

14 ENE 1954



P. 24.826

Pos-3340 Sumitomo

Rehecha I

289007

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 14 de junio de 1963, con el n° 289.007

en

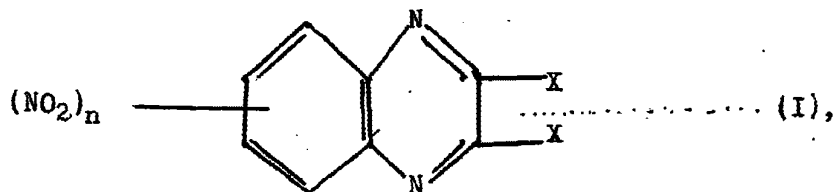
E S P A Ñ A

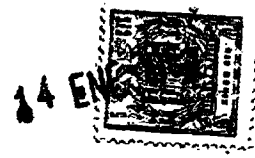
por VEINTE años

a nombre de 'SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LTD., entidad japonesa establecida en 15, Kitahama-5-chome, Higashi-ku, Osaka, Japón, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE MICROBICIDAS"

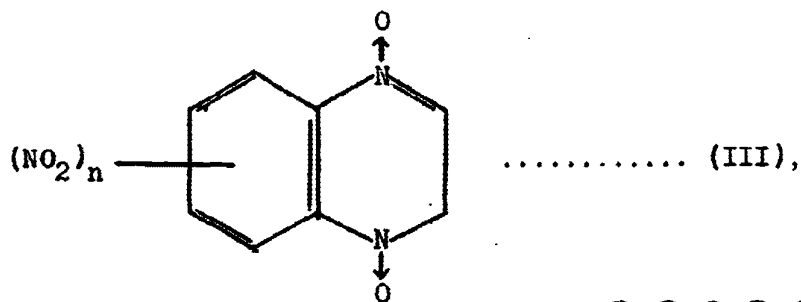
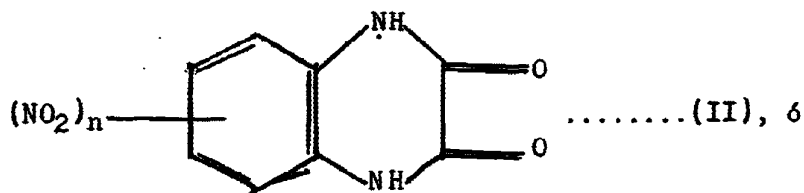
Este invento se refiere a composiciones microbidas que se pueden utilizar ampliamente como microbidas en medicina y agricultura. Más particularmente, el presente invento se refiere a composiciones microbidas agrícolas y medicinales que contienen uno o más compuestos representados por la fórmula general



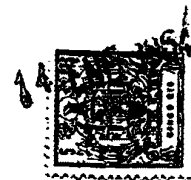


donde X representa un átomo de halógeno y n un entero que vale 1 ó 2. Estos compuestos son menos tóxicos para animales de sangre caliente y ejercen acciones microbicidas sobre muchos microorganismos diferentes, p. ej. hongos vegetales patógenos, tal como *Piricularia oryzae*, *Alternaria kikuchiana*, *Ophiobolus mybeanus*, *Pythium aphanidermatum*, y *Pellicularia filamentosa*; bacterias, tal como *Xanthomonas oryzae*; hongos parásitos humanos, tal como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton mentagrophytes*; y bacterias, tal como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Por consiguiente, los preparados que se obtienen mezclando uno o más de los compuestos anteriores con un coadyuvante adecuado pueden proteger a las personas o a las plantas contra el ataque por dichos hongos y bacterias patógenos de modo seguro y económico.

Los compuestos representados por la fórmula anterior (I) pueden prepararse, bien sea haciendo reaccionar pentahaluro de fósforo u oxihaluro de fósforo o haciendo reaccionar pentahaluro de fósforo en oxihaluro de fósforo o trihaluro de fósforo, con un compuesto representado por la fórmula general:



289007



donde n es un entero que vale 1 ó 2.

Igualmente, los compuestos efectivos preparados por el procedimiento anterior tienen las propiedades siguientes:

5	Compuesto	Punto de fusión	Forma
	2,3-dicloro-5-nitro- quinoxalina	154 ^o C.	Cristales acicula- res blancos.
10	2,3-dicloro-6-nitro- quinoxalina	152 ^o C.	"
	2,3-dicloro-5,7-dinitro- quinoxalina	215 ^o C.	Cristales acicula- res amarillos

15 En el uso real, se emplean las presentes composiciones microbidas, para aplicaciones agrícolas, en forma de preparados de emulsiones, polvos mojables, etc., mientras que para aplicaciones medicinales, se emplean en forma de preparados espolvoreables, ungüentos y pinturas. Las composiciones
20 para uso agrícola se preparan de las siguientes maneras: los polvos se preparan mezclando íntimamente y pulverizando los ingredientes activos, es decir el compuesto presente, con uno o más miembros seleccionados del grupo constituido por talco, bentonita arcilla atapulgita, caolín y/o diatomita. Los polvos
25 mojables pueden obtenerse mezclando íntimamente dos miembros del ingrediente activo y un agente humectante, o tres miembros del ingrediente activo, un agente humectante, y un miembro seleccionado del grupo constituido por talco, bentonita, caolín, atapulgita, vermiculita y diatomita. Las emulsiones se prepara-
30 ran mezclando el ingrediente activo presente con un emulsifica-



2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

dor y un disolvente que disuelva bien ambos para formar un líquido homogéneo. Por otra parte, las composiciones para uso medicinal se preparan por los procedimientos que siguen, aparte de los que se describen en los ejemplos que se indican más adelante. A saber, los ungüentos se preparan disolviendo el ingrediente activo presente en uno o más miembros (o mezclándolo íntimamente con uno o más de estos miembros) seleccionados del grupo constituido por aceites y grasas animales y vegetales, hidrocarburos parafínicos, tal como cera, vaselina y parafina líquida, silicona, carbowax, lanolina, plásticos, glicoles, alcoholes altos, glicerina, agua y agentes tensoactivos. Los polvos se preparan mezclando y pulverizando el ingrediente activo presente con uno o dos miembros seleccionados del grupo constituido por caolín, diatomita, almidón y blanco de cinc. Las pinturas se preparan disolviendo el ingrediente activo presente en uno o más miembros (o mezclándolo homogéneamente con uno o más de estos miembros) seleccionados del grupo constituido por agua, etanol, aceites grasos, glicerina, jabones, agentes tensoactivos y agentes de suspensión.

Los siguientes ejemplos ilustran el presente invento:

Ejemplo 1

25
26
27
28
29
30

Se mezclan íntimamente 20 partes de 2,3-dicloro-6-nitro-quinoxalina, 20 partes de Triton X-177 (nombre comercial de un producto de Rohm and Haas Co.), 20 partes de alfa-metilnaftaleno y 10 partes de dioxano para formar una emulsión homogénea para uso agrícolas conteniendo 20% de ingrediente activo.



Ejemplo 2

5 Se mezclan suficientemente 50 partes de 2,3-dicloro-5-nitro-quinoxalina, 45 partes de bentonita y 5 partes de un emulsificador del sistema polioxietileno-nonilfenol-éter, y se pulverizan para preparar un polvo mojable para usos agrícolas conteniendo 50% de ingrediente activo.

Ejemplo 3

10 Se mezclan íntimamente una parte de 2,3-dicloro-5,7-dinitro-quinoxalina y 99 partes de talco, y se pulverizan para preparar un polvo para usos agrícolas conteniendo 1% de ingrediente activo.

Ejemplo 4

15 Se añaden 0,5 partes de 2,3-dicloro-6-nitro-quinoxalina y 0,5 partes de 2,3-dicloro-5,7-dinitro-quinoxalina sobre 99 partes de Plastibase (nombre comercial del producto de E.R. Squibb & Sons Co.) y se amasan a fondo para preparar un ungüento útil para aplicación medicinal.

20 Ejemplo 5

Se disuelve una parte de 2,3-dicloro-5-nitro-quinoxalina en 99 partes de 2-metil-2,4-pentanodiol para preparar una pasta medicinal útil para aplicaciones externas.

25 Ejemplo 6

Se mezclan íntimamente una parte de 2,3-dicloro-5,7-dinitro-quinoxalina y 99 partes de talco medicinal y se pulverizan para preparar un producto para espolvorear, útil para aplicaciones medicinales.

30 Cuando se emplean en la práctica los productos



indicados en los ejemplos anteriores, por ejemplo, se emplea la emulsión agrícola del Ejemplo 1 diluyéndola con agua hasta 1000 veces y rociando 40 l. de la emulsión diluida por cada 10 areas, puede evitarse casi por completo el tizón del arroz que se presenta en los arrozales. Igualmente, puede curarse también el "pie de atleta" aplicando el ungüento del Ejemplo 4 en las partes afectadas.

Los efectos de los microbicidas así obtenidos sobre microorganismos patógenos para los vegetales se presentan en las tablas siguientes. Se realizaron ensayos según el método de germinación -placa (véase "Phytopathology", Vol. 37, pág. 354) y el método de ensayo de inhibición de desarrollo de micelio sobre una placa de agar. Este último método de ensayo se realiza cargando un medio de agar conteniendo el microbicida correspondiente en una placa Petri para formar una placa de agar, e inoculando en el centro de la placa una colonia de microorganismos de ensayo previamente cultivados y observando el desarrollo del microorganismos. Las concentraciones que figuran en las tablas son las de los ingredientes activos que se indican por p.p.m. unidad.

TABLA 1 : Resultados obtenidos por el método de germinación en placa (valor LC95)

	Piricularia oryzae	Alternaria kikuchiana	Ophiobolus myabeanus
2,3-dicloro-6-nitroquinoxalina	1,0	1,0	2,0
2,3-dicloro-5,7-dinitroquinoxalina	0,5	0,5	1,0
2,3-dicloro-5-nitroquinoxalina	1,0	1,0	2,0

289007



TABLA 2: Resultado obtenido por el ensayo de inhibición de crecimiento de micelio (concentración necesaria para inhibición completa)

	Pythium aphanidermatum	Pellicularia filamentosa	Corticium sasakii	Botrytis Cinerea	
5	2,3-dicloro 6-nitro- quinoxalina	5,0	2,0	10,0	2,0
10	2,3-dicloro- 5,7-dinitro- quinoxalina	5,0	1,0	5,0	1,0
	2,3-dicloro- 5-nitro- quinoxalina	> 10,0	> 10,0	> 10,0	> 10,0

15 Se indican, a continuación además, los resultados obtenidos por el ensayo en tiesto. Es decir, se rociaban los microbicidas sobre plantas de arroz en la fase de 3-4 hojas cultivadas en tiestos de unos 10 cm. de diámetro. Al cabo de un día del rociado, se inocularon las esporas de *Piricularia oryzae* y, 5 días después de la inoculación, se contó el número de manchas sobre las hojas. No se observó fitotoxicidad debida a los microbicidas a ninguna de las concentraciones. Las concentraciones muestran múltiplos de dilución de ingredientes activos.

25 TABLA 3: Resultados obtenidos por el ensayo



en tiesto.

Compuesto	Concen- tración	Hojas afec- tadas (%)	Número de manchas por hoja	
			Manchas en desarrollo	Manchas totales
5 2,3-dicloro-6- nitroquinoxala- lina	x 4,000	9	0.14	0.18
	x16,000	73	0.53	1.75
2,3-dicloro-5,7- dinitroquinoxala- lina	x 4,000	7	0.16	0.19
	x16,000	60	0.40	1.22
10 2,3-dicloro-5-ni- tro-quinoxalina	x 4,000	7	0.21	0.29
	x16,000	71	0.80	0.93
Sin tratamiento	-	79	3.40	5.98

La Tabla 4 muestra las actividades microbicidas de los compuestos presentes, efectuadas por el método de dilución en agar, contra microorganismos parásitos humanos tal como los hongos del género *Trichophyton*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. Para *Trichophyton*, se emplearon medios de agar de Sabouraud, mientras que, para los otros, se emplearon medios de agar de caldo.

Las concentraciones para la inhibición completa del desarrollo son las de los ingredientes activos indicadas por unidades p.p.m. El control empleado fué el éster 2-naftílico del ácido N-metil-N-(1-naftil)-tionocarbámico que se encuentra actualmente en el mercado.



TABLA 4

Compuesto	Tricho- phyton rubrum	Tricho- phyton tonsurans	Tricho- phyton mentagro- phytes	Staphylo- coccus aureus	Escheri- chia coli
2,3-dicloro-6- nitro- quinoxalina	0.1	0.1	0.2	25	50
2,3-dicloro-5,7- dinitro- quinoxalina	0.2	0.2	0.2	10	50
2,3-dicloro-5- nitro- quinoxalina	0.2	0.2	0.4	25	50
Ester 2-naftil del ácido N-metil-N- (1-naftil)-car bámico	0.2	0.2	0.2	>100	>100

La actividad fungistática de los nuevos com-
puestos examinados se determinó por el método de dilución en
agar. Este método se basa en la incubación de un medio de agar-
patata conteniendo una cantidad conocida del fungicida con es-
poras del hongo. Al cabo de 6 días de incubación, se observa a
simple vista la presencia o ausencia de desarrollo. Se anota la
concentración mínima que origina inhibición completa del desa-
rrollo.

Los resultados obtenidos se dan a continua-
ción en la Tabla 5.

289607

TABLA 5



5

10

Compuesto	Concentración mínima que ocasiona inhibición completa del desarrollo, p.p.m.		
	Clado. fulvum	Glom. cingulata	Cercospora beticola
2,3-dicloro-6-nitro-quinoxalina	5	0,63	5
2,3-dicloro-5-nitroquinoxalina	10	2	10
2,3-dicloro-5,7-dinitro-quinoxalina	5	0,63	5

15

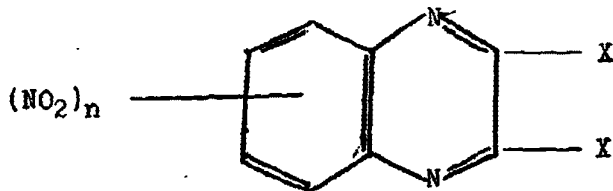
- N O T A -

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

20

1.- Mejoras introducidas en la preparación de microbicidas para microorganismos patógenos para las plantas y parásitos de los seres humanos caracterizadas porque los mismos comprenden como ingredientes activos uno por lo menos de los compuestos representados por la fórmula general

25



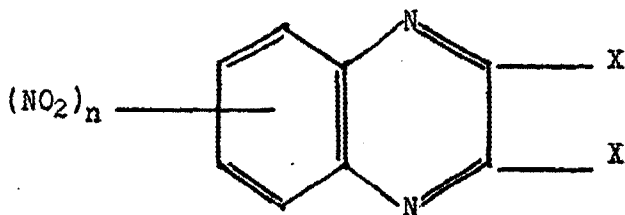
30

en donde X es un átomo de halogeno y n es un número entero



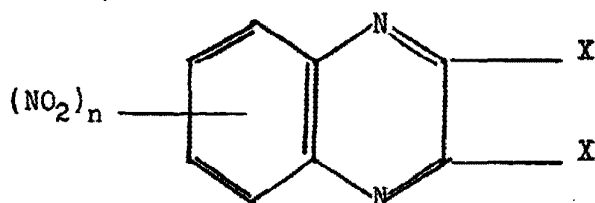
seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2.

2.- Mejoras introducidas en la preparación de agentes en polvo, caracterizadas porque los mismos comprenden vehículos en forma de polvo y, como ingredientes microbicidas activos, uno por lo menos de los compuestos representados por la fórmula general:



en donde X es un átomo de halógeno y n es un número entero seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2.

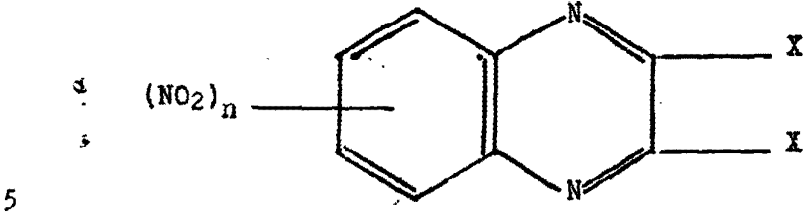
3.- Mejoras introducidas en la preparación de una emulsión caracterizadas porque la misma comprende un disolvente, agentes dispersantes y, como ingredientes microbicidas activos, uno por lo menos de los compuestos representados por la fórmula



25 en donde X es un átomo de halógeno y n es un número entero seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2.

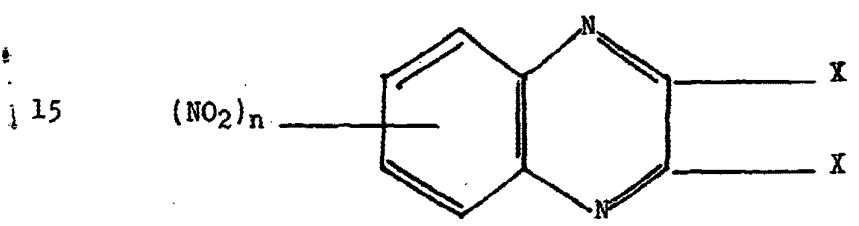
4.- Mejoras introducidas en la preparación de polvos humedecibles caracterizadas porque los mismos comprenden un vehículo en forma de polvo, agentes dispersantes y, como ingredientes microbicidas activos, uno por lo menos de los compuestos representados por la fórmula general

289007



en donde X es un átomo de halógeno y n es un número entero seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2.

5. Mejoras introducidas en la preparación de ungüentos caracterizadas porque los mismos comprenden aceites y, como ingredientes microbicidas activos, uno por lo menos de los compuestos representados por la fórmula general



en donde X es un átomo de halógeno y n es un número entero seleccionado del grupo que consiste de 1 y 2.

6. Mejoras introducidas en la preparación de microbicidas.

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

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

Madrid,
P.A. Alberto de Izaburu
Per. Peralta
14 ENE 1964
289007