

8294

PATENTE DE INVENCION

I.C.I. Case No. PP. 19647A.



## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE PIRIMIDINA  
DE EFECTO INSECTICIDA".-

-----

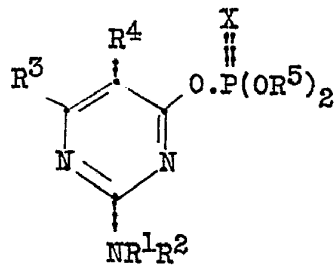
*Solicitante* : IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,  
residente en Imperial Chemical House, Millbank, Lon-  
dres, S.W.1., Inglaterra.

-----

Este invento se refiere a un pesticida, deriva-  
do de la pirimidina.

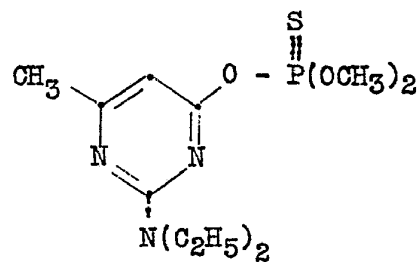
En su Patente anterior, nº 1,019,227, los Soli-  
citantas han descrito y reivindicado derivados de la pi-  
rimidina, de fórmula

5.



5. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>5</sup>, que pueden ser iguales o distintos, representan radicales alquilo o alquenilo de no más de 6 átomos de carbono, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un radical heterocíclico, o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno o un radical alquilo o alquenilo de no más de 6 átomos de carbono, y X representa el átomo de oxígeno ó azufre. Estos derivados de la pirimidina tienen propiedades insecticidas y fungicidas.

10. De acuerdo con este invento, se proporciona un nuevo derivado de la pirimidina, a saber: fósforotionato de O(2-dietilamino-4-metil-6-pirimidinil) O,O dimetilo. Este compuesto, tiene la fórmula:

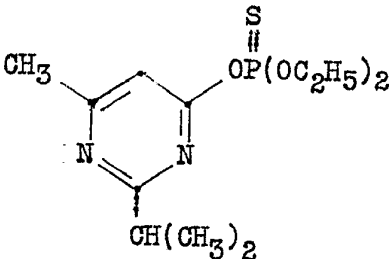
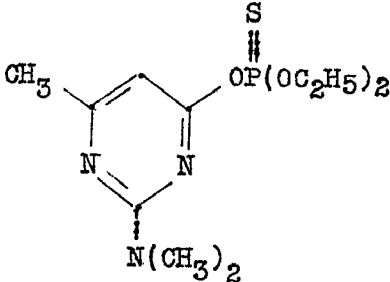


15. El compuesto anterior, es nuevo. Se distingue de los demás compuestos de la fórmula general expuesta en la Patente Británica 1,019,227, por una toxicidad notablemente reducida para los mamíferos, por vía oral. Tiene una acusada dosis letal 50 para las ratas hembras, de 2,250 mg/kg; siendo así de un orden de magnitud menos tóxico que otros derivados análogos de la pi-

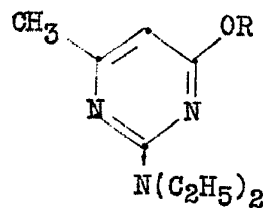
20.



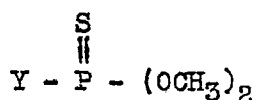
rimidina. Por vía de ejemplo, se indican a continuación las toxicidades de dos insecticidas conocidos de estructura química análoga:

<u>Nombre común</u>	<u>Estructura</u>	<u>Dosis letal 50 vía oral (ratas)</u>
Diazinon		110 mg/kg.
Pyrimithate		125 mg/kg.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la fabricación de dicho derivado de la pirimidina, que comprende el hacer reaccionar un compuesto de fórmula



en la que R es hidrógeno o un átomo de metal alcalino, con un derivado halogenado de fórmula



en la que Y es un átomo de halógeno.

Cuando R representa un átomo de metal alcalino, puede ser, por ejemplo, un átomo de sodio o de potasio. Convenientemente, Y es, por ejemplo, un átomo de cloro o de bromo.

5.

En el caso de que R sea hidrógeno, el compuesto de partida, convenientemente, se convierte primero en el derivado metálico alcalino correspondiente, por ejemplo por reacción con una solución de sodio en etanol, o la interacción se realiza en presencia de un agente fijador de ácido, por ejemplo una sal de metal alcalino de un ácido débil, tal como un carbonato de metal alcalino, por ejemplo carbonato potásico, o una base orgánica terciaria, tal como una trialquilamina de no más de 12 átomos de carbono, por ejemplo una N,N-dialquilarilamina de no más de 12 átomos de carbono, tal como N,N-dimetilanilina.

10.

15.

La interacción puede llevarse a cabo convenientemente en un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo acetato de etilo o benceno, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

20.

El derivado de pirimidina de este invento puede usarse, si se desea, en la forma de sus sales ácidas de adición. Estas pueden prepararse por reacción con una cantidad equivalente de un ácido, por ejemplo un ácido mineral. Son ejemplos de estos ácidos, los haluros de hidrógeno y los ácidos nítrico y fosfórico. Con preferencia, se usan ácidos diluidos.

25.



El derivado de pirimidina de este invento tiene propiedades insecticidas especialmente útiles. Posee también propiedades fungicidas.

5. De acuerdo con otra característica de este invento, por tanto, se proporcionan composiciones biológicamente activas, que contienen dicho derivado de pirimidina, mezclado con un diluyente o soporte para el mismo.

10. Las composiciones pueden usarse para fines agrícolas, hortícolas y de veterinaria, y el tipo de composición a usar en cualquiera de los casos, dependerá del fin principal a que se destine.

15. Las composiciones pueden ser pulverulentas, y mezclarse en ellas el ingrediente activo con un diluyente o soporte sólido, para espolvorearlas. Los diluyentes o soportes sólidos adecuados, pueden ser, por ejemplo, caolín, bentonita, tierra de infusorios, dolomita, carbonato cálcico, talco, magnesia pulverizada, tierra de bataneros, yeso, tierra de Hewitt, tierra de diatomeas y tierra de porcelana.

20. Las composiciones pueden prepararse en forma líquida para utilizarse como baños o pulverizaciones generalmente del tipo de dispersiones o emulsiones acuosas que contengan el ingrediente activo en presencia de uno o más agentes de humectación, de dispersión, emulsionantes o de suspensión.

25. Estos agentes pueden ser de tipo aniónico, catiónico o no-iónico. Los agentes adecuados del tipo catiónico incluyen, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio. Los agentes apropiados del tipo aniónico incluyen, por ejemplo,

30.



- jabones, sales de mono-ésteres alifáticos de ácido sulfúrico, tal como sulfato de sodio laurilo, sales de compuestos aromáticos sulfonados, por ejemplo dodecibencenosulfonato sódico, lignosulfonato de sodio, calcio o amonio, sulfonato de butilnaftaleno, y una mezcla de las sales de sodio de los ácidos diisopropil- y triisopropilnaftaleno sulfónicos. Los agentes adecuados del tipo no-iónico, incluyen, por ejemplo, los productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes grasos, tales como el alcohol oleílico, o con fenoles alquílicos, tales como octilfenol, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no-iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos hexitólicos, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno y las lecitinas. Constituyen agentes adecuados de suspensión, por ejemplo, los coloides hidrófilos, por ejemplo la polivinil pirrolidona y la carboximetilcelulosa, y las gomas vegetales, tal como la goma de acacia y la tragacanto.
5. jabones, sales de mono-ésteres alifáticos de ácido sulfúrico, tal como sulfato de sodio laurilo, sales de compuestos aromáticos sulfonados, por ejemplo dodecibencenosulfonato sódico, lignosulfonato de sodio, calcio o amonio, sulfonato de butilnaftaleno, y una mezcla de las sales de sodio de los ácidos diisopropil- y triisopropilnaftaleno sulfónicos. Los agentes adecuados del tipo no-iónico, incluyen, por ejemplo, los productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes grasos, tales como el alcohol oleílico, o con fenoles alquílicos, tales como octilfenol, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no-iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos hexitólicos, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno y las lecitinas. Constituyen agentes adecuados de suspensión, por ejemplo, los coloides hidrófilos, por ejemplo la polivinil pirrolidona y la carboximetilcelulosa, y las gomas vegetales, tal como la goma de acacia y la tragacanto.
10. jabones, sales de mono-ésteres alifáticos de ácido sulfúrico, tal como sulfato de sodio laurilo, sales de compuestos aromáticos sulfonados, por ejemplo dodecibencenosulfonato sódico, lignosulfonato de sodio, calcio o amonio, sulfonato de butilnaftaleno, y una mezcla de las sales de sodio de los ácidos diisopropil- y triisopropilnaftaleno sulfónicos. Los agentes adecuados del tipo no-iónico, incluyen, por ejemplo, los productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes grasos, tales como el alcohol oleílico, o con fenoles alquílicos, tales como octilfenol, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no-iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos hexitólicos, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno y las lecitinas. Constituyen agentes adecuados de suspensión, por ejemplo, los coloides hidrófilos, por ejemplo la polivinil pirrolidona y la carboximetilcelulosa, y las gomas vegetales, tal como la goma de acacia y la tragacanto.
15. jabones, sales de mono-ésteres alifáticos de ácido sulfúrico, tal como sulfato de sodio laurilo, sales de compuestos aromáticos sulfonados, por ejemplo dodecibencenosulfonato sódico, lignosulfonato de sodio, calcio o amonio, sulfonato de butilnaftaleno, y una mezcla de las sales de sodio de los ácidos diisopropil- y triisopropilnaftaleno sulfónicos. Los agentes adecuados del tipo no-iónico, incluyen, por ejemplo, los productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes grasos, tales como el alcohol oleílico, o con fenoles alquílicos, tales como octilfenol, nonilfenol y octilcresol. Otros agentes no-iónicos son los ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga y anhídridos hexitólicos, los productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno y las lecitinas. Constituyen agentes adecuados de suspensión, por ejemplo, los coloides hidrófilos, por ejemplo la polivinil pirrolidona y la carboximetilcelulosa, y las gomas vegetales, tal como la goma de acacia y la tragacanto.
20. Las dispersiones o emulsiones acuosas pueden prepararse disolviendo el ingrediente o ingredientes activos en un disolvente orgánico que puede contener uno o más agentes de humectación, dispersión ó emulsionadores, y añadiendo luego la mezcla así obtenida a agua que puede contener análogamente uno o más agentes de humectación, dispersión o emulsionadores. Son disolventes orgánicos adecuados; alcohol isopropílico, propileno glicol, diacetona alcohol, tolueno, keroseno, metilnaftaleno, xilenos y tricloroetileno.
25. Las dispersiones o emulsiones acuosas pueden prepararse disolviendo el ingrediente o ingredientes activos en un disolvente orgánico que puede contener uno o más agentes de humectación, dispersión ó emulsionadores, y añadiendo luego la mezcla así obtenida a agua que puede contener análogamente uno o más agentes de humectación, dispersión o emulsionadores. Son disolventes orgánicos adecuados; alcohol isopropílico, propileno glicol, diacetona alcohol, tolueno, keroseno, metilnaftaleno, xilenos y tricloroetileno.
30. Las composiciones a usar para el rociado, pueden



hallarse también en forma de aerosoles en los que la formulación se conserva en un envase, sometida a presión, en presencia de un propulsor tal como fluortriclorometano o diclorodifluormetano.

5. Por las inclusiones de aditivos adecuados, por ejemplo para mejorar la distribución, la potencia adhesiva y la resistencia a la lluvia, sobre las superficies tratadas, las distintas composiciones pueden adaptarse mejor a sus distintos usos.

10. Las composiciones que han de usarse en forma de dispersiones o emulsiones acuosas, se suministran generalmente en estado de un concentrado que contenga una gran proporción del ingrediente o ingredientes activos; este concentrado se diluye con agua antes de emplearlo.

15. Estos concentrados es a menudo preciso que admitan la dilución con agua, a fin de obtener preparaciones acuosas que permanezcan homogéneas durante un período suficiente para permitir su rociado mediante equipo convencional para esta operación. Los concentrados pueden contener de 10 a 85% en peso del ingrediente o ingredientes activos. Al diluirlas para formar preparaciones acuosas, éstas pueden contener proporciones variables del ingrediente o ingredientes activos, según el uso a que se destinen.

20. Para aplicaciones agrícolas u hortícolas, puede usarse una preparación acuosa que contenga entre 0,001% y 0,1% en peso del ingrediente o ingredientes activos.

25. Las composiciones de este invento pueden estabilizarse por la incorporación a las mismas de agentes estabilizadores, tales como epóxidos, por ejemplo epíclorhidrina, susceptibles de mezclarse, si se desea, con otros

30.



productos protectores de la cosecha.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un método para plagas de insectos, que comprende el aplicar a ellas o a los sitios en que vivan una proporción pesticida del derivado de pirimidina de este invento.

5.

El compuesto y las composiciones de este invento acusan una toxicidad considerable para una gran variedad de plagas de insectos, además de los indicados en los Ejemplos, la Lucilia sericata (blowfly) y la Pieris brassicae, así como plagas del suelo, incluyendo moscas, escarabajos y Meloidogyne incognita (nematodos).

10.

Son asimismo eficaces contra varias enfermedades de las plantas originadas por hongos, tal como, especialmente, el añublo del arroz (Piricularis oryzae).

15.

Este invento se aclara por los Ejemplos siguientes:

EJEMPLO 1 - El compuesto fósforotioato de O(2-dietilamino-4-metil-6-pyrimidinyl)O,0 dimetilo, se preparó como

sigue: Se mezclaron 0,06 moles de 2-dietilamino-4-metil-6-hidroxi pirimidina, con 0,7 g (0,07 moles) de carbonato potásico anhidro en 130 cc de acetato de etilo y se añadieron lentamente 0,06 moles de clorotiofosfato de dimetilo. La solución se sometió a reflujo durante una noche, se enfrió y se evaporó a sequedad, a presión reducida. El residuo se recogió en tolueno, se lavó hasta eliminar por completo la hidroxipirimidina sin reaccionar, con hidróxido sódico frío y acuoso al 3% y luego con agua, hasta que los lavados fueron neutros. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro y de separar el disolvente, se obtuvo el producto bruto, que se calentó a 75°C sometido a una presión de 0,2 mm de mercurio, durante

20.

25.

30.



dos horas, para eliminar el clorotiofosfato sin reaccionar, y se obtuvo un total de fosforotionato puro de O(2-dietilamino-4-metil-6-pirimidinil)-O,0 dimetilo que era el 80% del rendimiento teórico  $n_D^{24} = 1,5291$ .

5. EJEMPLO 2 - La actividad de los compuestos preparados de acuerdo con el Ejemplo 1, se ensayó contra una variedad de plagas de insectos. En cada caso, el compuesto se utilizó en forma de preparación líquida que contenía 1000, 500 ó 125 partes por millón en peso, del compuesto.
10. Las preparaciones se prepararon disolviendo el compuesto en una mezcla de disolventes constituida por 4 partes en volumen de acetona y 1 parte en volumen de diacetona alcohol. Las soluciones se diluyeron luego con agua que contenía 0,01% en peso de un agente de humectación vendido con el nombre comercial de "LISSAPOL" NX hasta que las preparaciones líquidas contuvieron la concentración precisa del compuesto. "LISSAPOL" es una marca comercial registrada.

20. El procedimiento de ensayo adoptado para cada insecto examinado, fué básicamente el mismo y comprendía el sostener varios insectos en un medio constituido por una planta huésped o un alimento o pienso para el consumo del insecto, y el tratar uno de los dos, o ambos, medio e insecto, con las preparaciones.

25. La mortalidad de los insectos se determinaba luego periódicamente, cada uno a tres días después del tratamiento.

30. Los resultados del ensayo figuran a la Tabla I, en la que la primera columna proporciona la concentración del compuesto en la solución de ensayo usada.

19 SEP.



Cada una de las columnas siguientes, indica el nombre del insecto ensayado, la planta huésped o el medio en que se conservó y el número de días transcurridos después del tratamiento, antes de determinar el número de insectos muertos. La determinación se expresa con cifras enteras, variables entre 0 y 4.

	0	representa menos de	30% muertos	
	1	"	30-49%	"
	2	"	50-90%	"
10.	3	" más de	90%	"
	4	" "	100%	"

EJEMPLO 3 - El compuesto preparado por el procedimiento del Ejemplo 1 se ensayó contra larvas de mosquito, comparándolo con el diazinon. Los insectos de ensayo se colocaron en soluciones diluídas de los productos químicos, y el grado de mortalidad se determinó después de 24 horas. Los resultados figuran en la Tabla 2 siguiente.

15.

TABLA I

Concentración (partes por millón)	Aedes : aegypti	Aphis : fabae	Megoura : viciae	Tetranychus : telarius	Tetranychus : telarius
	Mosquito : negro	verde	Afido : Rojo araña	gorgojo	Rojo araña : nuevo
	Agua : ancha	Alubia : ancha	Alubia : francesa	alubia : francesa	
	-	2 días	2 días	3 días	3 días
1000	-	4	-	4	4
500	-	-	-	-	-
125	-	4	4	-	-
10	4	-	-	-	-

Dysdercus : fasciatus	Plutella : maculipennis	Calandra : granaria	Phaedon : cochlearae	Musca : domestica
Algodón : capsula coloreada	Cruza de po lilla de EG : pinazo diamante	Cochinilla : Escarabajo : de mostaza	Mosca corriente	
Algodón : col papel	Grano : cereal	Mostaza : papel	leche y azúcar	lana de algodón
3 días	2 días	3 días	2 días	1 día
-	4	4	4	4
4	4	4	4	-
4	4	4	4	-
-	-	-	-	-

19 SEP 1959  
19 SEP 1959

POOR QUALITY

TABLA I

	Aedes : aegypti	Aphis : fabae	Megoura : viciae	Tetranychus : telarius	Tetranychus : telarius	Dysdercus : fasciatus
Concentración (partes por millón)	Mosquito	Afidio : negro	Afidio : verde	Rojo araña : gorgojo	Rojo araña : huevo	Algodón : capsula : colorado
	Agua	Alubia : ancha	Alubia : ancha	alubia : francesa	alubia : francesa	Algodón
	-	2 días	2 días	3 días	3 días	3 días
1000	-	4	-	4	4	-
500	-	-	-	-	-	4
125	-	4	4	-	-	4
10	4	-	-	-	-	-



Dysdercus fasciatus	Plutella maculipennis	Calandra granaria	Phaedon cochlearae	Musca domestica
Algodón capsula coloreada	Oruga de papilla de pinazo diamante	Cochinilla	Escarabajo de mostaza	Mosca corriente
Algodón	col papel	Grano cereal	Mostaza papel	leche y azúcar lana de algodón
3 días	2 días	3 días	2 días	1 día
-	4	4	4	4
4	4	4	4	-
4	4	4	4	-
-	-	-	-	-

POOR  
QUALITY



Tabla 2

Concentración (partes por millón)	Diazinon - % muertos	Compuesto del invento % muertos
1 · 0	100	-
0 · 5	87	-
0 · 25	27	-
0 · 1	7	100
0 · 05	0	-
0 · 025	-	93
0 · 01	-	27
0 · 005	-	7
0 · 001	-	0
0 (Control)	0	0

En estas Tablas, el guión indica sin ensayo.

EJEMPLO 4 - El clorhidrato de fósforotioato de O(2-dietil-amino-4-metil-6-pirimidinil) O,O dimetilo, se preparó como sigue: Se añadieron 3,05 g del producto del Ejemplo 1, a 10 cc de ácido clorhídrico N, en un matraz cónico de 250 cc, que se calentó en el baño de vapor durante 10 minutos, con adición de etanol para homogeneizar la mezcla. La solución se secó luego en el evaporador rotativo, se recogió en etanol absoluto y se secó de nuevo, repitiéndose cuatro veces este procedimiento, para eliminar el agua. El aceite residual se calentó al baño de vapor a unos 100°C durante cuatro horas a una presión de 0,05 mm para eliminar todos los vestigios de disolvente. Se recogió la sal pura en forma de un aceite muy viscoso, de color de paja.

15. EJEMPLO 5 - El oxalato ácido de fosforotioato de O(2-dietil-amino-4-metil-6-pirimidinil) O,O dimetilo, se preparó



5. como sigue: En un matraz cónico de 250 cc se introdujeron 3,05 g de pirimidina, 1,26 g de ácido oxálico dihidratado y 25 cc de etanol que se calentaron al baño de vapor hasta la evaporación total del etanol. El residuo se recogió en etanol y se sometió al mismo procedimiento de secado del Ejemplo 4. La sal se recogió en forma de aceite color pajá, que se depositó en un vaso por enfriamiento.

10. Las sales fluoborato y p-tolueno sulfonato, se obtuvieron por métodos análogos, al estado de líquidos viscosos depositados en vasos por enfriamiento

N O T A

15. 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 Inglaterra con fecha y número siguientes: 5 de agosto de 1968, nº 37307/68; acogéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los

20. 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 sobre: Procedimiento para la obtención de derivados de pirimidina de efecto insecticida; caracterizándose por lo

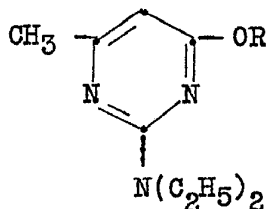
25. siguiente:

30. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirimidina de efecto insecticida, a base de fosforotionato de O(2-dietilamino-4-metil-6-pirimidinil) O,O dimetilo, caracterizado porque comprende hacer reaccionar

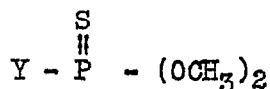
un compuesto de fórmula



19 SEP. 1968



en la que R es hidrógeno o un átomo de metal alcalino, con un compuesto de fórmula



en la que Y es un átomo halógeno, en presencia de un agente fijador de ácido.

5.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de pirimidina de efecto insecticida; tal y como queda descrito sustancialmente en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid,

19 SEP. 1968

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

GOMEZ ACEBO Y MODESTO  
S. p. Firmado: F. Hernández Rota