

9 OCT 1960

258494



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud  
de

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

formulada el 31 de Mayo de 1960, con el n° 258.494

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,  
establecida en 30 Rockefeller Plaza, Nueva York, N.Y., Estados  
Unidos de América, por:

"UN METODO PARA COMBATIR LOS PARASITOS QUE ATACAN A  
LOS ANIMALES DE SANGRE CALIENTE"

=====

Este invento se refiere a métodos y composiciones para  
combatir parásitos que atacan a los animales de sangre calien-  
te, y más particularmente se refiere a nuevas composiciones que  
poseen, según se ha encontrado, actividad insecticida sistémi-  
ca en los mamíferos.

5

Los animales domésticos están expuestos al ataque por un  
cierto número de parásitos diferentes, entre los que se inclu-



258494

yen pulgas, moscas, piojos, garrapatas, "gusanos-tornillo" y las larvas del ganado, así como los parásitos helmínticos, tales como los gusanos de los pulmones, gusanos del estómago y gusanos gastrointestinales.

5 Los parásitos, durante la maduración y el desarrollo, ejercen un efecto muy perjudicial sobre el animal y su ritmo de crecimiento. En el intestino, los parásitos comen los tejidos epiteliales, originando hemorragias, anemia, debilidad y necrosis tisular. Los animales, si no sucumben ante un parasitismo grave, quedan incapacitados desde el punto de vista económico, por su debilidad, su vitalidad aminorada y el desarrollo y reproducción deficientes. Se estima que las pérdidas que se originan en la industria ganadera en los Estados Unidos por parasitismo grave alcanzan aproximadamente a 50 millones de dólares por año, llegando las pérdidas anuales debidas únicamente a mortalidad, hasta la cifra de 9 millones de dólares.

10

15

Un parásito particularmente indeseable en los animales es la larva del ganado. Esta larva es la forma larval de la mosca pequeña (Hypoderma lineatum), la mosca grande o de los barroes (Hypoderma bovis) o la mosca "bot" (Dermatobia hominis). Esta última mosca se encuentra principalmente en los países de América Central y del Sur. La mosca pequeña y la grande o de los barroes aparecen en los Estados Unidos en julio y agosto y aseguran sus huevos cerca de la base del pelo de su huésped. La mosca "bot" no es temporal en el "habitat" de América Central y del Sur y pone sus huevos sobre un insecto, tal como un mosquito o la mosca corriente, que transporta los huevos al huésped de sangre caliente. Después de su unión, los huevos de las diversas moscas rompen en 4 ó 5 días y las larvas atraviesan la piel del huésped. Las larvas de la mosca pequeña (Hypoderma

20

25

30

258494



lineatum) emigran a la región esofágica o a las vísceras abdominales, mientras que las larvas de la mosca grande o de los barros, emigran por el canal espinal. Durante su vida en el huésped, las larvas se alimentan del tejido de dicho huésped. Al  
5 cabo de unos 3 a 6 meses, según sean las condiciones climáticas, las larvas se sitúan en la piel y particularmente en la del lomo del huésped. Aquí, la larva abre un orificio a través de la piel, generalmente en la parte más escogida de la misma, y se desarrolla rápidamente durante unas 6 semanas. Posteriormente, la  
10 larva abandona el animal a través del orificio de la piel, cae al suelo y, poco tiempo después, según sea la temperatura que prevalezca, se convierte en crisálida para su transformación en el estado adulto.

No se conoce ningún método satisfactorio para combatir  
15 por completo dichas larvas del ganado. Estos organismos causan daño considerable en las reses, vacunas. En las áreas infestadas, las pérdidas producidas por recortes de las pieles de vaca y en el cuerpo de primera calidad ascienden hasta 10 dólares por res. Así, pues, la pérdida anual en las industrias ganaderas de los Estados Unidos alcanzan a millones de dólares.  
20

El presente invento se basa en el descubrimiento de que se ha encontrado una nueva clase de ésteres sulfamoilfenilo de fosfatos orgánicos que es muy eficaz como insecticidas sistémicos que matan los ectoparásitos y parásitos internos en mamíferos, incluyendo el ganado vivo de importancia comercial. La muerte subsiguiente de mosquitos, piojos, larvas del ganado e insectos análogos y otros artrópodos, por vía oral o parenteral, es  
25 un método mucho más conveniente para liberar al huésped de estos ectoparásitos dañinos que el anteriormente seguido, que consistía en aplicar insecticidas de contacto externamente a inter-  
30

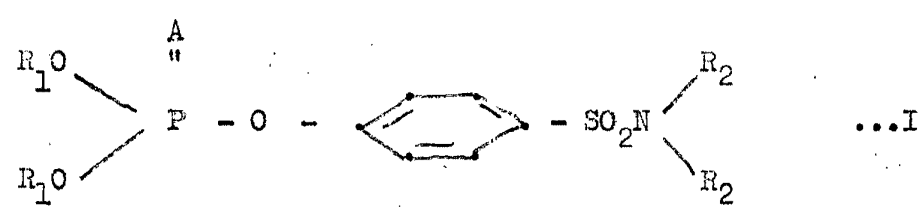


# 258494

valos frecuentes.

Los fosfatos o tiofosfatos orgánicos de sulfamoilfenilo de este invento pueden representarse por la fórmula general siguiente:

5



10

donde cada R<sub>1</sub> es igual o diferente y representa un radical alcohilos bajo de 1 a 4 átomos de carbono, A es oxígeno o azufre y, cada R<sub>2</sub> es igual o diferente y representa hidrógeno o un radical alcohilo bajo, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.

15

Este invento se refiere al nuevo uso como agentes para combator parásitos para administración sistémica a animales de sangre caliente, de los fosfatos o tiofosfatos orgánicos de sulfamoilfenilo de fórmula I. Así, pues, de acuerdo con este invento, se proporciona un método para combatir parásitos que atacan a los animales de sangre caliente administrando al animal

20

una dosis quimioterapéutica de un fosfato o tiofosfato orgánico de sulfamoilfenilo de fórmula I. Igualmente, de acuerdo con este invento, se proporciona una composición para combatir parásitos que atacan a los animales de sangre caliente en la que un ingrediente activo de dicha composición es un fosfato o tio-

25

fosfato orgánico de sulfamoilfenilo de fórmula I. La composición contiene, preferiblemente, el ingrediente activo de la fórmula I en un vehículo, y de tal manera que proporciona una dosis de 0,01-100 mg. de ingrediente activo de fórmula I por kilogramo de peso del animal. El ingrediente activo puede administrarse al

30

animal por inyección, ingestión o absorción a través de la piel.



25400

Es una ventaja del presente invento que se haya encontrado que los compuestos de fórmula I sean asimilables por animales de sangre caliente y que combaten los parásitos que atacan la carne, la piel, las vísceras o el sistema vascular de los animales. Otra ventaja es que los compuestos de fórmula I pueden administrarse con seguridad, sin efectos tóxicos graves en el animal. Es decir, los índices quimioterapéuticos con los insecticidas sistémicos de este invento varían dentro de amplios límites, indicando un margen muy amplio de seguridad en la mayoría de los casos. Aunque la dosis exacta que hay que administrar al animal depende del parásito que se quiere controlar y del fosfato orgánico que se emplee en cada caso particular, así como de si la administración ha de hacerse en una sola dosis o en dosis múltiples a lo largo de varios días, se ha encontrado que en general los insecticidas sistémicos de este invento pueden administrarse por vía oral o parenteral a animales de sangre caliente en cantidades comprendidas desde 0,01 aproximadamente a 100 mg., aproximadamente, por kilogramo de peso corporal y preferiblemente entre 0,01, aproximadamente, y 30 mg/kg., aproximadamente, de peso corporal.

Los insecticidas sistémicos del presente invento pueden administrarse a animales por vía oral, parenteral o por aplicación externa, por ejemplo:

1. En ratones, perros, o ganado lanar, y para matar mosquitos u otros artrópodos mordedores y chupadores que se alimentan de los mismos, puede administrarse dosis oral en cualquier forma conveniente de medicación, tal como cápsulas, tabletas, bebida, o incorporación en el pienso, en sal o en el agua de beber, siempre que las cantidades de la dosis prescritas sean de 0,01-100 mg/kg. de peso corporal del animal.



25844

2. En los animales arriba mencionados, y para matar artrópodos del tipo descrito que se alimentan de aquellos, la administración parenteral puede proporcionarse en cualquier forma conveniente, tal como por vía subcutánea o intramuscular, preferiblemente de modo que la dosis prescrita alcance a 0,01-50 mg/kg. de peso corporal del animal en un vehículo adecuado.

3. En circunstancias especiales, cuando los compuestos son absorbidos a través de la piel de los animales antes citados, pueden emplearse baños, rociados o restregados, para liberar a los animales de los artrópodos descritos, siempre que las aplicaciones externas prescritas alcancen a 0,1-2,5% de los materiales activos en vehículos adecuados, tal como soluciones, emulsiones, suspensiones, y polvos mojables.

4. En el ganado (lanar, caballos), para matar Hypoderma so., Dermatobia sp., y/o otros parásitos artrópodos que viven en los tejidos del animal y se alimentan de los mismos, o para matar plagas de artrópodos mordedores y chupadores, puede usarse dosis oral, dosis parenteral o aplicación externa, según se ha descrito arriba, y que alcanza a las unidades de dosificación también descritas anteriormente.

Una ventaja importante del invento reside en el hecho de que la droga es metabolizada en el cuerpo del animal, de manera que la carne del mismo puede ser ingerida con seguridad por los seres humanos dentro de un periodo razonablemente corto, después de haber sido tratado el animal con el insecticida.

Otra ventaja adicional del invento reside en el hecho de que una dosis simple de los fosfatos orgánicos puede matar las tres fases del moscardón del buey que existen en el cuerpo del animal. Así, pues, una o dos series de tratamientos por año es



52494

5 todo lo que se necesita para combatir esta plaga. Un tratamiento puede ser también suficiente para liberar al animal de piojos y otros artrópodos que viven sobre el mismo. Aunque una dosis matará los insectos transitorios, tales como mosquitos que atacan al animal dentro de unas horas después del tratamiento, es lógico que las dosificaciones repetidas se necesitarán para combatir los mosquitos durante un periodo de tiempo prolongado. Este tipo de lucha contra el mosquito puede ser conveniente en circunstancias particulares, pero no se recomienda para periodos prolongados.

10 Como se ha indicado arriba, los insecticidas sistémicos del presente invento pueden administrarse por vía oral o parenteral. Cuando se dan por vía oral, pueden estar en cualquier forma de medicación conveniente y corrientemente oral, tal como una cápsula, tableta o bebida. El insecticida puede incorporarse al pienso o al agua potable para los animales. Si se desea, el insecticida puede introducirse en el cuerpo del animal por inyección hipodérmica o intramuscular. En circunstancias especiales, cuando los compuestos son absorbidos por la piel, pueden usarse baños o rociados. La manera de administrar el insecticida no es particularmente importante, siempre y cuando se introduzcan las cantidades prescritas del insecticida en el cuerpo del animal, donde puede distribuirse por todo el cuerpo por la acción del sistema circulatorio.

25 Algunos de los tiofosfatos orgánicos de sulfamocilfenilo de fórmula I de este invento pueden prepararse haciendo reaccionar un fósforo-cloridotiato adecuado, p. ej. O,O-dimetilfosforo-cloridotiato con una sulfonamida adecuada, p. ej. p-hidroxibenceno-sulfonamida en medio alcalino, en presencia de un disolvente acuoso adecuado o inerte, p. ej., agua, acetona, metil-

30

258494

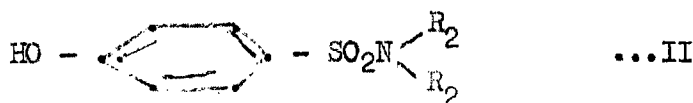


etil cetona, tolueno, etc., a temperaturas comprendidas entre 0° C., aproximadamente, y 100° C., aproximadamente.

Algunos de los fosfatos orgánicos de sulfamoilfenilo de fórmula I de este invento pueden prepararse haciendo reaccionar un fosforocloridato apropiado, p. ej. fósforocloridato de dimetilo, con una sulfonamida apropiada, p. ej. p-hidroxibenzenosulfonamida en medio alcalino, en presencia de un disolvente adecuado, p. ej. agua, acetona, metil etil cetona, tolueno, etc., a temperaturas comprendidas entre 0° C., aproximadamente, y 100° C., aproximadamente.

De acuerdo con este invento, se proporciona un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula I caracterizado por:

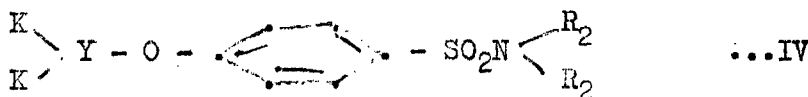
(a) condensar una l-fenol-4-sulfonamida de la fórmula



donde R<sub>2</sub> tiene la misma significación que arriba con un compuesto de fósforo de la fórmula



25 donde X es bromo o cloro; K es bromo, cloro o -OR<sub>1</sub> (donde R<sub>1</sub> significa lo mismo que arriba); e Y es P = S, P=O, o P para formar un compuesto de la fórmula



258494



donde K e Y tienen la misma significación que arriba.

(b) y cuando X es Cl o Br, tratar con  $R_1OH$  en presencia de un aceptor de ácido para convertir K en  $-OR_1$

5 (c) y cuando Y es  $\text{>P}$  tratarlo con un oxidante para convertir Y en  $\text{>P=S}$  o  $\text{>P=O}$

(d) y, si se desea, cuando Y es  $\text{>P=S}$  en los compuestos producidos en las fases (a) (b) o (c) se convierte en  $\text{>P=O}$ .

10 Asi, pues, los compuestos de este invento pueden prepararse por la reacción de una sal de metal alcalino de una l-fenol-4-sulfonamida con un halofosfito de dialcoholo, seguido de oxidación al fosfato o adición de azufre para dar el fósforotioato. Asi, por ejemplo, cuando la sal sódica de N-metil-N-etil-l-fenol-4-sulfonamida se hace reaccionar con una cantidad equivalente de clorofosfito de dietilo en benceno a temperatura ambiente, el fosfito intermedio se obtiene en solución. La adición de una cantidad equivalente de azufre, seguida por calentamiento durante 1 hora a reflujo y eliminación del disolvente, deja O,O-dietil fosforotioato de O-p-(metiletilsulfamoil) fenilo, en forma de un aceite amarillo. La oxidación del fosfito intermedio con tetróxido de dinitrógeno de el fosfato correspondiente.

15 20 Los fósforotioatos de este invento pueden convertirse en los correspondientes fosfatos por cualquiera de numerosos agentes oxidantes. Por ejemplo, la adición de una cantidad equivalente de ácido nítrico al O,O-dietil-fósforotioato de O-p-sulfamoilfenilo, con enfriamiento para mantener la temperatura por debajo de  $20^\circ C.$ , da fosfato de dietil p-sulfamoilfenilo.

25 Son ilustrativas de la reacción las siguientes:

30 La reacción entre O,O-dimetil fósforo-cloridotioato y N-metil-l-fenol-4-sulfonamida da O,O-dimetil fósforotioato de O-p-(metilsulfamoil)fenilo. Análogamente, la N-etil- y la N-t-butyl-l-fe-



258494

nol-4-sulfonamida con O,O-dimetil fósforo-cloridato con  
1-fenol-4-sulfonamida da O,O-diisopropil fósforotioato de  
O-p-sulfamoilfenilo.

5 La reacción entre dietil fósforo-cloridato y N-etil-1-fe-  
nol-4-sulfonamida da dietilfosfato de p(etil-sulfamoil)fenilo.  
Análogamente, la N-metil y la N,N-dimetil-1-fenol-4-sulfonami-  
da con dimetil fósforo-cloridato dan los correspondientes fosfa-  
tos. El diisopropil fósforo-cloridato con 1-fenol-4-sulfonamida  
da diisopropil fosfato de p-sulfamoilfenilo.

10 El invento se describirá con mayor detalle junto con los  
siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

O,O-Dietil-Fosforotioato de O-p-sulfamoilfenilo.

15 Se añade, de una vez O,O-dietil-fósforo-cloridato (18,9  
gr., 0,1 moles) sobre una mezcla agitada de p-hidroxilbenceno-  
sulfonamida (17,3 gr., 0,1 mol) y carbonato sódico (10,6 gr.,  
0,1 moles) en 200 mililitros de metil etil cetona. La mezcla de  
reacción se calienta a reflujo con agitación durante 3 horas,  
20 luego se agita a la temperatura ambiente durante la noche. La  
filtración, seguida de la eliminación del disolvente en vacío,  
deja un aceite rojo (16,4 gr., 50,4 %),  $n_D^{25}$  1,5346. La purifi-  
cación cromatográfica, empleando alúmina activada lavada con  
ácido, da el producto puro para análisis.

25 EJEMPLO 2

O,O-Dimetil-Fosforotioato de O-p-sulfamoilfenilo

30 Sobre una mezcla de p-hidroxibencenosulfonamida (17,3 gr.,  
0,1 moles) y carbonato sódico (10,6 gr., 0,1 moles) en 100 mili-  
litros de metilisobutil cetona, se añade O,O-dimetil fosforo-



2504

cloridotioato (16,0 gr., 0,1 moles) en una porción, agitando. La mezcla de reacción se agita a 60-65° durante 6,5 horas y se deja en reposo a la temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se separan por filtración y el filtrado se lava con 3 porciones de 25 mililitros de solución de carbonato sódico al 10 % y 3 porciones de 25 mililitros de solución saturada con cloruro sódico. La desecación sobre sulfato magnésico, seguida de la eliminación del disolvente in vacuo, deja un aceite de color anaranjado rojizo (12,1 gr., 41 %). La cromatografía sobre alúmina lavada con ácido da 9,9 gr. de un sólido blanco, teniendo la fracción más pura p. de f. 42,5-43°.

Cuando se recristaliza esta sustancia de tolueno, se obtiene una modificación cristalina que funde a 70-71°, que tiene espectro infrarrojo y análisis elemental idénticos al compuesto original.

### EJEMPLO 3

#### O,O-Dimetil-Fósforotioato de O-p-sulfamoil fenilo

Una mezcla de p-hidroxibencenosulfonamida (69,3 gr., 0,4 moles), O,O-dimetil-fósforo-cloridotioato (64,2 gr., 0,4 moles), hidróxido sódico (32 gr., 0,8 mol.) y 700 mililitros de agua se agita durante 5 horas y media a temperatura ambiente y luego se deja en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se extrae con 300 mililitros de éter, los extractos se secan sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina in vacuo. El residuo es un aceite de color pardo claro (47,8 gr., 40 %) que cristaliza por siembra. Dos recristalizaciones de tolueno dan cristales de color canela, p. de f. 69-70°.



#### EJEMPLO 4

##### Dietil-fosfato de p-sulfamoilfenilo

Una mezcla de dietil-fosforocloridato (17,2 gr., 0,1 moles), p-hidroxibencenosulfonamida (17,3 gr., 0,1 moles) y carbonato sódico (10,6 gr., 0,1 moles) en 100 mililitros de metil etil cetona se calienta a reflujo durante 3 horas, se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente, y finalmente se calienta a reflujo durante 5 horas más. Los sólidos se separan por filtración y el disolvente se evapora del filtrado a presión reducida. El aceite rojo residual se disuelve en 100 mililitros de metil isobutil cetona y la solución resultante se lava tres veces con porciones de 25 mililitros de solución de carbonato sódico al 10 %, seguido de tres lavados con porciones de 25 mililitros de cloruro sódico acuoso saturado. El secado sobre sulfato magnésico y la eliminación del disolvente en vacío deja un sólido blanco amarillento (17,1 gr., 56 %), p. de f. 73,5-77,5°. Dos recristalizaciones de agua dan la muestra pura para análisis, p. de f. 80-81°.

#### EJEMPLO 5

##### Dimetil-fosfato de p-sulfamoilfenilo

Se calientan a reflujo dimetil-fósforocloridato (28,9 gr., 0,2 moles), p-hidroxibencenosulfonamida (34,6 gr., 0,2 moles) y carbonato sódico (21,2 gr., 0,2 Moles), en 200 mililitros de metil etil cetona durante 1 hora y luego se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminan por filtración y el disolvente se evapora in vacuo. El aceite pardo residual se recoge en 150 mililitros de metil isobutil cetona y se lava con 3 porciones de 25 mililitros de salmuera. El secado sobre sulfato magnésico, seguido de eliminación del disol-



2724 1 30  
vente a presión reducida, deja un aceite pardo (26,2 gr., 46,5 %). La cromatografía sobre alúmina lavada con ácido de un sólido que, recristalizado de benceno-acetato de etilo, funde a 85,5-87°.

5

#### EJEMPLO 6

##### O,O-Dimetil-fosforotioato de O-p-(isopropilsulfamoil) fenilo

10 A una mezcla de N-isopropil-1-fenol-4-sulfonamida (5,4 gr., 0,025 moles) e hidróxido sódico (1,0 gr., 0,025 moles) en 75 mililitros de agua, se añaden por separado y simultáneamente, O,O-dimetil-fósforocloridotioato (4,0 gr., 0,025 moles) y una solución de hidróxido sódico (1,0 gr., 0,025 moles) en 50 mililitros de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente  
15 durante 3 horas y media y se deja en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se extrae con 125 mililitros de éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y el éter se separa a presión reducida dando un aceite (2,1 gr., 24,5 %). El aceite se cromatografía sobre adsorbente de alúmina  
20 ácida, dando un aceite incoloro (1,8 gr., 21 %).

#### EJEMPLO 7

##### O,O-Dietil-fósforotioato de O-p(isopropilsulfamoil) fenilo

25 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 6, a excepción de que se emplea O,O-dietil-fósforocloridotioato (4,7 gr., 0,025 moles) en lugar del correspondiente compuesto dimetilico. Después de adición, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y 50 minutos, y se deja en reposo durante la noche. La mezcla de reacción se extrae con 210 mililitros de  
30 éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico



2504.4

y el éter se evapora a presión reducida, dando un aceite amarillo pálido (3,0 gr., 33 %). La cromatografía del aceite sobre adsorbente de alúmina ácida da el producto en forma de un aceite (1,3 gr., 14%).

5

#### EJEMPLO 8

##### Dimetil-Fosfato de p-(isopropilsulfamoil) fenilo

Se calienta a reflujo dimetil fósforocloridato (3,8 gr., 0,025 moles), N-isopropil-1-fenol-4-sulfonamida (5,4 gr., 0,025 moles) y carbonato sódico (2,6 gr., 0,025 moles) en 50 mililitros de metil etil cetona durante 5 horas y 3/4, y se deja en reposo durante la noche a temperatura ambiente. Se separan por filtración los sólidos de la mezcla y el filtrado se evapora a presión reducida, dando un aceite pardo viscoso (7,0 gr., 86,5 %). El aceite se recoge en 75 mililitros de metil isobutil cetona, se lava con 600 mililitros de solución de bicarbonato sódico al 10% y 60 mililitros de solución saturada de cloruro sódico. La solución cetónica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a presión reducida, dando un aceite pardo claro (4,6 gr., 57%). El aceite se cromatografía sobre adsorbente de gel de sílice, dando un aceite pardo pálido (4,1 gr., 51 %).

10

15

20

#### EJEMPLO 9

##### O,O-Dimetil-fósforotioato de O-p-(dimetilsulfamoil) fenilo

A una mezcla de N,N-dimetil-1-fenol-4-sulfonamida (5,0 gr., 0,025 moles) e hidróxido sódico (1,0 gr., 0,025 moles) en 50 mililitros de agua se añaden por separado y simultáneamente O,O-dimetil-fósforocloridotioato (4,0 gr., 0,025 moles) y una solución de hidróxido sódico (1,0 gr., 0,025 moles) en

25

30



2584-14

25 mililitros de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se extrae con éter, los extractos etéreos se secan sobre sulfato magnésico y el éter se elimina a presión reducida, dando 3,8 gr., (47 %) de material sólido. La recristalización de tolueno-hexano da el producto puro p. de f. 52,5-53,5°C.

#### EJEMPLO 10

##### O,O-Dimetil-fósforotioato de O-p-sulfamoilfenilo a partir de fósforodichloridotioato de O-p-sulfamoilfenilo

A 9,8 gr. (0,05 m.) de la sal sódica de l-fenol-4-sulfonamida, preparada a partir de etóxido sódico alcohólico y l-fenol-4-sulfonamida, se añaden 50 gr. (exceso) de cloruro de tiofosforilo y 5 gotas de tricloruro de fósforo. La mezcla se calienta sobre baño de vapor, se controla con un baño de hielo una reacción exotérmica demorada, y se continua el calentamiento durante 20 minutos. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se separan los sólidos por filtración y los productos volátiles se eliminan del filtrado a presión reducida, dando el producto bruto. La recristalización de benceno-hexano da el fósforodichloridotioato puro, p. de f. 99,5-100,5°, como sólido cristalino blanco. La reacción de este producto intermedio con dos equivalentes de metanol en benceno a 45° durante una hora, en presencia de dos equivalentes de trietilamina como aceptor de ácido, da O,O-dimetil-fósforotioato de O-p-sulfamoilfenilo.

#### EJEMPLO 11

##### Dietil-fosfato de p-sulfamoilfenilo a partir de fósforodichloridato de p-sulfamoilfenilo

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 10, usando oxiclo-

258494



ruro de fósforo en lugar de cloruro de tiofosforilo en la primera fase y etanol, en vez de metanol, en la segunda. Se obtiene dietil-fosfato de p-sulfamoilfenilo.

EJEMPLO 12

5

O,O-Dimetil-fósforotioato de O-p-(metilsulfamoil) fenilo

10

A una solución de N-metil-l-fenol-4-sulfonamida (21,3 gr., 0,11 m.) en 230 mililitros de hidróxido sódico 0,5 N se añade O,O-dimetilfósforocloridotioato (18,3 gr., 0,11 m.) y la solución se agita a 40°. Se mantiene el pH de la mezcla a 10-11 hasta que la reacción se completa. La mezcla de reacción se extrae con éter, la solución etérea se seca sobre sulfato magnésico y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 23,2 gr. (66 %) de un aceite que cristaliza lentamente. La

15

recristalización de tolueno-hexano da el producto puro, p. de f. 36-38°, 61 % del teórico.

EJEMPLO 13

20

O,O-Dimetil-fósforotioato de O-p-(etilsulfamoil) fenilo

25

Se sigue el procedimiento empleado en la preparación de O,O-dimetil-fósforotioato de O-p-(isopropil sulfamoil) fenilo (Ejemplo 6), empleando N-etil-l-fenol-4-sulfonamida. La purificación cromatográfica del aceite bruto obtenido de el producto puro como aceite incoloro,  $n_D^{25} = 1,5392$ , 37 % del teórico.

30

Los compuestos del presente invento son insecticidas muy activos, tanto por contacto como por acción sistémica. Pueden emplearse como rociados en disolventes orgánicos, como emulsiones en agua o en otros disolventes, o sobre vehículos sólidos, tales como talcos, arcillas, tierras de diatomeas,

258494



etc. La actividad insecticida de los compuestos del presente invento para combatir varios insectos se explica a continuación:

5        Afido de mastuerzo (mastuerzo o berro) - mortalidad 100 % con los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, inclusive, a una concentración de 0,01 % en un vehículo disolvente constituido por 65 % de acetona y 35 % de agua.

10       Cucaracha alemana. - mortalidad de 95 a 100 % con los compuestos de los Ejemplos 1 a 3, inclusive, a una concentración de 1,0 % sobre vehículos sólidos, tales como tierra decolorante y arcilla de attapulgius.

15       Chinche del venostósigo - mortalidad de 90 a 100 % con los compuestos de los ejemplos 1 a 3, inclusive a una concentración de 1 % sobre vehículos sólidos, tal como pirofilita y arcilla attapulgius.

20       "Gusano del ejército del Sur" (cirphis syn. Leucania unipuncta) - mortalidad 100 % con los compuestos de los ejemplos 2 y 3 a una concentración de 0,1 % en un vehículo disolvente constituido por 65 % de acetona y 35 % de agua. El compuesto del ejemplo 2 presenta una mortalidad 100 % a una concentración de 0,01 % en un vehículo disolvente constituido por 65 % de acetona y 35 % de agua.

25       Los siguientes ejemplos ilustran el uso de los compuestos de fórmula I como insecticidas útiles para administración sistémica.

#### EJEMPLO 14

Se trató una ternera, que padecía una infección natural con larvas de *Hypoderma lineatus*, con una dosis oral única de

258494



fosfato de O,O-dietil-p-sulfamoilfenilo en una dosis oral única de 1 miligramo por kilogramo de peso corporal. La dosis se administro en el momento en que las larvas de segunda muda estaban comenzando justamente a penetrar en la piel. Seis semanas más tarde se encontró un total de 21 larvas. De éstas, estaban vivas tres larvas de tercera muda y 18 larvas de segunda muda estaban muertas y prácticamente desintegradas, lo cual muestra la actividad sistémica de este compuesto contra la fase de segunda muda de este parásito.

EJEMPLO 15

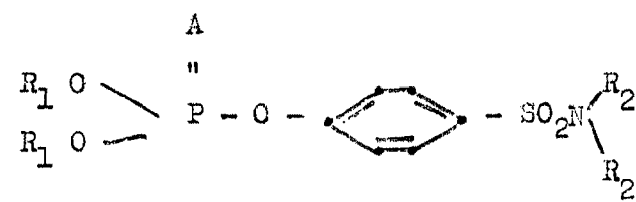
Se ha demostrado la efectividad de los compuestos del presente invento como insecticidas sistémicos en animales de sangre caliente, en diferentes animales a diversos niveles de dosificación, utilizando mosquitos como artrópodo de ensayo. Se criaron mosquitos Aedes segypti en un insectario por métodos corrientes y se seleccionaron las hembras. Se colocaron en recipientes apropiados que se mantuvieron contra la piel afeitada de ratones, perros o ganado, de tal manera que los mosquitos pudieran alimentarse libremente sobre el ratón. Los ratones fueron suministrados con varios compuestos según se indica más adelante, a diversos niveles de dosificación. Se hicieron observaciones sobre los mosquitos durante 72 horas después de haberlos dejado que se alimentaran sobre el ratón tratado. Se determino la dosis del insecticida, en miligramos por kilogramo de peso corporal en el ratón, necesaria para matar la mitad de los mosquitos que se alimentaban sobre el ratón. Se indica en la tabla que se da a continuación, en la columna DE<sub>50</sub>. Igualmente, se observaron las dosis del insecticida en los ratones que ocasionaron la muerte de la mitad de los



ratones. Se indica también en la tabla siguiente.

Tabla 1

278404



Compuesto  $R_1$   $R_2$   $DE_{50}$  otal aproximada DL oral apro I.Q.  $DE_{50}$   $DE_{50}$   
 da<sup>50</sup> ratón-Aedes ximada ratón DL<sup>50</sup>/mg./kg. mg./kg.

10  
10

Compuesto	$R_1$	$R_2$	$DE_{50}$	otal aproximada DL oral apro I.Q. $DE_{50}$ $DE_{50}$ da <sup>50</sup> ratón-Aedes ximada ratón DL <sup>50</sup> /mg./kg. mg./kg.
p-sulfamoil				
$(CH_3O)_2 - P(O)O$	H,H		0,02	15 750
$(C_2H_5O)_2 - P(O)O$	H,H		0,03	25 830
$(CH_3O)_2 - P(O)O$	H, $C_3H_7$		0,3	50 170
$(CH_3O)_2 - P(S)O$	H,H		0,03	40 1.300
$(C_2H_5O)_2 - P(S)O$	H,H		0,25	15 60
$(CH_3O)_2 - P(S)O$	H, $C_3H_7$		0,1	75 750
$(C_2H_5O)_2 - P(S)O$	H, $C_3H_7$		5	90 18
$(CH_3O)_2 - P(S)O$	H, $CH_3$		0,1	15 150
$(CH_3O)_2 - P(S)O$	$CH_3, CH_3$		0,4	30 75
$(CH_3O)_2 - P(S)O$	H, $C_2H_5$		0,2	65 325

15

20

EJEMPLO 16

Se examinó además la efectividad de fosfato de O,O-diethyl-p-sulfamoilfenilo como insecticida sistémico en perros, utilizando como artrópodo de ensayo mosquitos (Aedes aegypti). Se encontró que el compuesto era activo sistémicamente en dosis orales únicas de 0,25 a 1,0 mg./kg. y una dosis subcutánea única de 0,05 a 0,1 mg./kg. Los resultados de esta serie de ensayos se indica en la siguiente tabla.

25

30



Tabla 2

3494

Dosis única mg./kg.      Número de Aedes aegypti muertos en 72 horas/número alimentados sobre perros-horas despues de tratamiento

5

	1	4	24
0.1 oral	2/29	3/31	2/29
0.1 oral	2/32	19/33	3/33
Totales	4/61	22/64	5/62

10

0.25 oral	5/27	33/33	1/29
0.25 oral	7/31	29/32	2/24
0.25 oral	17/17	1/28	5/58
totales	29/75	63/93	8/91

15

0.5 oral	0/20	14/21	0/12
0.5 oral	17/17	27/27	15/24
0.5 oral	25/30	12/16	22/30
0.5 oral	13/27	18/31	7/28
totales	55/94	71/95	44/94

20

1.0 oral	4/24	10/14	11/14
1.0 oral	3/36	30/35	17/20
totales	7/60	40/49	28/34

25

0.05 subcut	18/23	18/31	7/28
0.1 subcut	18/23	24/38	19/34

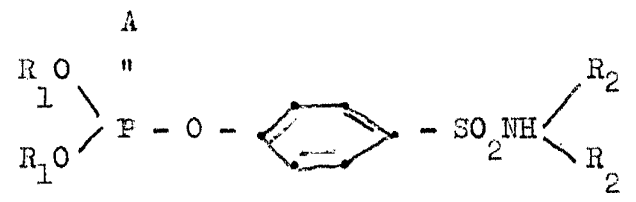
30



EJEMPLO 17

Se examinó además la efectividad de otros varios compuestos de este invento como insecticidas sistémicos en huéspedes mamíferos. Se realizaron pruebas utilizando el artrópodo de ensayo Aedes aegypti alimentado sobre terneras tratadas, como en el ejemplo anterior. Los resultados de estos ensayos se dan en la tabla siguiente.

Tabla 3



Compuesto	Dosis oral única mg./kg.	Número de Aedes muerto en 72 horas/número alimentado sobre terneras - horas des- pues de tratamiento		
		1	4	
$\text{R}_1$	$\text{R}_2$			
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P(O)O}$	H	1	4/21	23/25
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P(O)O}$	H	2	10/18	26/26
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P(O)O}$	H	5	16/17	
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P(S)O}$	H	1	18/23	21/34
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P(S)O}$	H	5	15/16	25/29
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P(S)O}$	H	2	16/26	21/25
$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P(S)O}$	H	2	4/14	23/29
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-P(O)O}$	H	5	1/29	31/32





258494

Compuesto	No. de animales	Modo de tratamiento	Mg/kg. o % de rocío	% de control de larvas 4 meses después de tratamiento.
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub> , R <sub>2</sub>			
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(O)O	H,H	5	LM 2.5	68
(O <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> -P(O)O	H,H	5	LM 0.5	39
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> -P(O)O	H,H	5	rociado 0.2%	60
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,H	5	LM 15	85
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,CH <sub>3</sub>	2	LM 15	100
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,CH <sub>3</sub>	7	LM 7.5	93
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	CH <sub>3</sub> ,CH <sub>3</sub>	5	LM 15	100
(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> i	5	LM 15	38
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,H	5	oral 1.0	63
(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O) <sub>2</sub> -P(S)O	H,H	5	rociado 0.2%	46

15

20 animales de control tenían un promedio de 18 larvas por animal al cabo de los 4 meses del periodo de observación, cuando se alcanzó el periodo "máximo".

I.M. = intramuscular

20

Se aplicaron rociados en volúmenes de 4 litros.

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en Estados Unidos de América el 1 de Junio de 1959, bajo los números 817.080, 817.081 y 817.082 (parcial), se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

25

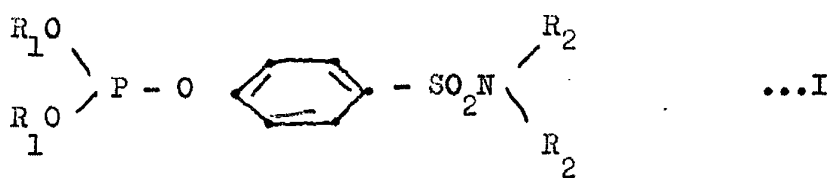


- N O T A - 258494

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Un método para combatir los parásitos que atacan a los animales de sangre caliente, caracterizado porque se administra al animal una dosis quimioterapéutica de un fosfato o tiofosfato orgánico de sulfamoilfenilo de fórmula

10



15 en la que cada R<sub>1</sub> es igual o diferente y representa un radical alcohilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono, A es un átomo de oxígeno o de azufre y cada R<sub>2</sub> es igual o diferente y es un átomo de hidrógeno o un radical alcohilo inferior.

20 2º.- Un método según el punto 1º, caracterizado por el hecho de que el fosfato o tiofosfato orgánico de sulfamoilfenilo de fórmula I está en un vehículo.

25 3º.- Un método de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que se proporciona una dosis de 0,01 - 100 mg de ingrediente activo de la fórmula I por kilogramo de peso corporal del animal.

30 4º.- Un método de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que se proporciona el ingrediente activo de la fórmula I al animal en un volumen conveniente de vehículo para inyección, ingestión o absorción por el animal.

258494



5ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de los puntos anteriores, caracterizado por el hecho de que el vehículo es un vehículo sólido o líquido.

5 6ª.- Un método para combatir los parásitos que atacan a los animales de sangre caliente.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

3 OCT. 1959

Madrid,

P.A.

Alberto de Elzabari

Por Red.