



Case 6335/E

361283

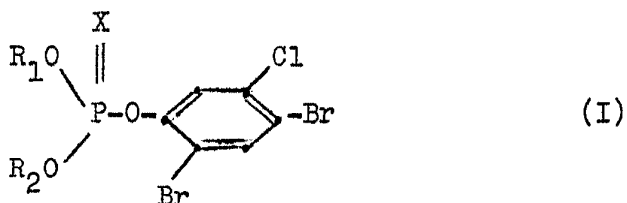
P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR AGENTES ANTIPARASITARIOS"  
a favor de la firma suiza CIBA SOCIETE ANONYME, residente  
en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

- Este invento se refiere a los agentes antiparasitarios, y en particular a agentes contra los insectos, los representantes del orden Acarina (garrapatas y ácaros) y demás parásitos, que contienen
5. como componente activo un compuesto, a lo menos, de la fórmula



10.



en la que

$R_1$  y  $R_2$  significan, independientemente uno de otro,  
radicales alquílicos inferiores,  
mientras que

5. X significa un átomo de oxígeno o de azufre, y asimismo, eventualmente, todavía uno o más de los aditivos siguientes: disolventes, diluentes, dispersantes, emulgentes, fijadores, espesantes y abonos, así como otros agentes antiparasitarios conocidos.
10. Las materias activas de la fórmula (I) se distinguen sobre todo por una toxicidad extraordinariamente pequeña para los animales de sangre caliente. La toxicidad aguda, por ejemplo, del compuesto 1 que más adelante se menciona se halla en la rata, en ensayo per os, en 130 mg por Kg de peso corporal, y la del compuesto 10, en 810 mg por Kg.

El espectro de acción de los compuestos no se limita exclusivamente a los insectos, las especies de Acarina y en general a los ectoparásitos, sino que se extiende también a los parásitos acuáticos, los gasterópodos, los nemátodos, las bacterias fitopatógenas, los hongos fitopatógenos y determinadas malas hierbas.

Gracias a su escasa toxicidad son, sin embargo, particularmente aptos para combatir a los ec-



toparásitos y los endoparásitos.

- Los ésteres de ácido fosfórico y de ácido tiofosfórico de este invento son nuevos. En consecuencia, se reivindicán también los nuevos compuestos de la
5. fórmula (I). Se los puede preparar por reacción de un haluro de ácido O,O-dialquil-(tio)-fosfórico con 2,4-dibromo-5-clorofenol, para mayor ventaja en presencia de un agente aceptor de ácido, como el carbonato sódico.
10. Para acelerar la reacción, pueden añadirse a la mezcla reaccional catalizadores, como polvo de cobre.
- Los agentes antiparasitarios que contienen una materia activa de la fórmula (I) pueden emplearse de diversas maneras; por ejemplo, en forma de polvos,
15. sprays, aerosoles, baños, etcétera.
- La modalidad de aplicación de los nuevos agentes se determina según los diversos fines de empleo.
- Para preparar soluciones directamente rociables de los ésteres fosfóricos de la fórmula general (I)
20. entran en cuenta, por ejemplo, las fracciones de aceite mineral con intervalo de ebullición alto hasta mediano (como el aceite para Diesel o el querosano), el aceite de alquitrán de hulla y los aceites de origen vegetal o animal, lo mismo que los hidrocarburos (por ejemplo,
25. naftalinas alquiladas o tetrahidronaftalinas), eventualmente con empleo de mezclas xilénicas, ciclohexanoles y



cetonas, además de los hidrocarburos clorados, como el tricloroetano, el tetracloroetano y el tricloroetileno o los tri- y tetra-clorobencenos. Se emplean con ventaja los disolventes orgánicos cuyo punto de ebullición es

5. superior a 100° C.

Las formas de aplicación acuosas se preparan, muy convenientemente a partir de concentrados de emulsión, pastas o polvos humectables para aspersiones, por adición de agua. En calidad de agentes emulgentes o dispersantes

10. entran en cuenta los productos no ionógenos; por ejemplo, los productos de condensación de alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos carboxílicos alifáticos provistos de un radical hidrocarburo de cadena larga de unos 10 a 20 átomos de carbono con óxido de etileno, como el

15. producto de condensación de alcohol octadecílico y 25 a 30 moles de óxido de etileno, o el ácido graso de soja y 30 moles de óxido de etileno, o el de oleilamina técnica y 15 moles de óxido de etileno, o el de dodecilmercaptano y 12 moles de óxido de etileno. Entre los

20. emulgentes anionactivos a los que puede recurrirse cabe señalar: la sal sódica del éster de alcohol dodecílico y ácido sulfúrico, la sal sódica del ácido dodecilbensulfónico, 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 petroleo-sulfónico. En concepto de dispersantes cationactivos entran en cuenta los compuestos amónicos cuaternarios, como el bromuro de cetilpiridinio o el cloruro de dioxietilben-  
5. cildodecilamonio.

Para el uso contra los ectoparásitos en los animales útiles, como bueyes, ovejas, cabras, etcétera, se emplean ventajosamente baños de inmersión en los que las sustancias activas se hallan tal como son o, según  
10. se describe, en forma emulsionada o dispersa. Los preparados presentan muy buena persistencia.

Para el uso contra los ectoparásitos en las aves de corral se recomiendan los polvos para espolvoreo, provistos de materiales de vehículo usuales, como  
15. caolín, creta, talco, aserrín de corcho, aserrín de madera, carbón u otros. Sin embargo, también es posible la aplicación en fase gaseosa, realizada por medio de los sprays, en los espacios cerrados.

En lo que sigue, las partes significan partes en peso y las temperaturas están expresadas en grados centígrados.  
20.

#### EJEMPLO 1

25. a) Se agitan en 75 volúmenes de metiletilcetona

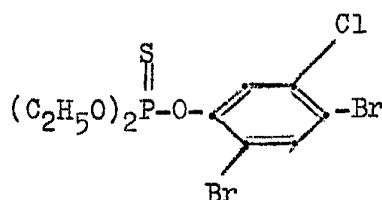


28,7 partes de 2,4-dibromo-5-clorofenol (punto de ebullición, 122-125°/0,2 ; preparado por bromación de 3-clorofenol en ácido acético glacial, a 40-50°) junto con 16 partes de carbonato potásico y 0,5 partes de polvo de cobre. Se ins-

5. tilan despacio 18,9 partes de tiorofosfato de dietilo y a continuación se calienta la mezcla a 70-80° durante 8 horas todavía. Después del enfriamiento se separan las sales por succión se evapora el disolvente en vacío y se recoge en cloruro de metileno el residuo de la evapora-

10. ción. Se lava la solución por dos veces con 50 volúmenes cada vez de lejía l-n de sosa cáustica, se la seca sobre sulfato sódico y se la exime del disolvente en vacío. Se obtienen como residuo 36 partes de un compuesto de la fórmula

15.



[compuesto nº 1]

20. Análisis para  $C_{10}H_{12}Br_2ClO_3PS$ :

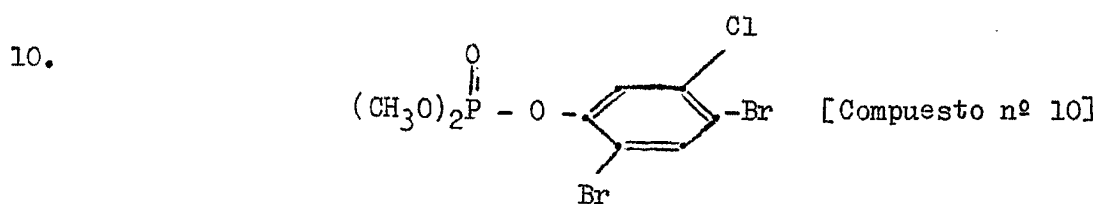
calculado P 7,06 % S 7,31 %

hallado P 6,9 % S 7,2 %

$n_D^{24} = 1,5672$



- b) Se depositan en 100 volúmenes de  $\text{CCl}_4$  57,3 partes de 2,4-dibromo-5-clorofenol y 24 partes de fosfito de dimetilo. A 10-20°, se instilan despacio 20,5 partes de dietilamina y luego se agita durante 5. unas horas a la temperatura ambiente. A continuación se arrastran las sales por lavado con agua, se elimina con lejía diluida de sosa cáustica el fenol todavía presente y se evaporan los disolventes en vacío. Se obtiene como residuo el éster de la fórmula



$n_D^{24}$  1,5677.

15. De una u otra de estas maneras se preparan los compuestos de la fórmula (I) siguientes:



Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Caracterización física
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	n <sub>D</sub> <sup>24</sup> 1,5672
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	S	punto de fusión 46-47°
	n-propilo	n-propilo	S	
5.	iso-propilo	iso-propilo	S	
	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	S	n <sub>D</sub> <sup>23</sup> 1,5843
	CH <sub>3</sub>	n-propilo	S	
	CH <sub>3</sub>	iso-propilo	S	
	CH <sub>3</sub>	b-butilo	S	
10.	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-iso-propilo	S	
	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	n <sub>D</sub> <sup>24</sup> 1,5577
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	n <sub>D</sub> <sup>24</sup> 1,5448
	n-propilo	n-propilo	O	
	iso-propilo	iso-propilo	O	
15.	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	O	
	CH <sub>3</sub>	n-propilo	O	
	CH <sub>3</sub>	iso-propilo	O	n <sub>D</sub> <sup>24</sup> 1,5423
	CH <sub>3</sub>	n-butilo	O	
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iso-propilo	O	



EJEMPLO 2

5. Se mezclan 8 g del compuesto 1 con 4 g de Toximul Q (mezcla de un emulgente no iónogeno y un emulgente ionógeno, constituido por un producto de condensación de un alquilfenol con 10 a 20 moles de óxido de etileno y potasio dodecilbencensulfónico) y se completa con xileno hasta 20 g. Se obtiene así un concentrado de emulsión al 40%, que puede diluirse con agua como se quiera.

10. EJEMPLO 3

Acción contra las garrapatas (Ixodoidea).

15. En un tubito de vidrio se sumergen durante un minuto cinco garrapatas adultas, hambrientas, en 2 cc de una emulsión acuosa de una serie de diluciones con 100, 10, 1 y 0,1 ppm de la substancia de ensayo. Se cierra luego el tubito con un tapón de guata normalizado y se le pone cabeza abajo para que la guata absorba la emulsión de materia activa. La evaluación se efectúa al cabo de dos semanas. Para cada ensayo se realizan dos repeticiones.

20. Se logró el 100 % de exterminio con las concentraciones límites siguientes:



Especie de la garrapata	Compuesto Nº	Concentración
5. Rhipicephalus bursa (♀)	1	10 ppm
	2	10 ppm
	10	10 ppm
	11	10 ppm
	16	100 ppm
Boophilus microplus (larvas)	1	10 ppm
	11	0,1 ppm
10. Amblyomma hebraeum (♀)	1	100 ppm

EJEMPLO 4

Acción contra los dípteros

a) Lucilia sericata (larvas)

15. Se forma con el preparado emulsionable del compuesto 1 una serie de diluciones. Se toman 2 cc de una concentración, se mezclan, en un recipiente de vidrio de 10 cc, con 2 g de carne de caballo picada y se transfieren a estos recipientes de 20 a 30 ceras recién salidas del huevo. La determinación de la concentración límite de materia activa se efectúa en tres series de ensayos, en diferentes días y con nuevas generaciones de
- 20.



moscas y nuevas series de dilución. Al cabo de 24 horas se realiza el recuento.

Resultaron los siguientes valores límites para el exterminio del 100 %:

5.                    Compuesto nº 1: 1 ppm  
                      "     "    2: 3 ppm  
                      "     " 10: 1 ppm  
                      "     " 11: 1 ppm  
                      "     " 16: 3 ppm

10.    b) Aedes aegypti (larvas):

Unas larvas  $L_1$  sin alimentar se mantienen de agua durante 24 horas en 100 cc/del grifo a los que se ha añadido una cantidad determinada de una emulsión acuosa de una materia activa, La concentración límite

15.    para el exterminio del 100 % se determina en una serie de diluciones empezando con 1 ppm:

- Compuesto Nº 1: 0,06 ppm  
                      "     " 10: 0,5 ppm  
                      "     " 11: 0,5 ppm  
20.                    "     " 16: 1 ppm

c) Aedes aegypti (adultos) (♀)

En cajas de Petri de 11 cm de diámetro se exponen 10 hembras de mosquito durante 3/4, 1½, 3, 6,



15 y 24 horas a un empañamiento de la substancia en examen. Para preparar este empañamiento se moja previamente el fondo de la caja con 1 cc de solución acetónica de una de las substancias activas y se deja secar durante una hora. Se utilizan concentraciones de 1, 0,1, 0,01 y 0,001 mg por caja y los mosquitos se recuentan en hielo. Por cada concentración se efectúan dos ensayos de repetición en diferentes días y con nuevas series de dilución cada vez.

10. El 100 % de exterminio se logró en las condiciones siguientes:

Compuesto Nº	mg de substancia activa por caja	Tiempo
1	0,001	24 horas
15. 2	0,001	24 "
10	0,001	15 "
11	0,001	24 "
11	1,0	3/4 "
16	0,001	24 "

20. EJEMPLO 5

Acción contra las chinches

A) Rhodenius prolixus

Se aplican en cajas de Petri de 11 cm de



- diámetro unas soluciones acetónicas de materia activa de modo que se aseguren por cada caja concentraciones de 1 mg, 0,1 mg, 0,01 mg y 0,001 mg (1 mg por caja corresponde a 1 g por 9,4 m<sup>2</sup>). Después de una hora
5. de secado de las cajas preparadas, se exponen durante 24 horas al empañamiento de materia activa 10 chinches en el estadio L<sub>3</sub>. Se efectúa una sola repetición con nueva serie de dilución.
- El 100 % de exterminio se logró en las
10. condiciones siguientes:
- Compuesto nº 11, con 0,01 mg de substancia activa por caja,
- al cabo de 24 horas
- Compuesto nº 16, con 0,01 mg de substancia activa
15. por caja,
- al cabo de 24 horas.
- B) Cimex lectularius (chinche de la cama)
- En una prueba semejante, en la que la
- materia activa se emplea sobre papel de filtro en
20. cajas de plástico (1 mg por caja corresponde a 1 g por 6 m<sup>2</sup>) y se efectúa en dos repeticiones de 10 chinches cada una, se logra el 100 % de exterminio en las condiciones siguientes:
- Compuesto nº 10, con 1 mg de substancia activa
25. por caja,
- al cabo de 24 horas,



Compuesto nº 11, con 1 mg de substancia activa por caja.

al cabo de 24 horas.

5. Ejemplos de formulación  
=====

Agente de espolvoreo

10. Se muelen finamente partes iguales de una materia activa según este invento y ácido silícico precipitado. Mezclando con caolín o talco, se pueden preparar con estos agentes de espolvoreo provistos, preferentemente, de 1 a 6 % de materia activa

Polvos para aspersiones

15. Para preparar un polvo para aspersiones se mezclan y muelen finamente los compuestos siguientes:

50 partes de materia activa según este invento,  
20 partes de Nisil (ácido sílico muy adsorbente)  
25 partes de Bolus alba (caolín)

20. 3,5 partes de producto de reacción de p-terciocetilfenol y óxido de etileno  
1,5 partes de (sodio 1-bencil-2-estearil-bencimidazol-6,3'-disulfónico).

25. Concentrado de emulsión



Pueden formularse también como concentrado de emulsión materias activas de buena solubilidad, procediendo así: Se mezclan:

5.                   20 partes de materia activa  
                      50 partes de xileno  
                      10 partes de una mezcla a base de un producto de reacción de un alquilfenol con óxido de etileno y dodecibencensulfonato cálcico.
  
10.                   Al diluir con agua hasta la concentración deseada se origina una emulsión apta para aspersiones.

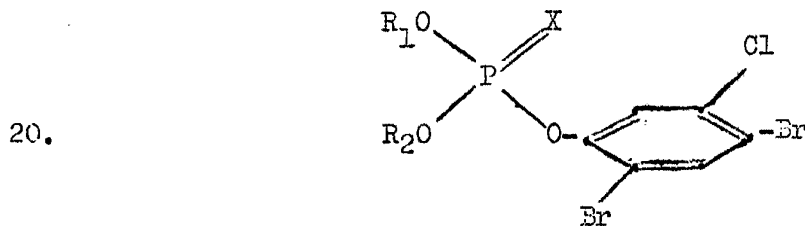


N O T A

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patentes suizas 17309/67 del 11.12.67 y del 22.11.68.

5. existiendo en ellas unidad de invención.

10. 1.- Procedimiento para preparar agentes antiparasitarios, y en particular agentes contra los insectos, los representantes del orden Acarina y otros parásitos, caracterizado porque se hace reaccionar un haluro de ácido, O,O-dialquiltiosfosfórico o un haluro de ácido O,O-dialquiltiosfosfórico con 2,4-dibromo-5-clorofenol, preferentemente en presencia de un agente aceptor de ácido, como el carbonato alcalino y en presencia de polvo de cobre como catalizador, para obtener con ello, 15. ésteres de ácido fosfórico y ésteres de ácido tiosfosfórico de la fórmula general





en la que

$R_1$  y  $R_2$ , independientemente uno de otro, significan radicales alquílicos inferiores, mientras que

5. X significa un átomo de oxígeno o de azufre que utilizados como materia activa se combinan con uno más de los aditivos siguientes: disolventes, diluentes, dispersantes, emulgentes, fijadores, espesantes y asimismo otros agentes antiparasitarios conocidos.
10. 2.- Procedimiento para preparar agentes antiparasitarios.
- Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 20 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.
- 15.

Madrid, a, 10 de Diciembre de 1.968

p. a.

JAIME ISERN  
P. P. 

Firmado: JOSE RODRIGUEZ