

PATENTE DE INVENCION

Le A 9529-Sp.

329335

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de -
medios repelentes de insectos y ácaros".

=.=.=.=.=

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

=.=.=.=.=

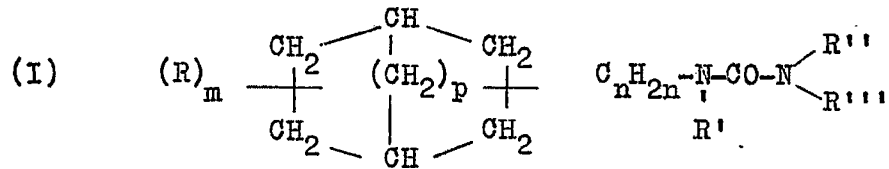
La presente invención se refiere a la apli-
cación de úreas bicíclicamente substituídas amplia-
mente conocidas como sustancias activas repelentes
de insectos y ácaros.

5. Ya es conocido que el dimetilftalato y par-



5. ticularmente la N,N-dietilamida de ácido m-tolúílico pueden ser aplicados como agentes repelentes de insectos. Los compuestos ya adquirieron en la práctica una importancia considerable. Los mismos poseen un efecto repelente que se mantiene durante varias horas.

Ahora bien, se ha encontrado que las úreas bicíclicamente substituídas apliamente conocidas de fórmula general



10. en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno, metilo y cloro, R' un miembro del grupo consistente en hidrógeno y un resto de hidrocarburo alifático, R'' un miembro del grupo consistente en hidrógeno, un resto de hidrocarburo alifático y un resto alcoxi, R''' un resto de hidrocarburo alifático, m un número de 1 a 3, n uno de los números 0, 1 y 2 y p uno de los números 1 y 2; tienen fuertes propiedades repelentes de insectos y ácaros.

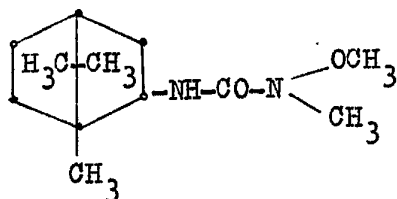
20. Ha de considerarse manifiestamente sorprendente el hecho de que las sustancias activas de acuerdo con el invento tienen un efecto repelente sobre insectos y ácaros considerablemente mayor que los agentes repelentes de insectos, conocidos del estado de la técnica. Por consiguiente, las sustancias activas según el invento constituyen un enriquecimiento valio-



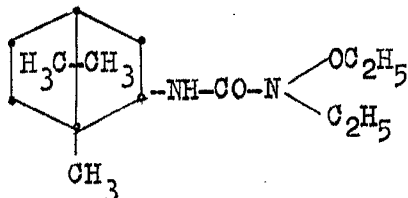
so de la técnica.

- Las substancias a aplicar según la invención están terminantemente caracterizadas por la precitada fórmula (I). En esta fórmula, R' representa preferiblemente un átomo de hidrógeno y un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y R'' un átomo de hidrógeno, un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueniilo y alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono, así como un radical alcoxilo con 1 a 3 átomos de carbono. R''' representa preferiblemente un radical alquilo o alqueniilo con 1 a 4 átomos de carbono, o un radical alquinilo con 2 a 4 átomos de carbono.

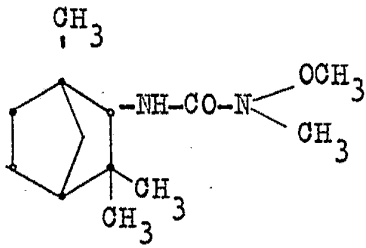
Como ejemplos de úreas eficaces sean mencionadas:



P.e. 0,4 100-102°

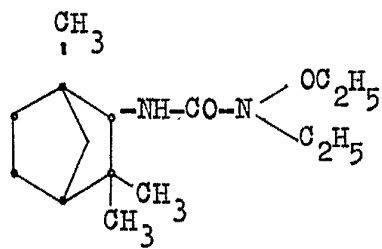


P.e. 0,4 112-114°



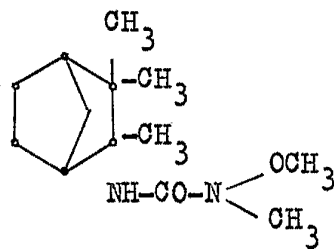
P.e. 0,5

100-102°



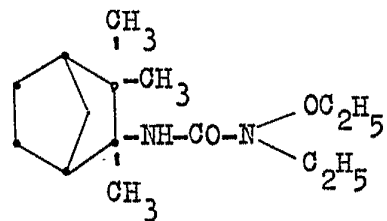
P.e. 0,4

108-110°



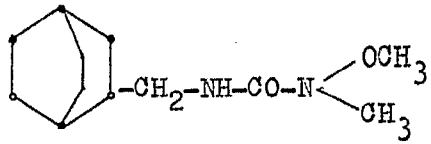
P.e. 0,4

108-112°

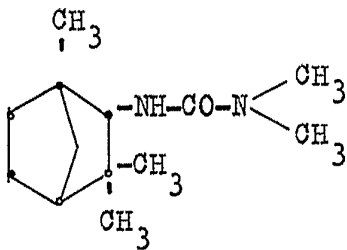


P.e. 0,4

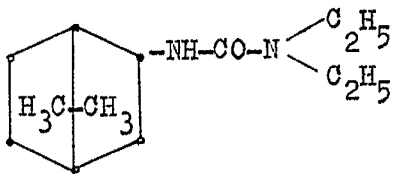
120-122°



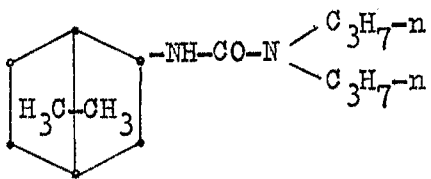
P.f. = 54-55°



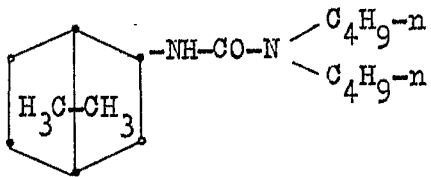
P.f. = 115-117°



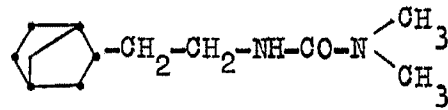
P.f. = 88°



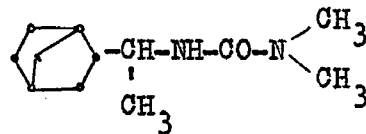
P.f. = 66°



P.f. = 88°



P.f. = 74 - 75°



P.f. = 103-104°

Las sustancias de acuerdo con el invento, representadas por la fórmula (I) son en parte conocidas y pueden ser preparadas según un sinnúmero de procedimientos conocidos (Compárese: Patente alemana Nº 1.081.453).

5.

Así, la preparación de estos compuestos puede ser efectuada de tal manera que

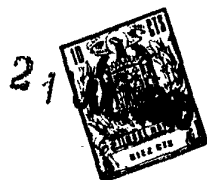
- (1) isocianatos, cloruros de carbamoilo o carbamatos bicíclicamente substituídos se hacen reaccionar con aminas o
- (2) aminas bicíclicamente substituídas se hacen reaccionar con cloruros de carbamoilo o isocianatos.

10.

De las aminas bicíclicamente substituídas apropiadas para la reacción, que pueden ser obtenidas fácilmente, por ejemplo, a partir de aductos de dienos o también en parte a partir de sustancias naturales, sean mencionadas a título de ejemplo las siguientes:

15.

2-biciclo-[2,2,1]-heptilamina, 2-biciclo-[2,2,1]-



heptilmetilamina, 1 y 2-(2-biciclo- $\underline{2}$,2, $\underline{1}$ 7-heptil)-etilamina, fenquilamina, bornilamina, isobornilamina, 2-amino-isocanfano, N-metilbornilamina, (2-metil-biciclo- $\underline{2}$,2, $\underline{1}$ 7-heptil-2)-metilamina. Además, encuentra aplicación como amina bicíclicamente substituída, aquélla obtenida por hidrogenación catalítica del abietonitrilo.

5. Se pueden preparar isocianatos bicíclicamente substituídos a partir de las correspondientes aminas primarias en forma conocida (Patente alemana Nº 1.081.453) por fosgenización o por síntesis de dienos según la Patente alemana Nº 1.156.793.

10. Se preparan carbamatos bicíclicamente substituídos a partir de las correspondientes aminas por reacción con cloroformatos o en casos especiales por adición de carbamatos a olefinas (Patente alemana publicada Nº 1.157.598). Como ejemplos de las aminas sean mencionadas: metilamina, dimetilamina, metil-etilamina, dietilamina, isopropilamina, n-butilamina, isobuilamina, ter-butilamina, di-n-butilamina, metil-butilamina, dialilamina, di-n-propilamina, metilbutilamina, diisobutilamina, N,O-dimetil-hidroxilamina, N,O-dietil-hidroxilamina.

15. Los cloruros de carbamoilo utilizados para la reacción con las aminas bicíclicamente substituídas, se derivan de las citadas aminas simples y pueden ser preparados a partir de éstas, por ejemplo, mediante reacción con fosgeno.

20. La reacción de los isocianatos bicíclicamente substituídos con las aminas puede ser realizada

30.



en ausencia o en presencia de diluyentes, tales como agua, alcoholes, ésteres, cetonas e hidrocarburos aromáticos.

5. Para la aceleración del desarrollo de la reacción pueden agregarse aminas terciarias, tales como trimetilamina.

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

10. Se lleva a cabo la reacción en la forma usual, por ejemplo, en cantidades equimolares o empleándose un exceso de la amina que técnicamente puede obtenerse en forma más sencilla.

15. Si cloruros de carbamoilo se hacen reaccionar con aminas, convenientemente se agregan disolventes, tales como hidrocarburos aromáticos, éteres, cetonas, ésteres y agentes ligadores de ácidos, tales como trietilamina, piridina, carbonato de sodio o hidróxido de sodio. En este modo operativo, las temperaturas de reacción están entre 0° y 100°C.

20. En la reacción entre los carbamatos bicíclicamente substituídos y las aminas, se trabaja preferiblemente en disolventes, tales como alcoholes, éteres o hidrocarburos aromáticos. Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 100° y 250°C, preferiblemente entre 150° y 230°C. Se aplican cantidades equimolares de los componentes de reacción o se utiliza un exceso de la amina que técnicamente puede obtenerse en forma más sencilla. Para la aceleración de la reac-
- 25.
- 30.



ción pueden agregarse catalizadores básicos, tales como carbonato de sodio o carbonato de potasio.

A continuación, se describe más detalladamente la preparación de una de las sustancias activas

5. a aplicar de acuerdo con la invención:
N-isobornil-N', N'-dimetilúrea.
A una solución de 430 g de uretano y de 200 cm³ de BF₃-eterato en 400 cm³ de benzol anhidro, se agrega gota a gota dentro de 8 horas bajo N₂ a 70°C
10. una solución de 544 g de canfeno en 300 cm³ de benzol anhidro. Se deja reaccionar durante otras 20 horas a 70°C, se elabora y se obtienen 356 g (= un 40 %) de N-isobornil-carbamato de etilo con un P.e. = 115-116°C. n_D²⁰ 1,4873.
15. 45 g de N-isobornil-carbamato de etilo se disuelven en 150 ml de dioxano y se hacen reaccionar en un autoclave a 210°C con 50 ml de dimetilamina; el tiempo de reacción es de 6 horas. Subsiguientemente se elimina el disolvente. Se obtienen 42 g de una
20. N-isobornil-N', N'-dimetilúrea en bruto. Este producto en bruto tiene una consistencia viscosa y se cristaliza paulatinamente. Para su purificación se lo cristaliza en éter de petróleo. Se obtienen cristales incoloros que funden a 82-87°C.
25. La N-isobornil-N', N'-dimetilúrea en bruto como tal puede ser aplicada como sustancia activa repelente.
30. Las sustancias activas según el invento, en combinación con una baja toxicidad para animales de sangre caliente, tienen un fuerte efecto repelente

sobre artrópodos. El efecto es de larga duración. Por ello, pueden ser aplicadas con buen éxito para la defensa contra ácaros e insectos nocivos chupadores y mordedores.

5. A los insectos chupadores pertenecen esencialmente los mosquitos, tales como las especies *Aedes*, *Culex* y *Anopheles*; mosquitos lepidópteros, tales como los flebótomos; los mosquitos muy pequeños, tales como las especies *Culicoides*; los mosquitos picadores, tales como las especies *Simullium*; los tábanos, tales como *Stomoxys calcitrans*, las moscas tsetse (especies *Glossina*), los tábanos, tales como las especies *Tabanus*, *Haematopota* y *Chrysops*; la mosca doméstica grande (*Musca domestica*); la mosca doméstica pequeña (15. *Fannia canicularis*); las moscas de carne, tales como *Sarcophaga carnaria*; moscas provocadoras de miiasis, tales como *Lucilia cuprina*, *Chrysomya chloropyga*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineata*, *Dermatobia hominis*, *Oestrus ovis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Cochliomyia*
20. *hominivorax*; chinches, tales como *Cimex lectularium*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*; piojos, tales como *Pediculus humanus*, *Haematopinus suis* y *Damalinia ovis*; moscas Pupipares, tales como *Melophagus ovinus*; pulgas, tales como *Pulex irritans*, *Ctenocephalus canis*,
25. y niguas, tales como *Dermatophilus penetrans*.

- A los insectos mordedores pertenecen esencialmente las cucarachas, tales como la cucaracha alemana (*Blattella germanica*), la cucaracha de cocina (30. *Blatta orientalis*); escarabajos, tales como el gorgojo (*Sitophilus granarius*), la polilla de madera (*Hylotrupes bajulus*), el anobio (*Anobium punctatum*),

21 JUL 1960

el anobio de pan (*Anobium paniceum*), el dermesto (*Der-
mestes lardarius*), el tenebrión (*Tenebrio molitor*) y
hormigas blancas, tales como *Reticulitermes lucifugus*;
hormigas, tales como *Iasius niger*.

5. A los ácaros pertenecen los aradores, tales
como *Ornithodoros moubata*, *Boophilus microphus* y *Am-
blyomma hebraeum*, y ácaros propiamente dichos, tales
como *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes scabiei*.

- Las sustancias activas según el invento
10. pueden ser aplicadas en forma no diluída o en una for-
mulación. Como formulaciones son apropiadas: solucio-
nes, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas, ungüen-
tos, aceites, lacas, líquidos pulverizables. Estas
15. formulaciones son preparadas en forma usual, por ejem-
plo por dilución de las sustancias activas con disol-
ventes y/o sustancias de vehículo, eventualmente con
el empleo de emulsivos y/o agentes dispersantes, pu-
diéndose emplear, por ejemplo, en el caso de utilizar-
se agua como diluyente, eventualmente disolventes or-
20. gánicos como disolventes auxiliares (Compárese: Agri-
cultural Chemicals, Marzo 1960, páginas 35 a 38). Como
sustancias auxiliares entran en consideración esen-
cialmente: disolventes, tales como aromatos (por ejem-
plo xilol, benzol), aromatos clorados (por ejemplo
25. clorobenzoles) parafinas (por ejemplo fracciones de
aceite mineral), alcoholes (por ejemplo etanol, alco-
hol isopropílico), grasas animales y vegetales (por
ejemplo lanolina, aceite de oliva, aceite de nueces),
aminas y sus derivados (por ejemplo etanolamina, di-
30. metilformamida), y agua; sustancias de vehículo, tales



como polvos minerales naturales (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos); emulsivos, tales como emulsivos no ionógenos y aniónicos (por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, sulfonatos alquílicos y arílicos) y agentes dispersantes, tales como lignina y metilcelulosa.

5.

Las sustancias activas según el invento pueden ser mezcladas entre sí en las formulaciones o estar presentes también en mezcla con otras sustancias activas conocidas. Pueden ser aplicadas también como productos en bruto.

10.

Las formulaciones contienen por lo general entre un 0,1 % y un 95 % por peso de sustancia activa, preferiblemente entre un 0,5 % y un 90 % por peso.

15.

Para la protección contra ácaros e insectos chupadores de sangre, las sustancias activas según el invento son aplicadas a la piel humana o animal o bien las prendas de vestir u otros artículos son impregnados con las mismas. Para el rechazo de insectos nocivos para comestibles o materiales, las sustancias a proteger son tratadas directamente o bien las sustancias activas son empleadas alrededor de los productos a proteger y así se forman zonas de defensa contra la penetración de los insectos nocivos.

20.

25.

Las sustancias activas pueden ser aplicadas como tales, en sus formulaciones o en sus formas de aplicación. La aplicación se hace en la forma usual por frotamiento, rociada, pulverización derrame o espolvoreo.

30.



Las concentraciones de las sustancias activas pueden variar en la aplicación dentro de un margen amplio. Por lo general, se emplean concentraciones de sustancia activa de entre 1 % y 80 %, preferiblemente de entre 5 % y 50 %.

EJEMPLO 1.-

Prueba del efecto repelente / mosquitos

insectos de ensayo: *Aedes aegypti*.

disolvente: alcohol

10. Para la producción de un preparado adecuado de sustancia activa, 5 partes por peso de la sustancia activa son mezcladas con 100 partes por volumen del disolvente.

15. Se afeitan los pelos en el lomo a conejillos de las Indias sobre un área de 50 cm². Se distribuyen 0,4 cm³ del preparado de sustancia activa uniformemente sobre la superficie afeitada. Luego, los animales son colocados en jaulas angostas de un tejido fino de alambre que dejan libre la superficie de lomo afeitada. En estas jaulas, los conejillos son colocados durante 10 minutos en jaulas más grandes, en las cuales vuelan libremente varios miles de mosquitos con ganas de picar. La colocación de las jaulitas con los conejillos se repite cada hora. Se observa si o no los mosquitos pican a los conejillos en la parte tratada.

20. Se considera terminado el efecto repelente cuando durante el tiempo de observación los conejillos son picados por más de un mosquito.

25. Las sustancias activas, los insectos de

30.



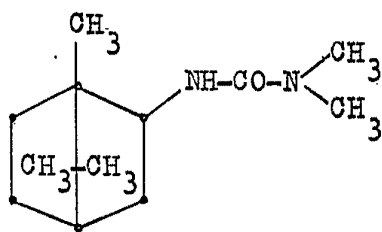
ensayo y la duración del efecto repelente se reflejan en la siguiente tabla:

T A B L A
Prueba del efecto repelente / mosquitos

Substancia activa	insecto de ensayo	duración del efecto repelente en horas
-------------------	-------------------	--

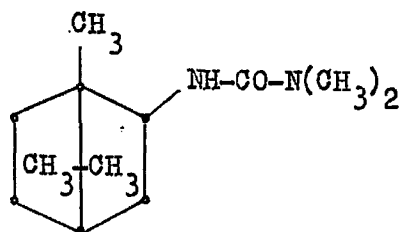
N,N-dietil-m-toluamida (conocida)	Aedes aegypti	14
--------------------------------------	---------------	----

dimetilftalato (conocido)	" "	8
---------------------------	-----	---

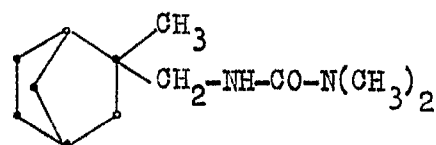


" "	" "	43
-----	-----	----

N-isobornil-N',N'-dimetilúrea (P.f.= 82-87°C)	" "	48
--	-----	----



N-bornil-N',N'-dimetilúrea (P.f. = 102°C)	" "	
--	-----	--

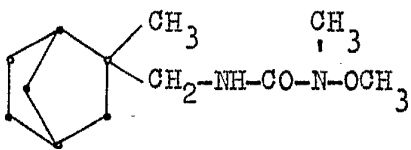


" "	" "	21
-----	-----	----

(P.f.= 56 - 57°C)



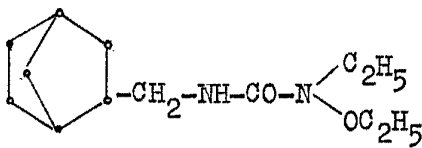
Substancia activa	insecto de ensayo	duración del efecto repelente en horas
-------------------	-------------------	--



Aedes aegypti

25

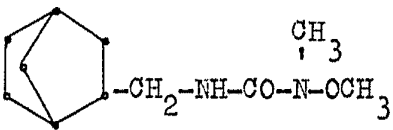
(P.e._{0,1} 110-112°C)



"

31

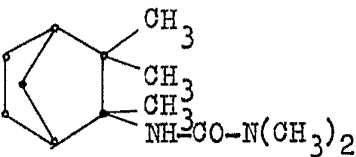
(P.e._{0,1} 130°C)



"

30

(P.e._{0,4} 118°C)



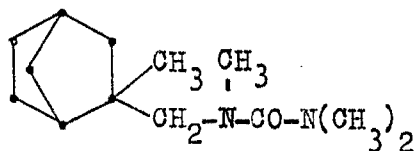
"

28

(P.e._{0,4} 124-132°C)



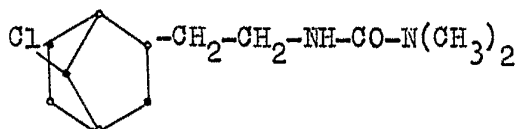
Substancia activa	insecto de ensayo	duración del efecto repelente en horas
-------------------	-------------------	--



Aedes aegypti

23

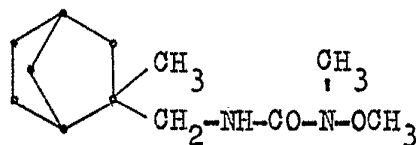
(P.e._{0,4} 110°C)



"

27

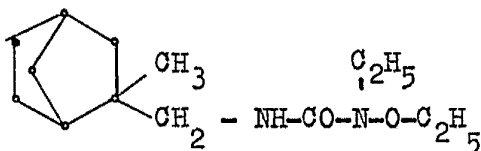
(P.f. = 55,5 - 57°C)



"

22

(P.e._{0,1} 110 - 112°C)



"

20

(P.e._{0,1} 127 - 128°C)



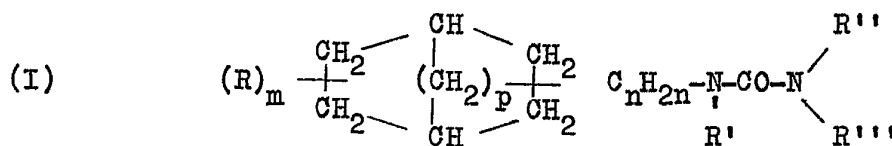
N O T A

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 se refiere a una solicitud de patente presentada en Alemania con fecha 22 de julio de 1965, número: F

- 5. 46.675 IVa/45, 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 PREPARACION DE MEDIOS REPELENTES DE INSECTOS Y ACAROS";
- 10. caracterizándose por lo siguiente:
- 15.

1ª.- Procedimiento para la preparación de medios repelentes de insectos y ácaros, caracterizado porque uno o más derivados de úreas bicíclicamente substituídas de la fórmula

20.



en la que R representa un miembro del grupo consistente en hidrógeno, metilo y cloro, R' un miembro del grupo consistente en hidrógeno y un resto de hidrocarburo alifático, R'' un miembro del grupo consistente en hidrógeno, un resto de hidrocarburo alifático y un resto

25.

21 

alcoxi, R''' un resto de hidrocarburo alifático, m un número de 1 a 3, n uno de los números 0, 1 y 2 y p uno de los números 1 y 2, se mezclan con sustancias vehículo y disolventes.

- 5. 2ª.- "Procedimiento para la preparación de medios repelentes de insectos y ácaros"; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

- 10. Esta memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, **21 JUL 1968**
FABRIKEN BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT.-
J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
p. p. Firmado: F. Hernández Nola