
 25 la obtención de nuevas anilidas del ácido acetoacético de la fórmula



en que Ph representa un radical fenilo sustituido por alquilo  
 30 inferior, alcoxi/ y/o halogeno, y R un radical inferior alquilo o alquenoilo.

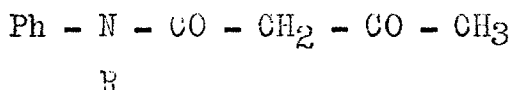
Las nuevas anilidas pueden obtenerse del modo conocido haciendo reaccionar anilinas de la fórmula



con derivados reactivos funcionales del ácido acetoacético por ejemplo ésteres alquílicos del ácido acetoacético o diqueno.  
 35



Según el invento se obtienen también medios valiosos para  
40 combatir los ácaros cuando se convierte en estado finamente  
disperso una combinación de la fórmula:



en que Ph y R tienen el significado ya indicado, con por lo  
45 menos con un medio inerte de dispersión no tóxico para las  
plantas y los animales de sangre caliente.

Las formas de aplicación se preparan según el fin perse-  
guido. Las combinaciones activas pueden aplicarse en disolventes  
o diluyentes adecuados, en forma de emulsiones o dispersiones  
50 sobre sustancias soporte sólidas o semisólidas adecuadas, en  
jabones ordinarios o sintéticos, medios de lavado, medios dis-  
pergentes etc., aunque también junto con combinaciones de  
acción acaricida, insecticida, ovicida, fungicida y/o bacteri-  
cida, o juntamente con aditamentos inactivos.

55 Como vehículos sólidos adecuados para la obtención de  
preparados pulviformes se prestan diversos medios dispersores  
inertes, porosos y pulviformes de naturaleza orgánica o inorgá-  
nica, por ejemplo fosfato tricalcico, carbonato calcico, en  
forma de creta precipitada o caliza molida, caolin, bolus, ben-  
60 tonita, talco, tierra de infusorios, ácido bórico aunque tam-  
bién son vehículos adecuados el polvo de corcho, el serrin y  
otros materiales finos pulviformes de origen vegetal.

Los componentes activos se mezclan con estos vehículos por  
ejemplo mediante trituración conjunta, o se impregna el vehículo  
65 inerte con una disolución del componente activo en un disolvente  
fácilmente volátil y a continuación se elimina el disolvente por



caldeo o por absorción a presión reducida. Por adición de medios humectantes y/o dispersantes pueden también humedecerse ligeramente con agua los indicados preparados pulveriformes, de manera que se obtengan suspensiones permanentes.

Los disolventes inertes adecuados para la obtención de preparados líquidos no deben ser fácilmente inflamables y deben presentar el menor olor posible y ser lo más atóxicos posible para el hombre y el animal en el manejo adecuado.

Como disolventes adecuados señalaremos: por un lado aceites de elevado punto de ebullición, por ejemplo de origen vegetal; por otro lado también disolventes de bajo punto de ebullición y de un punto de inflamación de por lo menos 30°, por ejemplo isopropanol, naftalinas hidrogenadas, naftalinas alquiladas etc.,

Naturalmente que pueden también emplearse mezclas de disolventes. La preparación de las disoluciones puede realizarse del modo usual, dado el caso sirviéndose de intermediarios de la disolución. Otras formas líquidas de aplicación se componen de emulsiones o suspensiones del componente activo en agua o disolventes inertes adecuados o también de concentrados para preparar emulsiones que pueden ajustarse directamente a la concentración requerida en el mismo punto de consumo mediante dilución. Para este objeto se mezcla por ejemplo el componente activo con un dispersor o emulsionador. También se puede disolver o dispersar el componente activo en un disolvente inerte adecuado y mezclar al mismo tiempo o después con un agente dispersor o emulsionador. Diluyendo un concentrado de esta clase por ejemplo con agua se obtienen emulsiones o suspensiones ya listas para su uso. Con una concentración adecuada o relación



adecuada de mezcla del componente activo, el emulsionador y el agua pueden obtenerse disoluciones acuosas (emulsoides) completamente estables.

100 Para aplicaciones cosméticas se pueden también emplear vehículos semisólidos de consistencia de crema, unguento, análoga a la pasta o a la cera, a las cuales se puede incorporar la sustancia activa, dado el caso sirviéndose de intermediarios disolventes y/o de emulsionadores. Estos preparados semisólidos constituyen generalmente emulsiones. Como vehículos semisólidos 105 señalaremos a título de ejemplo la vaselina y otras masas de base para cremas. El componente activo puede por su parte componerse de una o varias combinaciones de la fórmula indicada. Puede también emplearse combinado con otras sustancias acaricidas, insecticidas, ovicidas, fungicidas o bactericidas, obteniéndose preparados combinados de mayor campo de acción. 110

Está también posible emplear el componente activo en forma de aerosoles. Para esto se disuelve o dispersa el componente activo en un disolvente, por ejemplo, difluordiclorometano, que a la presión atmosférica hierve por debajo de la temperatura 115 del local, dado el caso auxiliándose de disolventes inertes adecuados como líquido vehículo. Así se obtienen disoluciones a presión que al evaporarse suministran aerosoles que en silos de cereales y en otros almacenes o locales cerrados se prestan de modo especial para combatir los ácaros.

120 Como otros aditamentos que pueden mezclarse a las formas de aplicación indicadas, mencionaremos; sustancias adhesivas como caseína, sales de ácidos grasos, cola, resinas, grasas, productos de disociación de la albúmina, humectantes, intermediarios de la disolución colorantes, sustancias olorosas, y 125 también medios fijadores del polvo para los preparados pulviformes.



Se tiene la posibilidad absoluta de comunicar a los medios una composición y las consiguientes propiedades que más se presten para las aplicaciones especiales, gracias a la elección de los dispersores y aditamentos diversos.

El empleo de los medios para combatir los ácaros puede realizarse siguiendo los métodos usuales de aplicación. Con los medios descritos pueden tratarse los acáridos o el material que se ha de tratar o proteger del ataque de los acáridos, bien sea por pulverización, dispersión, rociado, restregado, recubrimiento, frotación impregnación o cualesquiera otras medidas adecuadas.

Para purificar y lavar el animal de sangre caliente atacado por acáridos y aradores se prestan también excelentemente los medios que contienen el componente activo ya descrito. Para esta aplicación se señalaran después los vehículos especialmente adecuados.

Como vehículos líquidos se prestan por ejemplo el aceite de parafina o los aceites vegetales, como el aceite de oliva el aceite de ricino, el de sésamo etc., y también la glicerina y similares.

Como vehículos semisólidos por ejemplo la vaselina, lanolina y similares.

Para preparar por ejemplo disoluciones y emulsiones se prestan como emulsionadores ante todo los jabones y luego también las grasas sulfonadas, ésteres del ácido graso y sulfonatos de alcohol graso, combinaciones anónicas cuaternaria de peso molecular elevado y también emulsionadores no ionógenos, como productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno. Pueden también sin embargo prepararse emulsiones de consistencia de crema o unguento, por ejemplo utilizando ácido estearínico, sales de ácido graso y agua. Para preparar



cremas exentas de grasa puede también utilizarse bases obtenidas c  
con éteres de celulosa y otras sustancias hinchables de origen  
160 animal, vegetal o sintético, y agua o también sustancias inór-  
gánicas, por ejemplo aceite e hidróxido de aluminio a las que se  
incorporan las sustancias activas, en caso necesario auxilián-  
dose de emulsionadores y/o de intermediarios de la disolución.  
Si se quiere pueden también perfumarse los productos obtenidos  
165 agregando sustancias odoríficas. Son buenos vehículos adhesivos  
y pulviformes por ejemplo el talco, la fécula, la lactosa y  
similares.

Ejemplos

1. 40,5 g de N-etil-o-toluidina se disuelven en 100 cm<sup>3</sup> de  
170 cloruro de etileno, se calienta a ebullición la disolución  
y en esta disolución hirviente se agregan a gotas 26 g de  
diqueteno. Después de hervir durante dos horas se separa  
el disolvente por destilación al vacío y el residuo se des-  
tila también al vacío. De este modo se obtienen 44 g de  
175 N-etil-o-toluidina del ácido acetoacético, que es un aceite  
incolore que hierve a 172° C bajo 12 mm.

Es conveniente purificar el derivado del ácido aceto-  
acético por destilación a vacío elevado (0,05-0,02 mm Hg)  
pués al destilar a presiones desde 5 mm hacia arriba se  
180 observan ya fenómenos de descomposición (formación de ácido  
dehidracético y la amina de partida).

2. La combinación indicada en el ejemplo 1 puede también  
obtenerse del siguiente modo:

Se calienta durante 15 minutos a 180-200° C en un  
185 matraz abierto cantidades equimoleculares de N-etil-o-to-  
luidina y éster etílico del ácido acetoacético. El aceite



190

obtenido de color pardo oscuro se enfría, se mezcla con lejía de sosa cáustica 1 n y se agita enérgicamente. Se separa la disolución acuosa y se acidifica. La anilida que se separa como aceite, se recoge en éter, se evapora el éter y el residuo se destila a vacío elevado.

También es posible hacer reaccionar el éster etílico del ácido acetoacético con N-etilorto-toluidina en diclorobenzol como disolvente.

195

3. 29,8 g de N-etil-2-metil-3-cloro-anilina se calientan durante 10 horas a ebullición en 100 cm<sup>3</sup> de toluol con 16,8 g de diqueteno. Luego se elimina el disolvente por destilación al vacío se disuelve el residuo en éter y la disolución éterea se agita repetidas veces con ácido clorhídrico 1 n y luego con disolución diluida de carbonato potásico. Después de secar sobre carbonato potásico calcinado, se evapora el éter y el residuo se destila a vacío elevado. Así se obtienen 25 g de la N-etil-2-metil-3-cloranilida del ácido acetoacético, que con 0,01 mm hierve a 118-120° C y forma un aceite incoloro muy fluido.

200

205

4. Con 30 g de N-etil-2-cloro-6-metil-anilina y 17 g de diqueteno se obtienen 23 g de N-etil-2-cloro-6-metilanilida del ácido acetoacético, la cual a 0,15 mm hierve a 124-126° C.

210

5. Se hacen reaccionar del modo usual 62 g de N-alil-2-cloro-6-metil-anilina y 31 g de diqueteno y se obtienen 42 g de N-alil-2-cloro-6-metilanilida del ácido acetoacético, la cual forma un aceite incoloro que a 0,1 mm hierve a 125-126° C.

215

6. Se calientan durante 8 horas a ebullición 33 g de N-etil-2-cloranilina y 19,3 g de diqueteno en 100 cm<sup>3</sup> de benzol. Después de enfriar se agita la disolución benzólica con ácido clorhídrico diluido y lejía de sosa cáustica diluida, se evapora luego el benzol y el residuo se destila al vacío. Así se



- obtiene la N-etil-2-cloro-anilida del ácido acetoacético como aceite incoloro que a 13 mm hierve a 160-170° C.
- 220 Del mismo modo que se ha descrito en los ejemplos se obtiene La N-alil-4-metoxianilida del ácido acetoacético  
P.eb. 0,1 mm: 126-127° C  
La N-metil-2-metoxianilida del ácido acetoacético  
P.eb. a 0,2 mm: 131-133° C
- 225 La N-etil-2,6-dimetilanilida del ácido acetoacético  
P.eb. a 0,1 mm: 122-123° C
7. 20 partes de acetoacetil N-metil-2-metil-3-cloranilida se muelen en el molino de bolas con 360 partes de talco se agregan luego 8 partes de oleina, se muele de nuevo y finalmente se mezcla con 4 partes de cal apagada. El  
230 polvo obtenido puede espolvorearse muy bien y posee buena adhesibilidad. Puede utilizarse para espolvorear locales y objetos y para la protección de plantas. Se logra una dispersión todavia mejor de la sustancia activa sobre  
235 el material del vehículo cuando este se impregna de una disolución de la sustancia activa por ejemplo en alcohol o acetona y luego se evapora el disolvente.
8. 15 partes de acetoacetil-N-etil-o-toluidida se mezclan con 22 partes de caolín, se agregan 4 partes de la sal  
240 sódica del ácido dibutil-naftalinasulfónico, 4 partes de caseina y 5 partes de carbonato sódico y se muele. A continuación se incorporan 100 partes de creta finamente molida. El polvo obtenido proporciona en agua una suspensión suficientemente estable que puede emplearse  
245 para rociar locales y objetos atacados por ácaros y también por ejemplo para la protección de plantas.



250 9. 80 partes de acetoacetil-N-6-dimetil-2-cloranilida se muel-  
len y mezclan íntimamente con 20 partes de talco. Este  
concentrado puede emplearse como polvo rociable directa-  
mente para combatir los ácaros, pero también puede diluir-  
se más a las concentraciones que se quiera.

255 Estos polvos que pueden también prepararse sobre  
otras bases, se prestan como medios espolvoreables, para  
combatir por ejemplo los ácaros y aradores en la piel  
humana o animal. Se prestan también para combatir el  
dermacentor el transmisor de la rocky-mountain-spotted-fe-  
ber, enfermedad infecciosa provocada por Rickettsien.  
Los preparados en polvo, por ejemplo a base de harina  
de fécula, pueden sin embargo emplearse también para com-  
260 batir el ácaro en los almacenes, mezclando por ejemplo el  
medio con el cereal. En caso necesario pueden realizarse  
aditamentos para mejorar el poder adhesivo, para lo que  
se presta por ejemplo un aditamento de 4% de ácido graso  
líquido.

265 10. 5 partes de acetoacetil-N-etil-o-toluidida se disuelven  
en 95 partes de naftalina alquilada y se emplean como  
medios de rociado o proyección en las casas para el tra-  
tamiento de paredes y suelos.

270 11. Mezclando 10 partes de acetoacetil-N-etil-2,6-dimetil-  
anilida con 90 partes de aceite de oliva se obtiene una  
disolución clara que puede emplearse para combatir los  
ácaros y aradores en el sector veterinario e higienico.  
Así puede combatirse por ejemplo el arador del oído  
(ornithodoros megnini), que ataca principalmente a los  
275 animales domésticos.



12. 30 partes de acetoacetil-N-etil-o-toluidida y 70 partes de un sulfonato de éster de ácido graso dan una disolución clara que puede diluirse con cualquier cantidad de agua. Se forma primero una emulsión lechosa la cual sin embargo se convierte en una disolución estable probablemente coloidal (emulsoidé). Como sulfonato de éster de ácido graso puede emplearse por ejemplo aceite para rojo turco. La relación de sustancia activa respecto al emulsionador puede variarse.

280 Estas disoluciones o emulsiones pueden ventajosamente emplearse para los más diversos fines. Se prestan para rociarse o evaporarse en locales atacados por ácaros o en peligro de ser atacados, por ejemplo contra el clyciphagus (ácaro doméstico) que se deposita sobre los alimentos pero que también puede atacar al hombre. Con esta disolución pueden sin embargo también rociarse los objetos atacados por el ácaro o que se hayan de proteger contra este ataque objetos de las más diversas clases, que también pueden impregnarse inmergiendolos en dicha disolución. De forma análoga pueden emplearse también estas emulsiones para la protección de vegetales.

290 De igual modo con una de estas disoluciones pueden tratarse exteriormente partes del cuerpo de animales y vegetales atacadas por ácaros y aradores. Para esto la disolución puede esparcirse por encima o rostregarse. Para tratar animales pequeños es conveniente emplear dicha disolución como líquido de baño, por ejemplo para combatir la carcoma (ixodes rhicinus) en perros y gatos infectados con ella.

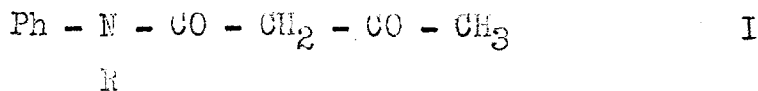
300



. - . N O T A . - .

305 Se reivindica como nuevo y de propia invención:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevas acetoacetilánilidas de la fórmula general



310 en la que Ph representa un radical fenilo sustituido por alquilo inferior, alcoxi y/o halógeno y R un radical alquilo o alqueno inferior, y de medios acaricidas preparados con ellas, caracterizado porque una anilina de la fórmula



315

se hace reaccionar con un derivado funcional reaccionable del ácido acetoacético, incluido el diqueteno y porque la anilida de la fórmula I se convierte en forma finamente dispersa con por lo menos un medio inerte de dispersión no tóxico para los vegetales y animales de sangre caliente.

320

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque una combinación de la fórmula I se mezcla con un vehículo pulveriforme sólido.

325

3.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque una combinación de la fórmula I se convierte en estado finamente disperso con un medio diluyente líquido inerte.

4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE NUEVAS ACETOACETILANILIDAS Y ACARICIDAS OBTENIDOS DE ELLAS.

227227

10



Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 de Marzo de 1.956

ANTONIO FERNANDEZ PASCOA  
A. P.