

316528



196

CASE 5504/E

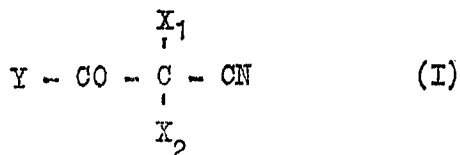
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AGENTES PARA COMBATIR LOS PARÁSITOS", a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a agentes para combatir los parásitos, caracterizados por contener como materia activa un compuesto de la fórmula general

5.



POOR
QUALITY

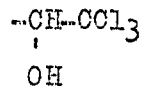


= 2 =

316528

en la que

- X₁ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo,
- X₂ significa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de bromo o de cloro, e
- 5. Y representa el radical -OR, donde R significa un radical alquílico o cloroalquílico que contiene 18 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo, o bien representa el radical $\text{-N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_1 \\ \searrow \text{R}_2 \end{matrix}$, donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico, alcoxilalquílico, dialkileminoalquílico o ciclohexílico que contiene a lo sumo 18 átomos de carbono y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo,
- 10. o un radical fenílico o el radical de la fórmula
- 15.



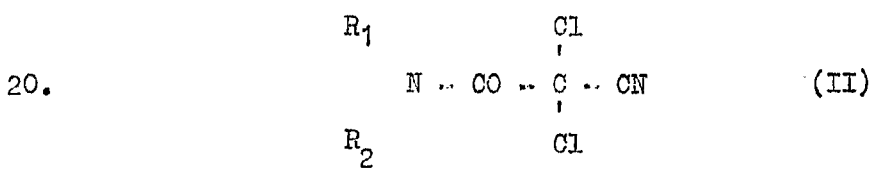
- 20. o bien forman, junto con el átomo de nitrógeno, un anillo morfolinico, piperidínico o piperazínico, estando este último substituído por el radical -CO-CCL₂-CN,



316528

así como también, eventualmente, uno por lo menos de los aditivos siguientes: disolventes, diluentes, dispersantes, humectantes, adhesivos y asimismo otros agentes antiparasitarios.

- 5. Como una modalidad particular de realización, el invento concierne a agentes de la índole mencionada que contienen como materia activa un compuesto de la fórmula general (I) en la que X₁ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, X₂ significa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, e Y representa el radical $\begin{matrix} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$, donde R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan un radical que contiene 12 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo. Entre estos agentes cabe a su vez destacar los que contienen como materia activa un compuesto de la fórmula general



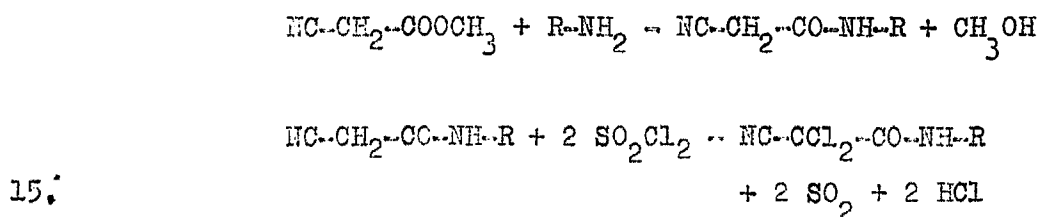
donde
 R₁ significa un átomo de hidrógeno, y
 R₂ significa un radical alifático inferior.



= 4 =

316528

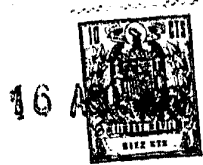
- La preparación de los compuestos se efectúa de manera ya de sí conocida, por reacción de los compuestos de partida no halogenados con halógeno libre o con un agente de halogenación, como por ejemplo el cloruro de sulfurilo, en presencia o ausencia de un catalizador. Las amidas N-substituidas del ácido cianoacético que se utilizan como material de partida son fácilmente asequibles a partir de los ésteres alifáticos inferiores del ácido cianoacético, preferentemente del éster metílico, y de la correspondiente amina; por ejemplo:



- Los nuevos compuestos de la fórmula general (I) y en particular el compuesto de la fórmula



- presentan buena acción, sobre todo, contra los hongos nocivos, las esporas de los hongos y las bacterias. Pueden utilizarse en la lucha general contra los parásitos, en la protección de las plantas y asimismo en la higiene. Resulta-



316528

ta aquí sumamente ventajoso que los compuestos, por ejemplo al utilizarlos en la protección de las plantas, no presenten ninguna manifestación secundaria tóxica para el organismo huésped en las concentraciones con que se requieren para el uso antiparasitario. El empleo de los compuestos para combatir organismos nocivos es también posible en la protección de la madera, para conservar los más diversos productos técnicos, para proteger los materiales fibrosos contra los microorganismos perjudiciales, para conservar los productos agrícolas, como desinfectantes, en la medicina veterinaria y en el cuidado del cuerpo.

5.

10.

Tiene aquí particular importancia que los compuestos de este invento no pierdan su actividad bactericida y fungicida ni aún en presencia de cuerpos albuminosos y jabones.

15.

Como ejemplos del empleo de los compuestos en la protección de las plantas cabe citar el tratamiento de las semillas vegetales y de plantas total o parcialmente desarrolladas, así como del suelo en que crecen las plantas, contra los organismos perjudiciales, en particular contra los hongos nocivos, las esporas de los hongos y las bacterias.

20.

Entre los productos técnicos que se conservan o desinfectan con ayuda de los compuestos activos cabe desta-

25.



= 6 =

316528

- car, a título de ejemplos: materias auxiliares o aprestos textiles, colas, adhesivos, pinturas, espesantes, pastas colorantes o de estampación y preparaciones semejantes a base de colorantes o pigmentos orgánicos e inorgánicos,
5. aún aquellos que contienen como agregados caseína u otros compuestos orgánicos. Asimismo las pinturas de paredes o techos, por ejemplo las que incluyen un adhesivo para el color que contiene albúmina, quedan protegidas del ataque de los parásitos por una adición de los nuevos compuestos.
10. Los nuevos compuestos pueden emplearse además para proteger fibras y géneros textiles y en tal caso despliegan buena acción contra los organismos nocivos, por ejemplo hongos y bacterias. Para ello, la adición de los compuestos puede efectuarse antes, al mismo tiempo o
15. después de un tratamiento de estos géneros textiles con otras materias, por ejemplo pastas colorantes o de estampación, aprestos, etc.
20. Los géneros textiles así tratados, resultan también protegidos contra la aparición del olor sudoral tal como el que ocasionan los microorganismos.
- También en la industria de la celulosa y del papel pueden utilizarse los nuevos compuestos como agentes de conservación, entre otras cosas para impedir la cono-



cida formación de mucílago en las instalaciones empleadas para fabricar el papel.

5. Como otros agentes antiparasitarios que pueden emplearse junto con las materias activas de la fórmula general (I), cabe citar: otros fungicidas, bactericidas y acaricidas, insecticidas y fertilizantes.

10. Según la índole de los aditivos con que se combinan las nuevas materias activas en los agentes de este invento, se obtienen composiciones particularmente aptas para la limpieza, la desinfección o el cuidado del cuerpo.

15. Así, por ejemplo, mediante la combinación de los compuestos de este invento con materias de actividad deter-
soria o tensioactiva, se llega a detergentes y agentes de
limpieza con excelente acción antibacteriana o antimicó-
tica. Los compuestos de la fórmula general (I) pueden,
por ejemplo, incorporarse a jabones, combinarse con ma-
terias deteratorias o tensioactivas exentas de jabón o com-
binarse junto con mezclas de jabones y materias deterato-
rias exentas de jabón.

20. Como ejemplos de compuestos deteratorios exentos de jabón que pueden emplearse en mezcla con las nuevas materias, cabe citar, por ejemplo, los sulfonatos de alquil-
arilo, los sulfatos de alcohol graso, los productos de

16 AGO



= 3 =

316528

- condensación de ácidos grasos y metiltaurina, los productos de condensación de ácidos grasos con sales oxietansulfónicas, los productos de condensación de ácido graso y albúmina, los sulfonatos de alquilo, los productos no ionógenos
5. (por ejemplo, los productos de condensación de alquilfenoles y óxidos de etileno) y los compuestos cationactivos. Los nuevos compuestos pueden emplearse también en detergentes groseros, posiblemente junto con un fosfato condensado, por ejemplo tripolifosfato alcalino al 20 a 50%, pero
10. también en presencia de una materia orgánica liófila polímera que aumente la capacidad del baño de lavado para arrastrar la suciedad, por ejemplo una sal alcalina de carboximetilcelulosa (ácido glicólico de celulosa).

- En tales circunstancias, la actividad antibacteriana o antimicótica de los nuevos compuestos no sólo
15. no experimentan ninguna merma por la adición de agentes de limpieza, por ejemplo de productos anionactivos, cationactivos o no ionógenos, sino que en muchos casos se logra, mediante una combinación de dicho tipo, un sorprendente
20. acrecentamiento de la acción.

Los agentes de limpieza de este invento que contienen los compuestos de la fórmula general (I) pueden utilizarse como depuradores industriales o como agentes de limpieza doméstica, lo mismo que en las industrias



16 AG

= 9 =

316528

alimenticias, por ejemplo granjas lecheras, fábricas de cerveza y mataderos.

- También pueden utilizarse estos compuestos como componentes de preparaciones destinadas a la limpieza o
5. la desinfección en los hospitales y en la práctica médica; así, por ejemplo, para la limpieza de la ropa de los enfermos, las salas y los aparatos. Para ello, los nuevos compuestos pueden combinarse, si es preciso, con otros agentes de desinfección y productos de actividad antiséptica, lo que permite ajustarse en cada caso a los requeri-
10. mientos existentes de limpieza o desinfección. El hecho de que los nuevos compuestos no pierdan su actividad contra los microorganismos aún en presencia de sangre o suero tiene aquí particular importancia.
15. También pueden los nuevos compuestos, si es necesario junto con otras materias bactericidas o fungicidas, agentes protectores de la piel, etc., emplearse para preparaciones destinadas a una limpieza de la piel (por ejemplo, de las manos) con efecto antibacteriano o anti-
20. micótico. Por otra parte, constituyen agentes eficaces contra la aparición de olor corporal desagradable como el que se origina por la actuación de microorganismos. Aquí es también ventajoso el hecho de que no surjan irritaciones de la piel, por lo menos en la piel sana.



= 10 = 316528

Como aditivos de acción microbiciada que pueden hallarse en los agentes de este invento aparte de los compuestos de la fórmula general (I), cabe citar, a título de ejemplo:

5. -- el alcohol 3,4-diclorobencílico, los compuestos amónicos, como por ejemplo el cloruro amónico de diisobutilfenoxietoxietil-dimetilbencilo, el cloruro de cetilpiridinio y el bromuro amónico de cetil-trimetilo, los dioxidifenilmetanos halogenados, el sulfuro detetrametil-tiuramida,
10. el 2,2'-tio-bis-(4,6-diclorofenol), los compuestos orgánicos que contienen el grupo tiotriclorometilo, como los que se describen en las patentes norteamericanas nº 2 553 772, 2 553 770, 2 553 775, 2 553 773, 2 553 774 y 2 553 778; el yoduro de 2-nitro-2-furfurilo (véase la patente austriaca nº 210 411), las salicilanilidas, las diclorosalicilanilidas, las dibromosalicilanilidas, las tribromosalicilanilidas, el ácido diclorocianúrico, las tetraclorosalicinalinidas, los sulfuros de tiurano alifáticos y el hexaclorofeno (2,2'-dihidroxí-3,5,6-3',5',6'-hexaclorodifenil-
15. metano).
- 20.

- De conformidad con sus múltiples posibilidades de empleo, los agentes de este invento que contienen los compuestos de la fórmula general (I) pueden hallarse en las más diversas formas de aplicación, por ejemplo de jabones en pastillas, semisólidos y líquidos, depastas, polvos,
25. emulsiones, suspensiones, soluciones en disolventes



316528

orgánicos, de sprays, polvos de tocador, granulados, tabletas, lápices, en cápsulas de gelatina y otro material.

La acción de los agentes de este invento contra los parásitos, y en particular contra los microorganismos nocivos,

5. puede incorporarse también a cuerpos moldeados hechos de materiales sintéticos. Cuando se emplean plastificantes, es ventajoso añadir al material sintético el aditivo biocida disuelto o disperso en el plastificante. Es conveniente procurar la distribución más uniforme posible en el material sintético. Los materiales sintéticos con propiedades antigerminales pueden utilizarse para objetos de uso de toda clase en los que se desee actividad profiláctica contra los más diversos gérmenes, como por ejemplo las bacterias de la putrefacción o los hongos cutáneos;
10. así, por ejemplo, en las alfombras, empuñaduras, armaduras de las puertas, artículos de asiento, rejillas de piso en las piscinas, revestimientos de las paredes, etc. Por incorporación a las correspondientes masas para encerar y abrillantar, se obtienen agentes para el cuidado del suelo y del mobiliario dotados de acción desinfectante.
- 15.
- 20.

A causa de su extensa acción, los compuestos de la fórmula general (I) dan buenos resultados contra los insectos nocivos (por ejemplo, moscas y mosquitos), los ácaros (por ejemplo, los arañeros tejedores), los moluscos (por ejemplo, los caracoles) y los nemátodos, así como

25.



316528

contra la vegetación indeseable, y además son aptos como agentes para la desfoliación del algodón.

- Este invento se refiere asimismo a los nuevos compuestos de la fórmula general (I) en que X_1 significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, X_2 significa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, e Y representa el radical $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{matrix}$, donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan un radical que contiene 12 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo.

En los ejemplos que siguen, las temperaturas están indicadas en grados centígrados y los porcentajes significan porcentajes en peso.

15. EJEMPLO 1.

1) N-(n-butil)-2,2-dicloro-cianoacetamida:

- Se mezclan 99 partes en peso de éster metílico de ácido cianoacético con 73 partes en peso de n-butilamina, mientras por medio de refrigeración con hielo se mantiene la temperatura entre 25 y 30°. Se deja la mezcla 12 horas a la temperatura ambiente y luego se destila en vacío el metanol originado. El residuo cristaliza con el enfriamiento y puede emplearse ulteriormente sin más pu-



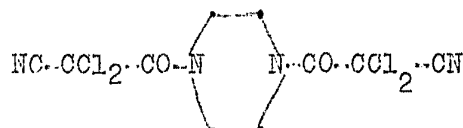
316528

- 7) La N-(isobutil)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de fusión 32-35°, punto de ebullición 99-100°/0,5 Torr.
5. 8) La N-(butilo secundario)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de fusión 31-33°, punto de ebullición 99-100°/0,3 Torr.
- 9) La N-(n-dodecil)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de fusión 30°.
10. 10) La N-(3-metoxi-propil)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de ebullición 123°/0,8 Torr.
- 11) La N-(ciclohexil)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de ebullición 79-81° (hexano).
- 12) La norfolida de ácido 2,2-dicloro-cianoacético, de punto de fusión 60-63°, punto de ebullición 123-124°/0,4 Torr.
15. 13) La piperidida de ácido 2,2-dicloro-cianoacético, de punto de fusión 51-53°, punto de ebullición 109-110°/0,07 Torr.
- 14) La anilida de ácido 2-cloro-cianoacético, de punto de fusión 200-204°.
20. 15) La N,N-(dietyl)-2,2-dicloro-cianoacetamida, de punto de ebullición 90°/0,25 Torr.



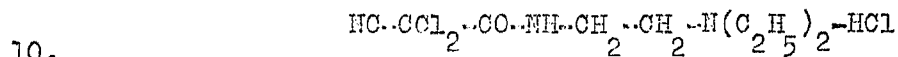
316528

16) el compuesto de la fórmula



5. de punto de fusión 195-197º,

17) el compuesto de la fórmula



10.

de punto de fusión 158-160º,

18) $\text{NC}\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$ de punto de ebullición
67-69º/14

15.

A 140ºC, se introducen en 226 g de éster etílico de ácido cianoacético, durante 3 horas, 300 g de cloro. Se agita la preparación a 140º, durante 3 horas, y luego se la fracciona.

Literatura: E.T. McBEET y col., Journ. Amer. Chem. Soc., 73, 5473 (1951).

20.

19) $\text{NC}\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{COOC}_2\text{H}_4\text{Cl}$ de punto de ebullición 57-58º/
0,01

A 140ºC y con exposición ultravioleta se introducen en 226 g de éster etílico de ácido cianoacético.



316528

cético, durante 20 horas, 500 g de cloro. Se agita la preparación a 140° durante 3 horas y luego se la fracciona.

20) $\text{NC-CBr}_2\text{-CONH}_2$ de punto de fusión 123-126°

5. Se suspenden en 500 cc de ácido acético glacial 64 g de cianoacetamida y 164 g de acetato sódico, anhídrido, y a 80° y agitando, se instilan 500 cc de una solución 10-molar de bromo en ácido acético glacial y se agita a 80° durante 2 horas.

10. Se restringe la solución a la mitad en radio de chorro de agua y se la deslíe en agua helada. Se separa por succión el precipitado y se le recrystaliza en agua con adición de carbón.

21) $\text{NC-CO}_2\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CO}_2\text{Cl}$

15. Se hierven en reflujo durante 10 horas 77 g de 2,2-dicloro-cianoacetamida con 110 g de cloral y 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado en 150 cc de tetracloruro de carbono. Se origina primeramente una solución límpida, de la que, con la ulterior ebullición, se segrega el nuevo compuesto; después del enfriamiento, se separa por succión y se recrystaliza en etanol/agua.

20.

= 17 =

316528



EJEMPLO 2.

Acción antibacteriana en la prueba de dilución

En 10 cc de propilenglicol, se disolvieron 20 mg de cada una de las materias activas nº 1 a 13 que se han descrito en el ejemplo 1 (= 0,2% de sustancia activa).
5. De cada solución se añadieron 0,25 cc a 4,75 cc de caldo de glucosa estéril (= 100 ppm) y luego se diluyó a 1:10 directamente en la probeta.

Después de inocular con Staphylococcus aureus o
10. Escherichia coli, se incubó a 37°C durante 48 horas (bacteriostasis). Al cabo de 24 horas de cultivo, se tomó de la probeta un asa, que se extendió sobre placas de glucosa-agar, y se la incubó igualmente a 37°C durante 24 horas (bactericida). Después de los tiempos citados, se
15. determinaron los siguientes valores límites de concentración.



316528

T A B L A

Compu- sto nº	Staphylococcus aureus		Escherichia coli	
	Estasis	Zidia	Estasis	Zidia
5.				
	1	100	100	100
	2	10	10	10
10.	3	10	10	10
	4	10	10	10
	5	100	100	100
	6	100	100	100
	7	100	100	100
15.	8	10	100	100
	9	100	100	100
	10	100	100	100
	11	100	100	100
	12	100	100	100
20.	13	100	100	100

Las materias activas nº 14 a 21 mostraron accio-
nes igualmente buenas.



46

= 19 =

316528

Acción antimicrobica en la prueba de dilución

En probetas con solución estéril de levadura de cerveza (al 10%) se añadieron soluciones de las materias activas nº 1 a 13 descritas en el ejemplo 1, en propilenglicol, en concentraciones descendentes. Después de inocular con Aspergillus niger o Rhizopus nigricans, se incubó a 25°C durante 72 horas (fungistasis). Se determinaron los siguientes valores límites de concentración:

10.

T A B L A 2

Compuesto nº	<u>Aspergillus niger</u>	<u>Rhizopus nigricans</u>
	Estasis	Estasis
15.		
	1	125
	2	100
	3	100
20.	4	100
	5	250
	6	250
	7	250
	8	1000
	9	500
25.	10	125



= 20 =

316528

5.

11	100	100
12	100	100
13	100	100

10.

Las materias activas nº. 14 a 21 mostraron en la prueba, en las condiciones antes indicadas, acciones igualmente buenas.

Se logró también buena acción contra Candida albicans y contra el hongo de pie.



46 AG

= 21 =

316528

N O T A

Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridades suizas nº 10 730/64 del 17 de Agosto de 1964 y nº del 20 de Julio de 1965, existiendo en ambas unidades de

5. invención:

1. Procedimiento para preparar agentes para combatir los parásitos, caracterizado por contener como materia activa un compuesto de la fórmula general



donde

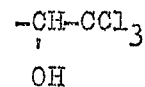
15. X_1 significa un átomo de hidrógeno o de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo,

X_2 significa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, e



316528

- Y representa el radical $-CR$, en que R significa un radical alquílico o cloroalquílico que contiene 10 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo;
5. o bien representa el radical $-N^{R_1}$, en que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un radical alquílico, alcoxi-
alquílico, dialquilaminoalquílico o ciclohexílico,
10. que contiene 10 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical fenílico o el radical de la fórmula



15.

o, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo morfolínico, piperidínico o piperazínico, estando este último substituído por el radical $-CO-CCL_2-CN$,

20.

así como, eventualmente, uno por lo menos de los asitivos siguientes: disolventes, dilutantes, dispersantes, humectantes, adhesivos y asimismo otros agentes antiparasitarios.

25.

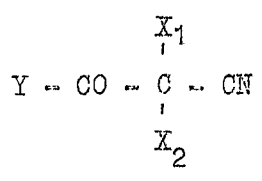
2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por contener los agentes como materia



316528

= 23 =

activa un compuesto de la fórmula general



- 5. en que
 - X₁ significa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo,
- 10. X₂ significa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro o de bromo, e
- 15. Y representa el radical $\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$, en que R₁ y R₂ son iguales o diferentes y significan un radical que contiene 12 átomos de carbono a lo sumo y de preferencia 4 átomos de carbono a lo sumo, o un radical alquílico, alcoxilalquílico, dialkilaminoalquílico o ciclohexílico, o un radical fenílico o el radical de la fórmula $\begin{array}{c} -CH-CCl_3 \\ | \\ OH \end{array}$ o, junto con
- 20. el átomo de nitrógeno, forman un anillo morfolínico, piperidínico o piperazínico, estando este últi-

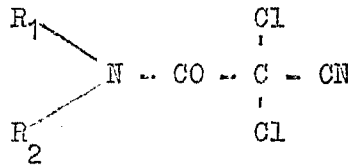


316528

no substituido por el radical --CO-CCL₂-CN.

3. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por contener los agentes como materia activa un compuesto de la fórmula general

5.



10.

en que

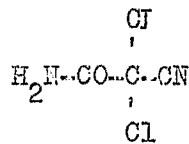
R₁ significa un átomo de hidrógeno, y

R₂ significa un radical alifático inferior o un átomo de hidrógeno.

15.

4. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por contener los agentes como materia activa un compuesto de la fórmula

20.

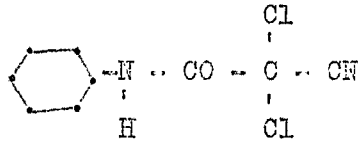




= 25 =

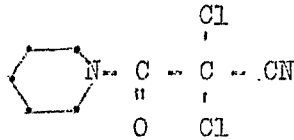
316528

5.



o bien

10.



5. Procedimiento para preparar agentes para combatir los parásitos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de 25 hojas, foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 16 de Agosto de 1965

20.

p.a.

JAIME ISERN
 B. P.
