

322559



PATENTE DE INVENCION

Le A 9246-Sp.

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de una composición
repelente a los insectos y ácaros"

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

La presente invención se refiere a la
obtención de nortriciclil-3-amidas como medio repele-
dor de insectos y ácaros.

Ya es conocido que el ftalato dimetíli-
co, la caprilamida difenólica y especialmente la

5.

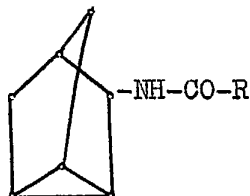
322559



-2-

5. m-toluilamida N,N-dietílica se pueden emplear como repeladores contra los insectos. Estos compuestos han logrado ya en la práctica una considerable importancia. Poseen un efecto repelidor que se mantiene durante varias horas.

Se ha descubierto ahora que las nortriciclil-3-amidas de fórmula



10. en la cual R significa hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, arilo, en caso dado sustituido, y un resto heterocíclico ligado a través de un enlace carbono-carbono, en caso dado sustituido, ó $\begin{matrix} R' \\ -N \\ R'' \end{matrix}$, R' y R'' individualmente significan hidrógeno, un resto hidrocarburo, en caso dado sustituido, o arilo, en caso dado sustituido y R' y R'' unidos con el átomo de nitrógeno un resto heterocíclico, en caso dado sustituido, muestran fuertes propiedades repelidoras de insectos y ácaros.

20. Es de considerar como extraordinariamente sorprendente que los materiales activos a emplear de acuerdo con la presente invención tengan un efecto repelidor sobre los insectos y los ácaros con-



siderablemente superior que los repeledores de insectos conocidos por el actual estado de la técnica. Los materiales activos según la presente invención representan por lo tanto un valioso enriquecimiento de la técnica.

5.

Los materiales a emplear según la presente invención están claramente caracterizados por la fórmula de arriba. En esta fórmula significa R preferentemente hidrógeno, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, alqueno con 2 hasta 6 átomos de carbono, alquino con 2 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 5 hasta 6 átomos de carbono, fenilo, naftilo y restos heterocíclicos con anillos de 5 hasta 6 miembros, que en caso dado contienen oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Estos restos pueden estar sustituidos, preferentemente por fenilo, alquilo con 1 hasta 4 átomos de carbono, halógeno, tal como cloro y bromo, nitro-, amino-, alcoxi con 1 hasta 4 átomos de carbono e hidroxilo.

10.

15.

20.

R' y R'' significan preferentemente hidrógeno, alquilo con 1 hasta 18 átomos de carbono, alqueno con 2 hasta 6 átomos de carbono, alquino con 2 hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con 5 hasta 6 átomos de carbono, fenilo-, naftilo y nortricíclico. Estos restos pueden estar sustituidos en igual forma a como arriba se ha indicado para R.

25.

30.

R' y R'' junto con el átomo de nitrógeno significan preferentemente restos heterocíclicos con anillos de 5 hasta 6 miembros, que en caso dado pueden contener además nitrógeno, oxígeno y/o azufre. Es-

322559



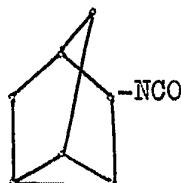
-4-

tos restos heterocíclicos pueden estar sustituidos en igual forma a como arriba se ha indicado para R.

Los materiales según la presente invención de fórmula I son nuevos.

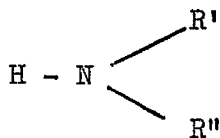
5. Si en los materiales activos se trata de úreas, entonces su obtención se realiza mediante reacción de nortriciclil-isocianato con aminas o ésteres del ácido nortriciclil-carbamínico con aminas o de nortriciclil-amina con isocianatos o de nortriciclilamina con cloruros del ácido carbamínico.
- 10.

En forma especialmente favorable se obtienen las úreas si según el procedimiento mencionado en primer lugar el nortriciclil-isocianato de fórmula



(II)

se hace reaccionar con aminas de fórmula



(III)

15. en la cual R' y R'' tienen el significado arriba indicado.

El nortriciclil-isocianato se obtiene del conocido N-nortriciclil-carbamidato etílico

322559 -3 FEB 1960



-5-

(DAS 1 181 210) mediante reacción con diisocianato difenilmetano y poliisocianato-polifenilmetílico.

Las aminas necesarias son conocidas.

Como ejemplos sean mencionadas: amoniaco, metilamina, dimetilamina, metil-etilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobutilamina, butilo terciario-amina, di-n-butilamina, metil-butilamina, ciclohexilamina, ciclo-pentilamina, piperidina, anilina, metilanilina, p-y o-cloroanilina, dietilamina, dialilamina, naftilamina, dietanolamina, di-n-propilamina, diisobutilamina, morfolina, piperidina, 2-amino-piridina,

5.

10.

La reacción del isocianato con las aminas se puede efectuar bajo ausencia o en presencia de diluyentes, tales como agua, alcoholes, ésteres, cetonas e hidrocarburos aromáticos.

15.

Para acelerar el transcurso de la reacción se pueden agregar aminas terciarias, tales como trimetilamina.

20.

Las temperaturas de reacción se pueden variar entre amplios límites. Por lo general se trabaja entre 0 y 150°C.

La reacción se efectúa, por ej. en cantidades equimolares o bajo empleo de un exceso de la amina técnicamente más fácilmente accesible.

25.

Si en los materiales activos según la presente invención se trata de simples carboxilamidas, entonces estas se obtienen convenientemente mediante reacción de la nortriciclicil-amina con ácidos carboxílicos, ésteres del ácido carboxílico o halogenuros

30.

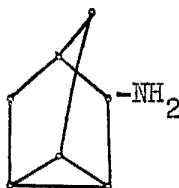
del ácido carboxílico.

322559



-6-

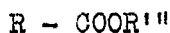
En forma especialmente sencilla se obtienen las carboxilamidas si la nortricyclilamina de fórmula



(IV)

se hace reaccionar con ésteres del ácido carboxílico de fórmula

5.



(V)

en la cual R'' significa un alquilo inferior o fenilo.

La nortricyclil-amina se obtiene en forma sencilla mediante saponificación del nortricyclil-carbamidato etílico con hidróxido potásico (véase DAS 1 181 210).

10.

Los ésteres del ácido carboxílico necesarios son conocidos. Como ejemplos sean mencionados: los formiatos, acetatos, cloroacetatos, propionatos, butiratos y benzoatos metílicos, etílicos y fenílicos.

15.

La reacción entre la amina y los ésteres del ácido carboxílico se puede efectuar en presencia o bajo ausencia de diluyentes, tales como hidrocarburos de punto de ebullición más elevado, triclorobenceno y difenil éter.



Para acelerar la reacción se pueden agregar catalizadores básicos, tales como carbonato sódico y potásico.

5. Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Por lo general se trabaja entre 80 y 280°, preferentemente entre 150 y 250°C.

10. La reacción y la elaboración se realizan en la forma usual. Así se pueden reaccionar cantidades equimolares de los componentes de la reacción o también emplear un exceso del éster.

15. Los materiales de la presente invención muestran con reducida toxicidad para los animales de sangre caliente un fuerte efecto repeledor contra los artrópodos. El efecto se mantiene largo tiempo. Por lo tanto se pueden emplear con buen éxito para la defensa contra los insectos dañinos chupadores y mordedores y los ácaros.

20. Entre los insectos chupadores se encuentran principalmente los mosquitos, tales como los de las familias Aedes, Culex y Anopheles, los mosquitos de mariposas, tales como los Phlebotomas, los ciliécidos, los mosquitos de la familia Simulium, las moscas Stomoxys calcitrans, la mosca tse-tse (Familia Glossina); los tábanos, tales como Tabanus-m Haematopota y familia Chrysops, la mosca común (Musca doméstica), la mosca pequeña (Fannia canicularis); las moscas tales como la Sarcophaga carnaria; las moscas provocadoras de la miasis, tales como Lucilia cuprina, Chrysomya chloropyga, Hypoderma bovis, Hypoderma lineata, Dermatobia hominis, Oestrus ovis, Gasterophilus intestinalis,
- 25.
- 30.

322559



-8-

5. Cochliomyia hominivorax; las chinches, tales como Cimex lectularius, Rhodnius prolixus, Triatoma infestans; los piojos, tales como Pediculus humanus, Haematopinus suis y Damalinia ovis; el Melophagus ovinus (mosca del cordero); las pulgas tales como Pulex irritans, Ctenocephalus canis y Dermatophilus penetrans.

10. Entre los insectos mordedores se encuentran principalmente las cucarachas, tales como Blattella germanica, Blatta orientalis, los escarabajos, tales como Sitophilus granarius, Hylotrupes bajulus, Anobium punctatum, Anobium paniceum, Dermestes lardarius, Tenebrio molitor y las termitas, tal como Reticulitermes y las hormigas, tal como Lasius niger.

15. Entre los ácaros se encuentran las garrapatas, tal como Ornithodoros moubata, Boophilus microphus y Amblyomma hebraeum y los ácaros propiamente dicho tal como Dermanyssus gallinae, Sarcoptes scabiei.

20. Los materiales activos de la presente invención se pueden emplear en forma sin diluir o diluidos. Como formulaciones son adecuadas las soluciones, emulsiones, suspensiones, los polvos, pastas, cremas, aceites, lacas y aerosoles. Estas se preparan en la forma usual por ej. alargando los materiales activos con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando medios de emulsión y/o de dispersión, pudiéndose por ej. en el caso de utilizar agua como diluyente, emplear en caso dado disolventes orgánicos como auxiliares para la solución (véase Agricultural
- 25.
- 30.



- Chemicals, Marzo 1960, págs. 35 - 38). Como materiales auxiliares entran esencialmente en consideración: Los disolventes, tales como los aromáticos (por ej. xilol, benceno), los aromáticos clorados (por ej. clorobencenos), las parafinas (por ej. las fracciones del petróleo crudo), los alcoholes (por ej. etanol, isopropanol), las grasas animales y vegetales (por ej. lanolina, aceite de oliva, aceite de nuez), las aminas y los derivados amínicos (por ej. etanolamina, dimetilformamida) y agua; materiales vehículo, tales como las harinas de rocas naturales (por ej. ácido silícico altamente disperso, silicatos), medios de emulsión, tales como emulsionadores no-ionógenos y aniónicos (por ej. éster polioxietilénico del ácido graso, éter polioxietilénico del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y arílicos) y medios de dispersión, tales como lignina y metil celulosa.
- 5.4
- 10.
- 151.

- Los materiales activos según la presente invención se pueden presentar en las formulaciones mezclados entre sí o también en mezcla con otros materiales activos conocidos.
- 20.

Las formulaciones contienen por lo general entre 0,1 y 95% en peso de material activo, preferentemente entre 0,5 y 90.

- 25.
- Para la protección contra los insectos chupadores de sangre o los ácaros se aplican los materiales activos según la presente invención o bien sobre la piel humana o animal o bien las prendas de vestir u otros objetos se impregnan con ellos. Para
- 30.
- la defensa contra los insectos perjudiciales a los

322559 -3



-10-

alimentos o materiales se tratan los materiales a proteger directamente con ellos o los medios se aplican alrededor de los materiales a proteger formando así zonas de bloqueo contra la penetración de dichos insectos.

5.

Los materiales activos se pueden emplear como tales, en forma de sus composiciones o en las formas de aplicación preparadas de ellos. La aplicación se efectúa en la forma usual mediante aplicación, rociado, aspersión, riego o espolvoreado.

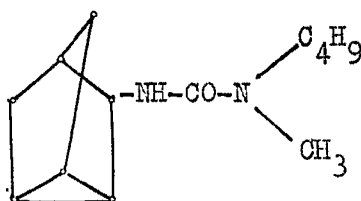
10.

Las concentraciones de material activo pueden variar entre un amplio margen. Por lo general, se emplean concentraciones de material activo de 1 - 80%, preferentemente 5 - 50%.

15.

A continuación se describe con más detalle la obtención de algunos materiales activos a emplear de acuerdo con la presente invención:

A)



20.

A una solución de 22 partes en peso de metil-butilamina en 150 cc de benceno anhidro se go-tean a temperatura ambiente 34 partes en peso de nortriciclil-3-isocianato. Se deja reaccionar durante 3 horas a 50° y se retira el disolvente. Quedan como residuo 51 partes en peso de un producto de



reacción viscoso que según el espectro infrarrojo y el análisis elemental tiene la estructura arriba indicada.

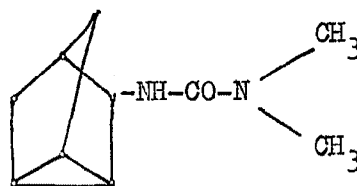
Calculado : C 70,3% H 9,91% N 12,6%

5. Encontrado: C 70,13% H 9,76% N 12,6%

El isocianato empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

10. Una mezcla de 105 partes en peso de N-nortriciclicil-carbamidato etílico, 150 partes en peso de difenilmetano-4,4'-diisocianato y 30 partes en peso de polifenilmetil-polisocianato, tal y como se obtiene por condensación de anilina-formaldehído y ulterior fosgenización, se calienta agitando mecánicamente durante varias horas bajo presión reducida a 220°; destila así un líquido incoloro. El destilado se destila fraccionadamente para su limpieza. Se obtienen 59 partes en peso de nortriciclicil-isocianato con un punto de ebullición de 75 - 76°/18.

20. B)



20 partes en peso de nortriciclicil-3-isocianato se hacen reaccionar con dimetilamina en exceso a temperatura ambiente. Se obtiene en cantidad prácticamente cuantitativa la N-(nortriciclicil-3)-

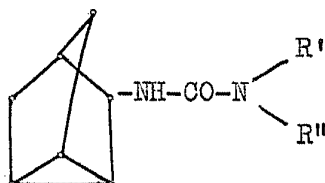
322559


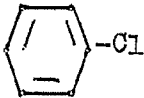
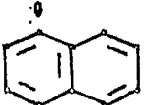


-12-

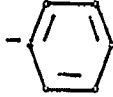
N',N'-dimetilúrea del punto de fusión 136°.

En forma análoga se pueden obtener los otros compuestos mencionados en la tabla:

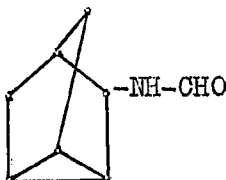


Nr.	R'	R''	P.F. (°C)
1	H	H	148°
2	CH ₃	CH ₃	136°
3	H		269°
4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	78°
5	H	C ₄ H ₉ -n	156°
6	H	C ₄ H ₉ -i	208°
7	H	C ₄ H ₉ -terc.	268°
8	CH ₃	C ₄ H ₉ -n	viscoso
9	C ₃ H ₇ -n	C ₃ H ₇ -n	103°
10	C ₄ H ₉ -n	C ₄ H ₉ -n	68°
11	C ₄ H ₉ -i	C ₄ H ₉ -i	126°
12	CH ₃	C ₆ H ₅	80°
13	CH ₃		230°
14	C ₂ H ₅		116°



Nr.	R'	R''	P.F. (°C)
15	C_2H_5	 Cl	80°
16	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH_2-CH=CH_2$	45°
17	$-CH_2-CH_2-OH$	$-CH_2-CH_2-OH$	viscoso
18		$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$	174°
19		$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$	174°
20	H	$-CH_2-CH_2-OH$	viscoso
21	H	$-CH_2-CH=CH_2$	133°
22		$-CH_2-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$	93°
23	CH_3	$-C_{18}H_{37}$	60°

c)



109 partes en peso de 3-aminonortricicleno y 240 partes en peso de formiato metílico se calientan durante 6 horas en el autoclave a 110°. El producto de reacción se destila a continuación. Se obtienen 106 partes en peso de 3-formilamino-nortricicleno de punto de ebullición 159-161°/15.

El 3-aminonortricicleno se puede obtener de la manera siguiente:

322559



-14-

- 181 partes en peso de nortriciclil-carbamidato etílico y 125 partes en peso de hidróxido potásico se disuelven en 500 partes en peso de alcohol al 50% y en el autoclave se calienta durante
5. 6 horas a 150°. La mezcla de reacción obtenida se compone de dos capas. Se separa la capa superior y la mayor parte del alcohol contenido en ella se destila. El residuo líquido se reúne con la capa inferior y se agita varias veces con benceno. Las soluciones ben-
10. cénicas se reúnen y se secan, se retira el disolvente y el residuo que queda se destila. Se obtienen 62 partes en peso de la nortriciclilamina de punto de ebullición 51-56°/14.

EJEMPLO 1 -

15. Ensayo repeledor/ mosquitos.
Animales de ensayo: Aedes aegypti
Disolvente: alcohol

- Para la obtención de un preparado de material activo adecuado se mezclan 5 partes en peso
20. de material activo con 100 partes en volumen de disolvente.

- A ratas de India se le afeiten los pe-
los en una superficie del lomo de 50 cm². Sobre esta superficie afeitada se reparten homogéneamente 0,4 cm³
25. de preparado de material activo. Después se introducen los animales de ensayo en jaulas estrechas de alambre de mallas finas que dejan libre la superficie del lomo afeitada. En estas jaulas de alambre se colocan las ratas de Indias durante 10 minutos en jaulas más
30. grandes en las que vuelan libremente varios miles de

322559



-15-

mosquitos ávidos de picar. Se observa si los mosquitos pican a las ratas de India en el lugar tratado. La introducción de las jaulas con las ratas de India se repite cada hora.

5. El efecto repeledor se considera como terminado cuando la rata de India durante el tiempo de observación es picado por más de un mosquito.

Los materiales activos, los animales de ensayo y la duración del efecto repeledor se desprenden de la tabla a continuación:

10.

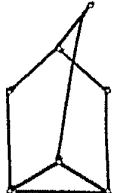



322559

-16-

T a b l a

Ensayo repeledor / Mosquitos



Materiales activos	Animal de ensayo	Duración del efecto repelente en horas
Dimetilftalato (Conocido)	Aedes aegypti	8
m-toluilato N,N-dietílico (conocido)	Aedes aegypti	14
Caprilamida dietílica (conocida)	Aedes aegypti	9
 $\text{-NH-CO-N(C}_2\text{H}_5)_2$	Aedes aegypti	41
 -NH-CHO	Aedes aegypti	17
 $\text{-NH-CO-N(CH}_3\text{)-C}_4\text{H}_9\text{(n)}$	Aedes aegypti	23
 $\text{-NH-CO-N(CH}_2\text{-CH=CH}_2)_2$	Aedes aegypti	32

EJEMPLO 2 -

Ensayo repeledor / moscas

Animales de ensayo: *Stomoxys calcitrans*

Disolvente: alcohol etílico

5. Para la obtención de un preparado de material activo adecuado se mezclan 5 partes en peso de material activo con 100 partes en volumen de disolvente.
10. A ratas de India se le afeitan los pelos en una superficie del lomo de 50 cm². Sobre esta superficie afeitada se reparten homogéneamente 0,4 cm³ de preparado de material activo. Después se introducen los animales de ensayo en jaulas estrechas de alambre de mallas finas que dejan libre la superficie afeitada del lomo.
15. En estas jaulas de alambre se colocan las ratas de India durante 10 minutos en jaulas más grandes en las que vuelan libremente varios cientos de moscas ávidas de picar. Se observa si las moscas pican a las ratas de India en el lugar tratado. La introducción de las jaulas con las ratas de India se repite cada hora.
20. El efecto repeledor se considera como terminado cuando la rata de India durante el tiempo de observación es picado por más de una mosca.
25. Los materiales activos, los animales de ensayo y la duración del efecto repeledor se desprenden de la tabla a continuación:

322559

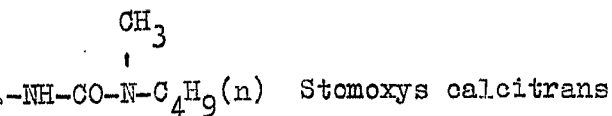


-18-

T a b l a

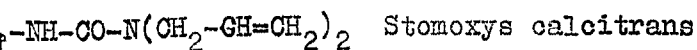
Ensayo repeledor / moscas

Materiales activos	Animal de ensayo	Duración del efecto repeledor en horas
Dimetilftalato (conocido)	Stomoxys calcitrans	2



Stomoxys calcitrans

7



Stomoxys calcitrans

5

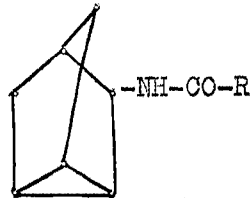
N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº F 45.158 IVb/12 de 5 de febrero de 1.965
- 5.
- 10.
- acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y

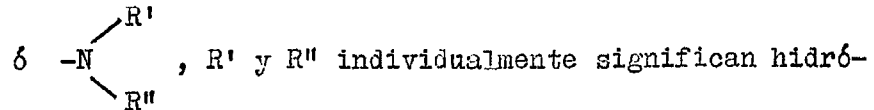


por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UNA COMPOSICION REPELENTE A LOS INSECTOS Y ACAROS"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª - Procedimiento para la obtención de una composición repelente a los insectos y ácaros, caracterizado porque se mezcla íntimamente con materiales vehículo un material activo de fórmula:



10. en la cual R significa hidrógeno, un resto hidrocarburo alifático, en caso dado sustituido, arilo, en caso dado sustituido y un resto heterocíclico ligado a través de un enlace carbono-carbono, y en caso dado sustituido,



15. o arilo en caso dado sustituido y R' y R'' unidos con el átomo de nitrógeno, un resto heterocíclico, en caso dado sustituido.

20. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como materiales auxiliares se utilizan disolventes aromáticos, cloro aromáticos, parafinas, alcoholes, grasas animales y vegetales, aminas y derivados amínicos y el agua.

322559

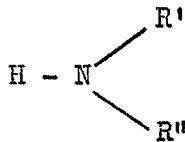


-20-

5. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como materiales vehículo que se mezclan íntimamente con el material activo, se utilizan harinas de roca natural, tales como silicatos altamente dispersados.

10. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el material activo se dispersa, en forma de aerosol, con lignina y metil celulosa.

5ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el material activo, las nortriciclil-3-amidas, se obtienen haciendo reaccionar nortriciclil-isocianato con aminas de fórmula:



15. en la cual R' y R'' tienen el significado indicado en la reivindicación 1ª.

20. 6ª - Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el material activo se obtiene haciendo reaccionar nortriciclil-amina con ésteres del ácido carboxílico de fórmula:



en la cual R tiene el significado indicado en la reivindicación 1ª, y R''' significa un alquilo inferior ó fenilo.

25. 7ª - Procedimiento para la obtención de una composición repelente a los insectos y ácaros,

322559



-21-

tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

3 FEB. 1966

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODET
Firmado E. Hernández Ruiz