

21071

CASE 5601/E



1965

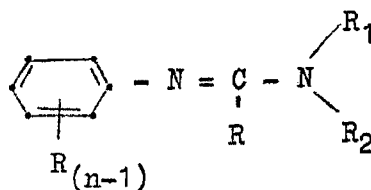
C E R T I F I C A D O
D E
A D I C I Ó N

por "MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 285 806" por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AGENTES
ANTIPARASITARIOS", a favor de la firma suiza CIBA
SOCIETE ANONYME, domiciliada en BASILEA (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente principal (solicitud nº 285 806)
se han descrito agentes antiparasitarios que contienen
como materia activa un compuesto, por lo menos, de la
fórmula



= 2 = 321071



donde

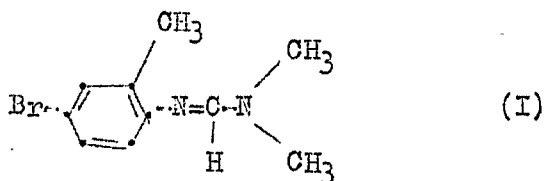
5. R significa un átomo de halógeno, un radical al-
kilo, alcoxi o halogenalkilo inferior, un ra-
dical fenoxi (eventualmente substituído, a lo me-
nos, por un átomo de halógeno o un radical alki-
lo, alcoxi o halogenalkilo inferior) o el grupo
-CF₃, -NO₂, -CN o -SCN,

n representa un número entero por valor de 1 a 4,

10. R₁ representa un radical alkilo con 1 a 3 átomos
de carbono, y

R₂ y R₃ pueden ser iguales o diferentes, significan hi-
drógeno o un grupo alkilo inferior y ambos, jun-
tos con el átomo de nitrógeno, pueden ser también
componentes de un anillo heterocíclico.

15. El invento que ahora se expone atañe a una ami-
dina de la fórmula



20. así como al procedimiento para su síntesis y a agentes con-
tra los organismos nocivos del reino vegetal y del reino a-

321071



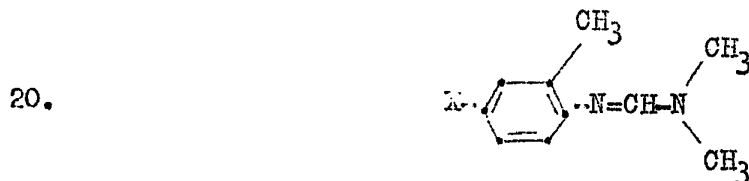
= 3 =

nimal que contienen, como materia activa, por lo menos la amidina de la fórmula I. Se ha descubierto ahora que la amidina definida por la fórmula I tiene acción energética, en particular contra los ácaros.

5. En la solicitud alemana nº 1.172.081 se han descrito N-fenil-formamidinas que contienen metilo en posición orto del núcleo fenílico y cloro en posición para. Estas amidinas presentan acción acaricida.

10. La nueva amidina de este invento no sólo posee extraordinaria acción acaricida, sino que, sorprendentemente, se distingue también por buena acción fungicida. Así, por ejemplo, en la misma concentración el compuesto p-cloro no manifiesta ninguna acción contra el Erysiphe, mientras el compuesto p-bromo manifiesta una acción exterminativa del 90%.

15. El procedimiento para la síntesis de la amidina de la fórmula I de que aquí se trata se caracteriza por formarse, según los procedimientos usuales para la formación de formamidinas, una amidina de la fórmula



donde X significa bromo o hidrógeno,

321071



= 4 =

y por tratarse la amidina obtenida, en el segundo caso, con agentes bromantes.

- Conforme al procedimiento puede por lo tanto actuarse calentando con dimetilformamida un isocianato correspondientemente substituído; el curso de la reacción puede seguirse bien por el desprendimiento de CO_2 . Como es lógico, conducen igualmente a este objeto otros métodos, por ejemplo la reacción con toluidinas correspondientemente substituídas de los productos de reacción de dimetilformamida con fosgeno, cloruro de tionilo o cloruros de fósforo.
- 5.
- 10.

- Conforme al procedimiento puede, sin embargo, actuarse también transformando primeramente o-toluidina en N-(o-metilfenil)-N',N'-dimetil-formamidina y rebromando luego ésta en la posición para. Esta rebromación puede efectuarse sencillamente, por ejemplo, haciendo que la amidina obtenida reaccione con bromo en un disolvente, por ejemplo en ácido acético glacial u otro disolvente orgánico, como la piridina, el dioxano, el tetracloruro de carbono, etc.
- 15.

- Asimismo pueden emplearse como agentes bromantes los aductos, por ejemplo, de bromo a piridina o dioxano.
- 20.

Sorprendentemente se ha demostrado que la bromación prefiere, de modo prácticamente exclusivo, la posición para. Este curso uniforme de la bromación era imprevisible.

321071

= 5 =



- Los agentes de este invento no sólo son aptos como acaricidas, sino que, empleados en una concentración que no deje surgir fenómenos fitotóxicos, manifiestan también extraordinaria acción contra los microorganismos nocivos, por ejemplo contra los hongos, como la *Alternaria solani*, la *Phytophthora infestans* y la *Septoria apii*, entre otros, que tienen gran importancia como causantes de enfermedades en los vegetales.
- 5.
- Para preparar soluciones directamente aspersibles de los compuestos de la fórmula general (I) entran en cuenta, por ejemplo, las fracciones de aceite mineral de gama de ebullición alta a mediana, como el aceite para Diesel o el queroseno, los aceites de alquitrán de hulla y los aceites de origen vegetal o animal, lo mismo que los hidrocarburos, como las naftalinas alquiladas y la tetrahidronaftalina, eventualmente con empleo de mezclas xilénicas, ciclohexanoles y cetonas; y asimismo hidrocarburos clorados, como el tetracloroetano o el tri- y el tetra-cloroetano, tricloroetileno o tri- y tetra-clorobencenos.
- 10.
- 15.
20. Las formas de aplicación acuosas se preparan muy convenientemente a base de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables para aspersiones, mediante adición de agua. En concepto de agentes emulgentes o dispersantes entran en consideración los productos no ionógenos: por
25. ejemplo, los productos de condensación de alcoholes, aminas

321071

= 6 =



- o ácidos carboxílicos alifáticos, con un radical hidrocarburo de cadena larga de unos 10 a 20 átomos de carbono, y óxido de etileno, como el producto de condensación de alcohol octadecílico y 25 a 30 moles de óxido de etileno, o el
5. de oleilamina técnica y 15 moles de óxido de etileno, o el de dodecilmercaptano y 12 moles de óxido de etileno. Entre los emulgentes anionactivos a que puede recurrirse cabe citar la sal sódica del éster de alcohol dodecílico y ácido sulfúrico, la sal sódica del ácido dodecibencensulfónico,
10. la sal potásica o trietanolamínica del ácido oleico o del ácido abietínico, o de mezclas de estos ácidos, o la sal sódica de un ácido petroleosulfónico. En concepto de dispersantes caionactivos entran en cuenta los compuestos amónicos cuaternarios, como el bromuro de cetilpiridinio o el
15. cloruro de dioxietilbencildodecilamonio.

- Para la preparación de agentes de espolvoreo y esparcimiento entran en consideración, en calidad de materias de vehículo sólidas, el talco, el caolín, la bentonita, el carbonato cálcico y el fosfato cálcico; pero también puede
20. recurrirse al carbón, el aserrín de corcho, el aserrín de madera y otros materiales de origen vegetal. Muy conveniente es también la composición de los preparados en forma granulada. Las diversas formas de empleo pueden completarse de la manera ordinaria por adición de materias que mejoren la distribución, la adherencia, la resistencia a la lluvia o el poder de
- 25.

321071



= 7 =

penetración; como materias de esta índole cabe mencionar: los ácidos grasos, las resinas, la cola, la caseína o los alginatos.

- Los agentes de este invento pueden emplearse
5. por sí solos o junto con antiparasitarios usuales, en especial insecticidas, acaricidas, nematocidas, bactericidas u otros fungicidas y herbicidas.

- Según el invento aquí expuesto, la amidina de
10. la fórmula I puede emplearse también en forma gaseosa, particularmente para combatir las mías y sus huevos.

- La amidina puede también combinarse, por ejemplo, con fosfato de dimetil-dicloro-vinilo u otro éster apropiado de ácido fosfórico, para lograr asimismo buena acción contra los insectos, por ejemplo contra los pulgones. Esta clase de
15. aplicación tiene gran importancia práctica sobre todo en los trabajos en los invernaderos.

321071

2



= 8 =

EJEMPLO 1.

N-4-bromo-2-metilfenil-N',N'-dimetil-formamida

- a)
5. A 20°C, refrigerando y con exclusión de la humedad, se tratan con 130 g de cloruro de tionilo 80 g de dimetilformamida. Terminada la adición, se agregan 100 cc de benceno y se agita la mezcla a 40°C durante dos horas. A continuación se instila, en el curso de 30 minutos, una solución de 107 g de o-toluidina en 200 cc de benceno y se calienta la mezcla reaccional en reflujo durante 4 horas. Después del enfriamiento, se alcaliniza con lejía 10-n de sosa cáustica y se separa la capa orgánica. Por destilación fraccionada se obtienen de ella 137 g de N-(o-metil-fenil)-N,N'-dimetil-formamida, de punto de ebullición 131-132°C/13 mm.
10. 52 g de este compuesto se disuelven en 150 cc de ácido acético glacial. Se calienta a 80°C y se instila en 1 1/2 horas una solución de 51,3 g de bromo en 50 cc de ácido acético glacial. Luego se aparta el baño calefactor y al cabo de dos horas se evapora el disolvente en vacío. Se alcaliniza el residuo con lejía 10-n de sosa cáustica y se recoge en cloruro de metileno el aceite segregado.
15. 20.

Por destilación fraccionada se obtienen de él 49 g de producto de punto de ebullición 95-97°C/0,04 mm.

- b)
- A 0-5°C y con exclusión de la humedad, se tratan en 500 cc de tolueno 30 g de dimetilformamida con 109 g de

321071



= 9 =

- fosgeno. Se origina una papilla cristalina blanca, a la que se agrega, en el curso de 30 minutos, una solución de 186 g de 4-bromo-2-metilanilina en 300 cc de tolueno. A continuación se calienta en reflujo la mezcla reaccional durante 4
5. a 6 horas. Después del enfriamiento, se alcaliniza por adición de lejía de sosa cáustica al 30%, se recoge la capa orgánica que se va formando y se la fracciona en vacío. Se obtiene así el producto con excelente rendimiento.
10. c) Se disuelven en 500 cc de piridina 40,5 g de N-(o-metil-fenil)-N',N'-dimetil-formamidina y se trata la solución, a temperatura de -10° a 5°, agitando y en el curso de una hora, con 40 g de bromo. Se origina una papilla cristalina tenue, la cual se espesa después de una hora en vacío. Se agita el residuo con 200 cc de agua helada y 200 cc de
15. benceno, se alcaliniza con lejía de sosa cáustica al 30% y se separa la capa orgánica. Se seca ésta con sulfato sódico, se filtra y se evapora. Destilando el residuo en una columna, se obtienen 48,3 g de producto de punto de ebullición 105°/0,09 mm de Hg.
20. d) 40,5 g de N-(o-metil-fenil)-N',N'-dimetil-formamidina se agitan en 500 cc de tetracloruro de carbono con 44,5 g de N-bromosuccinimida, en condiciones de exclusión del agua. Al principio la mezcla se calienta espontáneamente; al cabo de una hora se la calienta en reflujo mediante



calentamiento externo. Transcurridas cuatro horas, se deja enfriar, se filtra para separar la succinimida originada, se evapora el filtrado y se destila el residuo en vacio en una columna. Se obtienen 57,1 g de producto bromado, de punto de ebullición 103 $^{\circ}$ / 0,08 mm de Hg.

5.

e) Se disuelven en 300 cc de dioxano 40,5 g de N-(o-metil-fenil)-N',N'-dimetil-formamidina y se trata la solución, a temperatura de 5 a 10 $^{\circ}$, durante una hora y agitando, con una suspensión de aducto de dioxano/bromo obtenida por mezcla, con refrigeración, de 40 g de bromo y 200 cc de dioxano. Se origina una papilla cristalina, que al cabo de cuatro horas en vacio se vuelve espesa. El residuo se trata del mismo modo que se ha descrito ya en 1).

10.

EJEMPLO 2.

15.

Se mezclan 20 g de la formamidina preparada según el ejemplo 1 con 20 g de un emulgente soluble en xileno (puede emplearse, por ejemplo, Toximul Q) y se ajusta la mezcla a un volumen de 100 cc por medio de xileno. Se obtiene así un concentrado de emulsión al 20%, diluible en

20.

agua como se quiera.

321071



= 11 =

EJEMPLO 3.

- Para comprobar la acción acaricida de la formulación hecha según el ejemplo 2, unas plantas de haba (*Phaseolus vulgaris*) en el segundo estadio de foliación se cubren, 12 horas antes de la prueba, con trozos de hoja infestados. Al cabo de doce horas todos los estadios móviles del ácaro hilador rojo (*Tetranychus telarius*) se han trasladado y las hembras adultas han puesto huevos. Las plantas así infestadas se mojan luego concienzudamente con un chorrillo fino de la solución xilénica emulsionada del ejemplo 2 (concentración de materia activa: 0,08%). El examen de la acción se verifica al cabo de 2 y de 7 días y da el resultado siguiente, en porcentaje de exterminio:

15.

	Huevos	Larvas	Adultos
Al cabo de 2 días	-	100	100
Al cabo de 7 días	90-100	100	100

20.

Con el compuesto del ejemplo 1 se manifiesta una intensa acción por ingestión sobre los insectos.

321071

22



= 12 =

Las crisomelas (*Gastroidia viridula*) quedaron exterminadas hasta el 60% al cabo de 5 días.



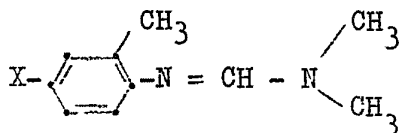
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza Nº 16636/64 del 23 de diciembre de 1.964.

5.

1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 285.806; por "procedimiento para preparar agentes anti-parasitarios", que se caracterizan por sintetizarse, según los procedimientos usuales para la formación de las formamidinas, una amidina de la fórmula

10.



15. donde X significa bromo o hidrógeno, y, en el segundo caso, por tratarse con agentes bromantes la amidina obtenida.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal
20. Nº 285.806, por "procedimiento para preparar agentes anti-parasitarios.

321071



Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 22 de diciembre de 1965.

p. a. JAIME ISERN
D. P.