

385 181

A 01
N

- 4 NO



Memoria Descriptiva
sobre:

Procedimiento para la obtención de composiciones
ectoparasiticidas.

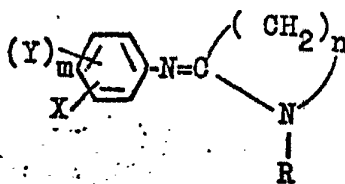
Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
entidad alemana, residente en
Leverkusen-Bayerwerk,
República Federal Alemana.

La presente invención se refiere a
nuevos N-halogenoalquenilfenil-cicloamidinas que
muestran una actividad contra ectoparásitos, a un
procedimiento para su obtención así como a su empleo,
5. como ectoparasiticidas.

385 181

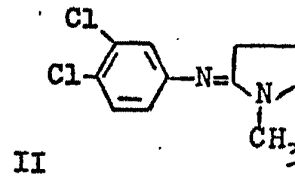
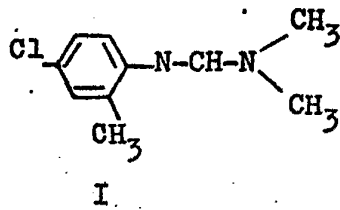


Se ha descubierto que las N-halogenoalquencil-fenil-cicloamidinas de fórmula



5. en la que n es igual a 3, 4 ó 5; m es 0, 1 ó 2; R significa un resto halogenoalquencil con 3-7 átomos de carbono, en el que los átomos de halógeno están enlazados varias veces con los átomos de carbono; X significa halógeno, tal como cloro, fluor o bromo, además trifluormetilo, difluormetilo, alquilo o alquencil con 1-4 átomos de carbono e Y significa halógeno, tal como cloro, fluor o bromo, trifluormetilo, alquilo o alquencil con 1-4 átomos de carbono, son excelentemente adecuados para combatir los ectoparásitos animales de la clase de los acáridos.

10. Ya se conocen las fenilamidinas cíclicas y no cíclicas. Hasta ahora se había encontrado una actividad contra las garrapatas solamente en las fenilamidinas no cíclicas. Uno de estos compuestos (1, patente sudafricana 66/4135) se retiró debido a su inestabilidad. De las amidinas cíclicas, de las cuales sea mencionado el compuesto 11 conocido por la patente U.S.A. 3.189.698 y que es en su constitución el más parecido a las sustancias activas de la presente invención, no se conoce hasta ahora ninguna actividad ectoparasiticida.

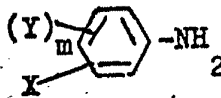


Mediante la introducción de un resto halógenoalquemilo en las fenilcicloamidinas se descubrió ahora sorprendentemente una actividad mucho más fuerte contra las garrapatas, especialmente contra las cepas de garrapatas que se han vuelto resistentes a los ésteres fosfóricos. Los compuestos de la presente invención son además estables al ser empleados en "dip" de reses.

5.

10.

La preparación de las halogenoalquenil-fenil-cicloamidinas según la presente invención se efectúa haciendo reaccionar los derivados de anilina de fórmula

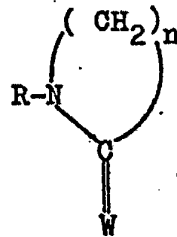


385181



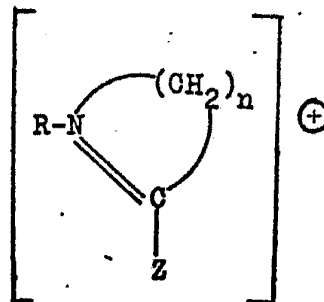
-4-

en la que X, Y y m tienen los significados arriba indicados con halógeno alquénil-lactamas de fórmula



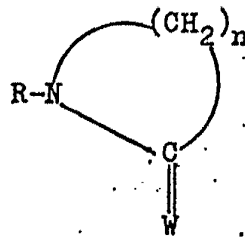
5. en la que R y n tienen los significados indicados y W significa oxígeno o azufre, o bien sus sales o derivados capaces de reacción, en caso dado en presencia de agentes de condensación.

Bajo derivados de lactama capaces de reacción se entienden, por ejemplo, los compuestos de fórmula general



10. en la que R y n tienen el significado arriba indicado y Z significa un grupo éster reactivo ó el grupo éter.

Estos derivados se obtienen por reacción de lactamas ó tiolactamas de fórmula

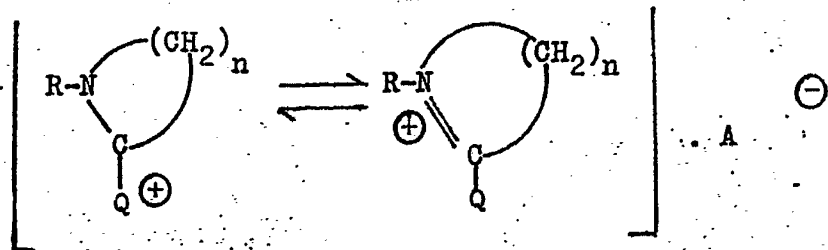


en la que R, W y n tienen el significado arriba indicado, con ácidos inorgánicos (tales como ácido clorhídrico, trifluoruro de boro, ácido sulfúrico) ó con cloruros de ácido inorgánicos u orgánicos (tales como oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, fosgeno, cloruro tionílico, bromuro benzoílico ó una mezcla de fosgeno/cloruro de aluminio ó fosgeno/ácido clorhídrico ó fosgeno/oxiclорuro de fósforo) ó con fluoruros de trialquiloxonio ó con dialquilsulfatos.

5.

10.

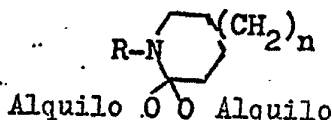
Los ésteres lactímicos se presentan entonces generalmente como sales complejas de fórmula



R y n poseen aquí el significado arriba indicado; Q y A significan, por ejemplo, los grupos siguientes:

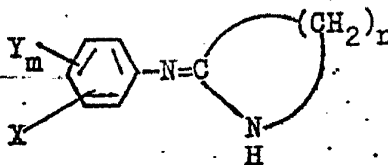


en la que R tiene el significado indicado, con anilinas sustituidas en presencia de agentes desulfurantes, tales como HgO , Ag_2O ó $\text{Hg}(\text{CN})_2$. También se pueden reaccionar los acetales de fórmula



5. en la que R tiene el significado arriba indicado, con amidas sustituidas.

Finalmente se pueden reaccionar las amidinas cíclicas de fórmula



con agentes alquilantes de fórmula

10.



en la que R tiene el significado arriba indicado y B significa un grupo éster reactivo, tal como halógeno, arilsulfonilo, por ejemplo, bencenosulfonilo, tosililo ó alquilsulfonilo, por ejemplo, metanosulfonilo.

15.

Como derivados de anilina empleados como producto de partida sean mencionados como ejemplos:



-8- 385181-4 NOV 1944

- 2,4-dicloro-anilina, 3-bromo-4-cloro-anilina, 2,4-di
bromo-anilina, 4-bromo-3-cloro-anilina, 2-bromo-4-
-cloro-anilina, 4-bromo-2-cloro-anilina, 4-fluor-3-
-bromo-anilina, 4-fluor-2-cloro-anilina, 4-cloro-3-
5. -metil-anilina, 4-bromo-2-metil-anilina, 4-cloro-2-
-etil-anilina, 4-bromo-2-etil-anilina, 4-cloro-3-
-metil-anilina, 4-bromo-3-metil-anilina, 4-metil-3-
-cloro-anilina, 4-metil-3-bromo-anilina, 2-cloro-4-
-trifluormetil-anilina, 2-trifluormetil-4-cloro-anili
10. na, 3-trifluormetil-4-cloro-anilina, 2-cloro-5-trifluor
metil-a milina, 2-cloro-5-difluormetil-anilina, 4-cloro-
-3-difluormetil-anilina, 3-cloro-4-difluormetil-anilina,
3-difluormetil-anilina, 2-metil-anilina, 3-metil-anilina,
4-metil-anilina, 2,3-dimetil-anilina, 2,4-dimetil-ani
15. lina, 2,5-dimetil-anilina, 2-etil-anilina, 3-etil-ani
lina, 4-etil-anilina, 2-etil-3-metil-anilina, 2-etil-
-4-metil-anilina, 3-etil-2-metil-anilina, 3-etil-4-
-metil-a milina, 4-etil-3-metil-anilina, isopropil-ani
lina, n-butil-anilina, sec.-butil-anilina, terc.-butil-
20. -anilina, isopropil-metil-anilina, butil-metil-anilina.

Como agentes alquilantes de fórmula

B - R

sean mencionados como ejemplos:

- 1,3-dicloropropeno, 1,2-dicloropropeno, 1,2,3-tricloro-
25. propeno, 1,3-dicloro-2-metil-propeno-(1), 1,3-dicloro-
2-etil-propeno-(1), 1,3-dicloro-2-propil-propeno-(1),
1,3-dicloro-2-isopropil-propeno-(1), 2,3-dicloro-2-metil-
-propano-(1), 2,3-dicloro-2-etil-propeno-(1), 2,3-diclo
ro-2-propil-propeno-(1), 2,3-dicloro-2-isopropil-pro
30. peno-1(1), 1,2,3-tricloro-2-metil-propeno, 1,2,3-tri-



cloro-2-etil-propeno, 1-cloro-3-tosiloxipropeno-(1),
1-cloro-3-metanosulfoniloxi-propeno(1), 3-bromo-1-
-cloro-propeno-(1), 1,3-dibromopropeno.

5. Las sustancias activas de la presente
invención tienen carácter básico. Se pueden emplear
como bases libres ó en forma de sus sales, por ejem-
plo, de hidroccloruros, sulfatos, fosfatos, nitratos,
acetatos ó naftalen-disulfatos.

10. Las bases libres, al igual que las sales,
muestran fuertes propiedades acaricidas, especialmente
contra los acaricidas que como ectoparásitos animales
atacan los animales tales como las reses y las ovejas.
Son por lo tanto muy bién adecuados para combatir los
ectoparásitos animales del orden de los acáridos.

15. Como ectoparásitos económicamente impor-
tantes de esta clase, que tienen un papel especial
en los países trópicos y subtrópicos, sean mencionados
como ejemplos: la garrapata bovina australiana y suda-
mericana *Boophilus microplus*, la garrapata bovina su-
dafricana *Boophilus decoloratus*, ambas de la familia
de los Ixodidae.

25. En el transcurso del tiempo se han vuel-
to en distintas zonas las garrapatas mencionadas resis-
tentes a los ésteres de ácido fosfórico y carbamatos
empleados hasta ahora como agente para combatirlos,
por lo cual resulta allí dudoso el poderlos combatir
con éxito. Para asegurar una cria de ganado económica
en éstas zonas de ataque existe por lo tanto una necesi-
dad en medios mediante los cuales se puedan combatir

30. con seguridad las garrapatas, también las cepas resis-

385181



-10-

- tentes, por ejemplo, del género *Boophilus*. En alto grado resistentes a los agentes de éster fosfórico y carbamatos hasta ahora empleados, son, en Australia, la cepa Ridgeland y Biarra de *Boophilus microplus*. Las
5. sustancias activas de la presente invención tienen una eficacia igual de buena contra las cepas de resistencia normal como también las resistentes, por ejemplo, de *Boophilus*. Asimismo actúan por ejemplo, fuertemente inhibidoras de la depositación de huevos sobre las
10. formas adultas.

- La aplicación de éstas sustancias activas se efectúa en la forma usual, por ejemplo, por pulverizado, riego, nebulización ó como baño (Dip). Las formulaciones ó las soluciones listas para aplicación pueden contener mezclados otros adyuvantes ó sustancias activas, tales como agentes de desinfección.
- 15.

Ejemplo A

- Ensayo in-vitro sobre el efecto inhibitor de la depositación de huevos en las garrapatas.
20. 3 partes de sustancia activa se mezclan con 7 partes de una mezcla de partes iguales de etilenglicolmonometiléter y nonilfenolpoliglicoléter. El concentrado de emulsión así obtenido se diluye con agua a la concentración de aplicación deseada en cada caso.
25. En éste preparado de sustancia activa se sumergen durante 1 minuto hembras adultas de garrapatas de la clase *Boophilus microplus* (resistentes) totalmente llenas. Después de introducir en cada caso 10 ejemplares hembra de las distintas cepas de garrapatas se
30. trasladan las distintas garrapatas a bandejas de mate-

385181



-11-

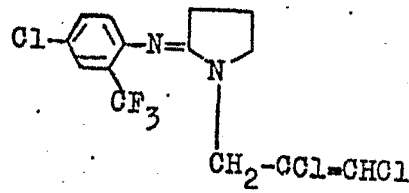
- rial sintético cuyo fondo se ha recubierto con un disco de papel filtrante. Después de 35 días se determina la eficacia del preparado de sustancia activa determinando la inhibición de la depositación de huevos fértiles en comparación con la depositación de huevos de garrapatas de control sin tratar. El efecto se expresa en %, significando un 100% que no se depositaron más huevos fértiles y 0% que las garrapatas depositaron huevos en forma normal como las garrapatas sin tratar.
- 5.
- 10.

Las sustancias activas comprobadas, las concentraciones comprobadas, los parásitos comprobados y los resultados obtenidos se desprenden de la tabla dada a continuación.



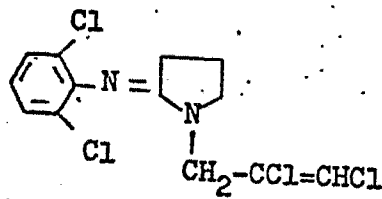
	0,1	0,05
	0,1	0,08
	0,1	0,03
	0,01	0,003
	0,1	0,08
	0,01	0,003

385181



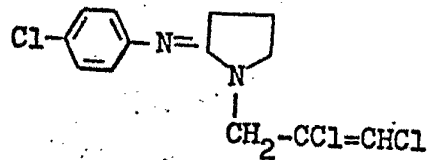
0,1

0,03



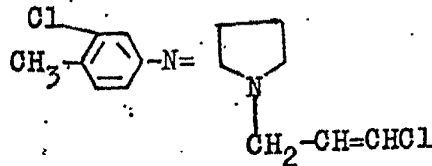
0,3

0,001



0,3

0,05

Ejemplos de preparaciónEjemplo 1

5. A una solución de 141,5 g (1,0 moles) de 2-cloro-4-aminotolueno y 159,5 g (1,0 moles) de N-[3-cloropropen-(2)-il-(1)]-pirrolidona en 1000 cc de tolueno se gotean a 20° 154 g (1,0 moles) de oxiclورو de fósforo, se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente y se calienta durante 4 horas bajo reflujo hasta que haya terminado la disociación de HCl.
10. Después de enfriar se separa la solución toluénica por decantación, el residuo se recoge en agua, se pone alcalino con lejía sódica y el producto de reacción se agita con una mezcla de cloroformo y éter. Después de evaporar el disolvente y destilar bajo presión reducida se obtienen 244 g de 1-[3-cloropropen-(2)-il-(1)]-2-(3-cloro-4-metil-fenil)-imino-pirrolidona de P.eb. 0,2 170°C.
- 15.

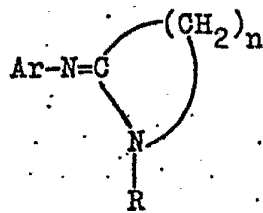
20. Trabajando en forma correspondiente se preparan las siguientes N-halógeno-alquénil-fenil-cicloamidinas (tabla 2).

385181

-16-



T A B L A 2

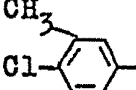
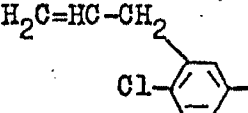
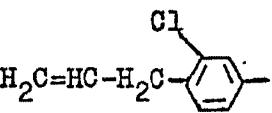
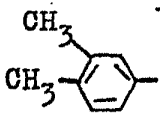
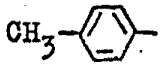
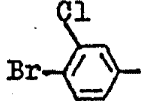
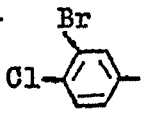
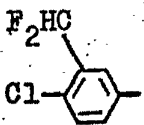
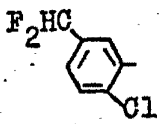
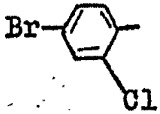


Ar	n	R	P. eb. (°C)/Torr
	3	CH ₂ -CH=CHCl	170 ^b /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	180 ^b /0,3
	3	CH ₂ -CH=CHCl	160 ^b /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	190 ^b /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	152 ^b /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	148 ^b /0,25
	3	CH ₂ -CH=CHCl	156 ^b /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	173 ^b /0,3

385181

-17-

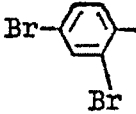
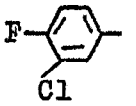
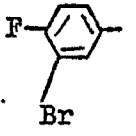
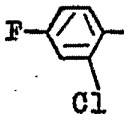
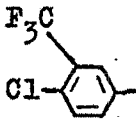
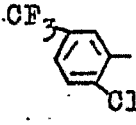
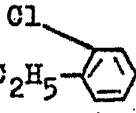
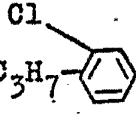
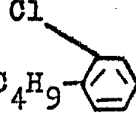


Ar	n	R	P.eb. (°C) Torr
	3	CH ₂ -CH=CHCl	165 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	194 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	196 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	160 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	140 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	190 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	192 ^δ /0,1
	3	CH ₂ -CH=CHCl	164 ^δ /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	160 ^δ /0,2
	3	CH ₂ -CH=CHCl	184 ^δ /0,1

385181

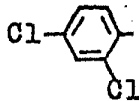
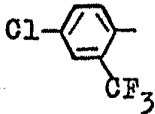
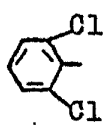
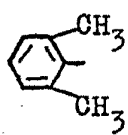
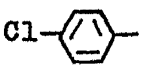
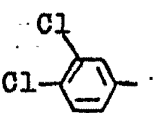
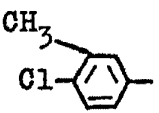
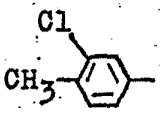
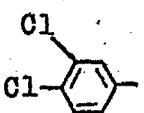
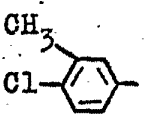
-18-

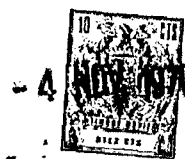


Ar	n	R	P.e.b. (°C) Torr
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$200^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$165^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$180^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$160^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$170^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$165^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$185^\phi/0,2$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$198^\phi/0,2$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$210^\phi/0,2$

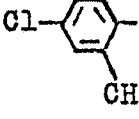
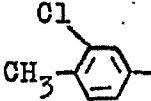
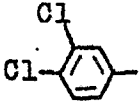
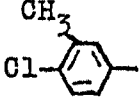
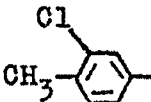
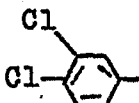
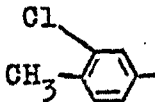
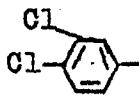
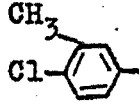


385181

Ar.	n	R	P.eb. (°C) Torr
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	165-170°/0,3
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Punto de fusión 114-115°C
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CHCl}$	Aceite no destilable
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CH}_2$	185°/0,1
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CH}_2$	160°/0,1



385181

Ar	n	R	P.eb. (2C) Torr
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=CH}_2$	$166^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CHCl}$	$182^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-C(C}_2\text{H}_5\text{)=CHCl}$	$207^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=C(CH}_3\text{)Cl}$	$192^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-CH=C(C}_2\text{H}_5\text{)Cl}$	$203^\phi/0,1$
	3	$\text{CH}_2\text{-C(CH=CH}_2\text{)(C}_2\text{H}_5\text{)Cl}$	$212^\phi/0,2$
	3	$\text{CH}_2\text{-CCl=C(CH}_3\text{)}_2$	$202^\phi/0,15$
	4	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$202^\phi/0,1$
	4	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$175^\phi/0,1$



385181

Ar	n	R	P.eb. (°C) Torr
	4	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$174^\phi/0,1$
	4	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$171^\phi/0,1$
	5	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$210^\phi/0,1$
	5	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$185^\phi/0,2$
	5	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$188^\phi/0,2$
	5	$\text{CH}_2\text{-CH=CHCl}$	$182^\phi/0,1$



Ejemplo 2 -

5. A una solución de 141,5 g de 2-cloro-4-aminotolueno y 159,5 g de N-[3-cloro-propen-(2-il-(1)]-pirrolidona en 250 cc de tolueno se gotea una solución de 99 g de fosgeno en 750 cc de tolueno, se agita durante 90 minutos a 20°C y se calienta después durante 4 horas bajo reflujo. Después de la elaboración descrita en el ejemplo 1 se obtienen 217 g de 1-[3-cloropropen-(2-il-(1)]-(3-cloro-4-metil-fenil)-imino-pirrolidina de P.eb. 0,2 170°C.
- 10.

Ejemplo 3 -

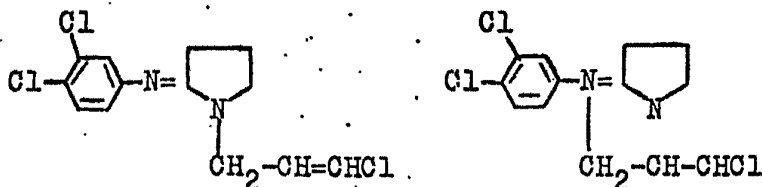
15. Una solución de 35 g de N-[3-cloro-propen-(2-il-(1)]-tiopirrolidona y 40 g de 2-cloro-4-aminotolueno en 400 cc de etanol se agita fuertemente bajo adición de 75 g de óxido de mercurio durante 8 horas a 0°C y después durante 15 horas a 10°C. Se separa del precipitado por aspiración, el residuo se destila bajo presión reducida y se obtienen 11,3 g de 1-[3-cloropropen-(2-il-(1)]-(3-cloro-4-metil-fenil)-imino-pirrolidina de P.eb. 0,2 170°C.
- 20.

Ejemplo 4 -

25. A 22,9 g (0,1 moles) de 3,4-diclorofenil-iminopirrolidina disueltos en 100 cc de tetrahidrofurano se gotean a 20°C 12,8 g (0,115 moles) de 1,3-dicloropropeno y se calienta a continuación durante la noche bajo reflujo. Se separa por aspiración del precipitado obtenido (en su mayor parte hidrocloreto de 3,4-diclorofenilimino-pirrolidina). El filtrado se lava varias veces con agua. Después de separar la fase orgánica se evapora y se destila. Se obtiene una mezcla de 1-[3-
- 30.



-cloropropeno-(2)-il-(1)7-(3,4-diclorofenil)-imino-
pirrolidina y N-(3,4-diclorofenil)-N-73-cloro-propen-
-(2)-il(1)7-amino-pirrolina de fórmula



5. del P.eb._{0,2} 160-200°C del que, después de destilar en una columna se puede separar el 1-73-cloropropen-
-(2)-il-(1)7-3,4-diclorofenil)-iminopirrolidina,
P.eb._{0,1} 190°C. Rendimiento: 8,5 g.

Ejemplo 5 -

10. 14,5 g de 2-cloro-4-aminotolueno y 20,2 g de diacetal de N-73-cloropropen-(2)-il-(1)7-pirrolidona (obtenido de fluorborato de trietiloxonio y N-73-cloropropen-(2)-il-(1)7-pirrolidona) se calienta a 110-140°C, separándose por destilación en el plazo de 50 minutos el alcohol liberado durante la reacción. El residuo,
15. dá después de destilar en vacío, 22,1 g de 1-73-cloro-propen-(2)-il-(1)7-(3-cloro-4-metil-fenil)-imino-pirrolidina de P.eb._{0,2} 170°C.

N O T A

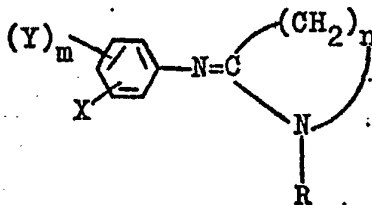
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

12/11



5. corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Alemania nº P 19 55 481.5 de 4 de noviembre de 1.969 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 COMPOSICIONES ECTOPARASITICIDAS; caracterizándose por lo siguiente:

10. 1ª - Procedimiento para la obtención de composiciones ectoparasiticidas, caracterizado porque comprende mezclar N-halogenoalquenil-fenil-cicloamidinas, y sus sales, de fórmula:



15. en la que n representa 3, 4 ó 5, m es igual a 0, 1 ó 2, R significa un resto halogenoalquenilo con 3-7 átomos de carbono en el que los átomos de halógeno están varias veces enlazados a átomos de carbono, X significa halógeno, tal como cloro, fluoro ó bromo, además trifluormetilo, difluormetilo, alquilo ó alquenilo con 1-4 átomos de carbono e Y significa halógeno, tal como cloro, fluor ó bromo, además trifluormetilo, alquilo ó alquenilo, con 1-4 átomos de carbono, con materiales de carga y, en caso dado, con materiales tensioactivos, empleándose 0,1 - 95 partes en peso de material

14.

385184

NOV 1970



-25-

activo por 99,9 - 5 partes en peso de materiales auxiliares.

- 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolventes se emplean aromatos, aromatos clorados, parafinas, alcoholes, aminas ó derivados amínicos; como materiales de carga sólidos, las molturaciones de minerales naturales ó molturaciones de minerales sintéticos y como materiales tensioactivos emulsionadores no ionógenos o aniónicos, ó lignina, deslixiviaciones sulfíticas ó metilcelulosa.
- 5.
- 10.

3ª - Procedimiento para la obtención de composiciones ectoparasiticidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 4 NOV. 1970

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
n. Firmado: F. Hernández Ruiz

Hof.