

3. COPIA

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 15 219-Sp.

Int. No: 007 F//ADIN 429619

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar ésteres de ácidos O-etil-S-n-propil-O- \lceil piridaz-(6)-on-(3)-il \rceil -tionotiofosfóricos.

=====

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

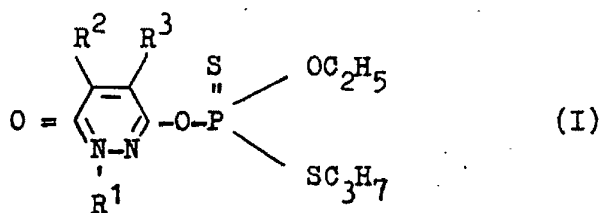
=====

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres de ácidos O-etil-S-n-propil-O- \lceil piridaz-(6)-on-(3)-il \rceil -tionotiofosfóricos que muestran un efecto insecticida y acaricida.

Ya se dió a conocer que ésteres de ácidos tionofosfó-
ricos, tales como los ésteres de los ácidos
O,O-dietil-O- $\left[\begin{array}{l} \text{ftalaz-(8)-on-(3)-il} \\ \text{piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{2-metil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-}\beta\text{-cianoetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-etoxicarbonilmetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-p-metilfenil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \end{array} \right]$ -tionofosfórico,
5 O,O-dietil-O- $\left[\begin{array}{l} \text{ftalaz-(8)-on-(3)-il} \\ \text{piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{2-metil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-}\beta\text{-cianoetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-etoxicarbonilmetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-p-metilfenil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \end{array} \right]$ -tionofosfórico,
10 O,O-dietil-O- $\left[\begin{array}{l} \text{ftalaz-(8)-on-(3)-il} \\ \text{piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{2-metil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-}\beta\text{-cianoetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-etoxicarbonilmetil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \\ \text{1-p-metilfenil-piridaz-(6)-on-(3)-il} \end{array} \right]$ -tionofosfórico,
fórico,

tienen buenas propiedades insecticidas y acaricidas (compárese, por ejemplo: Patentes norteamericanas Nos. 2.759.937, 2.759.938 y 3.310.560; además, la Solicitud de Patente japonesa publicada No. 20.025/72). Esos compuestos, sin embargo, tienen además una alta toxicidad para animales de sangre ca-
15 liente.

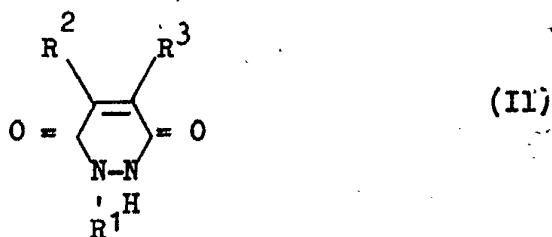
Ahora se ha encontrado que muestran una muy buena eficacia insecticida y acaricida y además una baja toxicidad para animales de sangre caliente, los nuevos ésteres de ácidos
20 O-etil-S-n-propil-O- $\left[\begin{array}{l} \text{piridaz-(6)-on-(3)-il} \end{array} \right]$ -tionotiofosfóricos de fórmula



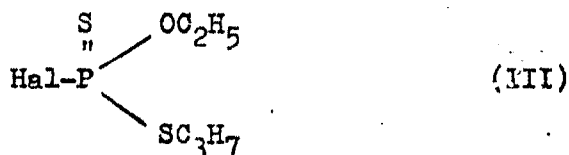
en la cual R^1 representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo eventualmente sustituido,
30 así como un heterociclo de 5 o 6 miembros con un heteroátomo

o un heterogrupo, el cual está ligado eventualmente mediante un grupo metilo a nitrógeno, R^2 y R^3 representan, ya sea individual e independientemente una de otra, hidrógeno y/o alquilo, o ya sea conjuntamente una con otra, un grupo $(CH)_4$ que con los átomos de carbono vecinos forman un núcleo bencénico agrupado.

Además, se ha encontrado que se obtienen los ésteres de ácidos tionotiofosfóricos de la constitución (I), si derivados de hidracida de ácido maléico de la fórmula



15 en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con un halogenuro de éster de ácido O-etil-S-propil-tionotiofosfórico de la fórmula

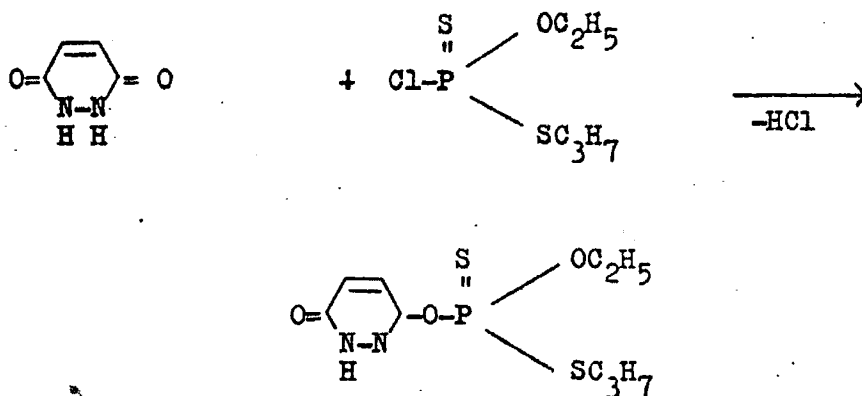


25 en la cual Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, eventualmente en presencia de disolventes o diluyentes y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos.

30 Sorprendentemente, los ésteres de ácidos tionotiofosfóricos de la fórmula I muestran un mejor efecto insecticida y acaricida a una toxicidad sustancialmente más baja para animales de sangre caliente que los compuestos anteriormente co-

nocidos de una constitución análoga y de igual orientación de actividad. Por consiguiente, las sustancias activas según el invento representan un verdadero enriquecimiento de la técnica. Además, las nuevas sustancias contribuyen a la reducción de la gran necesidad de preparados siempre nuevos en el campo de la lucha contra las plagas. Esta necesidad proviene del hecho de que a los pesticidas que se encuentran en el comercio, justamente también en atención a cuestiones de la protección del medio ambiente, se imponen exigencias cada vez más graves, tales como la baja toxicidad para animales de sangre caliente y la baja fitotoxicidad, la descomposición rápida sobre o en las plantas en breves tiempos de carencia, la eficacia contra parásitos resistentes, etc.

Si, como sustancias de partida, se emplean por ejemplo hidracida de ácido maléico y cloruro de éster de ácido O-etil-S-n-propil-tionotiofosfórico, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



Las sustancias de partida aplicables según el procedimiento están definidas terminantemente por las fórmulas generales (II) y (III). En la fórmula (II), R¹ representa pre-

feriblemente hidrógeno o alquilo lineal o ramificado con 1 a 6, particularmente 1 a 4 átomos de carbono, que puede estar sustituido por el grupo ciano, además, por halógeno, particularmente cloro y/o bromo; alcoxicarbónilo, alquilcarbonilo, 5 alcoxi o alquiltio cada vez con 1 a 4, particularmente 1 a 3 átomos de carbono en la parte alcoxi, respectivamente alquiltio. Además, R^1 significa preferiblemente un grupo metilo eventualmente sustituido por un heterociclo de 5 o 6 miembros, preferiblemente hidrogenado totalmente, que contiene un heteroátomo, preferiblemente N o S, o un heterogrupo, preferiblemente 10 SO_2 . Además, R^1 representa preferiblemente alquenilo o alquinilo con 2 a 6, particularmente 2 a 4 átomos de carbono, o fenilo eventualmente sustituido que puede contener una o varias veces los siguientes sustituyentes: halógeno, tal 15 como cloro, bromo, o fluor; alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, particularmente metilo o ter-butilo; nitro y/o ciano; alcoxi y alquiltio con 1 a 2 átomos de carbono, por ejemplo etoxi y metiltio; halogenoalquilo con 1 a 2 átomos de carbono y 2 a 5 átomos de halógeno, particularmente cloro y/o fluor. 20 Además, R^1 representa preferiblemente un heterociclo de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo, preferiblemente N o S, o un heterogrupo, preferiblemente NH o SO_2 . Como radicales heterocíclicos R^1 , a título de ejemplo, sean mencionados 1,1-dióxido de tiofeno y piperidina.

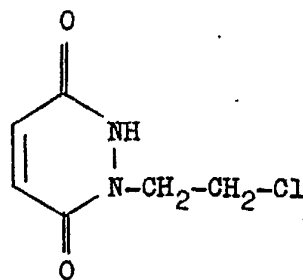
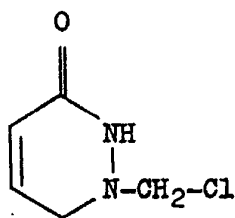
25 En la fórmula (II), R^2 y R^3 preferiblemente representan individual e independientemente una de otra hidrógeno o alquilo lineal o ramificado con 1 a 4, particularmente 1 a 2 átomos de carbono. A título de ejemplo, sean mencionados los radicales metilo y etilo. Además, R^2 y R^3 pueden representar 30 conjuntamente una con otra un puente de metina de cuatro miembros

bros, el cual forma con los átomos de carbono vecinos un núcleo bencénico agrupado.

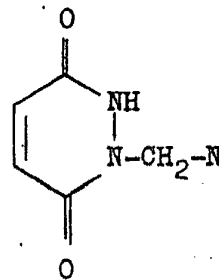
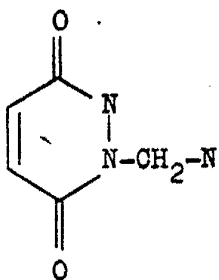
Las hidracidas de ácido maléico de la fórmula (II) empleadas como sustancias de partida, son conocidas de la literatura o pueden ser producidas según métodos usuales,

De las hidracidas de ácido maléico aplicables como materiales de partida según el procedimiento, a título de ejemplo, sean citadas:

10

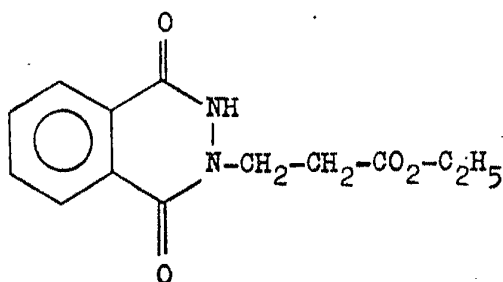


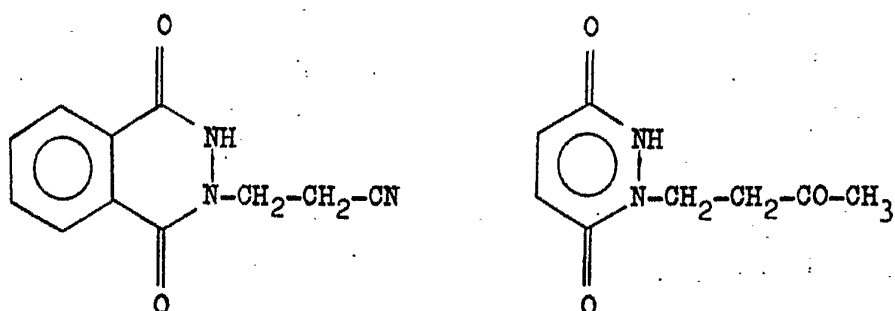
15



20

25





10 El procedimiento de fosforilación para la producción de las nuevas sustancias, es realizado preferiblemente con el empleo concomitante de disolventes o diluyentes apropiados. Como tales entran en consideración prácticamente todos los disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen particularmente hidrocarburos alifáticos y aromáticos eventualmente clorados, tales como benceno, tolueno, xileno, nafta, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; éteres, por ejemplo éter dietílico o dibutílico, dioxano; además, cetonas; tales como acetona, metiletilcetona, metil-
15 isopropilcetona y metilisobutilcetona; además, nitrilos, por ejemplo acetonitrilo y propionitrilo; además, amidas, tales como dimetilformamida y dimetilacetamida.

20 Como aceptores de ácidos pueden encontrar aplicación todos los usuales agentes ligadores de ácidos. Comprobaron ser particularmente eficaces los carbonatos y alcoholatos de álcali, tales como los carbonatos, metilatos, etilatos y ter-
25 -butilatos de sodio y de potasio; además, aminas alifáticas, aromáticas o heterocíclicas, por ejemplo trietilamina, dimetil-anilina, dimetilbencilamina y piridina.

30 Las temperaturas de reacción pueden variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre -10 y + 80°C, preferiblemente entre 20 y 70°C.

Por lo general, la reacción se desarrolla a la presión normal.

5 Para la realización del procedimiento, se aplican las sustancias de partida, en la mayoría de los casos, en la relación equimolar. Un exceso de uno u otro de los componentes de reacción no aporta ninguna ventaja esencial. Por lo general, se lleva a cabo la reacción en un disolvente en presencia de un aceptor de ácidos y entonces se agita la mezcla de reacción durante varias horas. Subsiguientemente se vierte
10 la mezcla en agua y se la elabora según métodos usuales. Los nuevos productos se presentan en forma cristalina o como aceites y pueden ser caracterizados por su punto de fusión y/o por su índice de refracción.

15 Como ya se ha mencionado, los ésteres de ácidos O-etil-O-n-propil-O- $\left[\begin{array}{c} \text{piridaz-(3)-on-(6)-il} \\ \text{7} \end{array} \right]$ -tionotiofosfóricos según la invención se distinguen por una eficacia insecticida y acaricida sobresaliente no solamente contra parásitos de plantas, sino también contra parásitos antihigiénicos y de provisiones. Tienen un buen efecto contra insectos tanto chupadores, como también mordedores y contra parásitos de la familia de ácaros (Acarinae). Por esta razón, los compuestos
20 según la invención son aplicados con buen resultado en la protección de plantas, en el sector de la higiene y de la veterinaria como agentes para combatir parásitos.

25 A los insectos chupadores pertenecen esencialmente pulgones (Aphidae), tales como el pulgón verde del duraznero (*Myzus persicae*), el pulgón negro de la habichuelas (*Doralis fabae*), el pulgón de la avena (*Ropalosiphum padi*), el pulgón de las arvejas (*Macrosiphum pisi*), el pulgón de las papas (*Macrosiphum solanifolii*); además, el pulgón de agalla del grose
30

llero (*Crystomyzus korschelti*), el pulgón harinoso de manzanos (*Sappaphis mali*), el pulgón harinoso de ciruelos (*Hyalopterus arundinis*) y el pulgón negro de cerezos (*Myzus cerasi*); además, cochinillas (*Coccina*), por ejemplo, la cochinilla de la hiedra (*Aspidiotus hederae*), la cochinilla de los agrinos (5 *Lecanium hesperidum*), así como el pulgón pegajoso (*Pseudococcus maritimus*); tisanópteros (*Thysanoptera*), tales como *Hercinothrips femoralis*, y chinches, por ejemplo, la chinche de las remolachas (*Piesma quadrata*), la chinche del algodón (10 *Dysdercus intermedius*), la chinche de cama (*Cimex lectularius*), la chinche feroz (*Rhodnius prolixus*) y la chinche de Chagas (*Triatoma infestans*); además, cigarras, tales como *Euscalis bilobatus* y *Nephotettix bipunctatus*.

En cuanto a los insectos mordedores, principalmente han de mencionarse las orugas de mariposas (*Lepidoptera*), tales como la palomilla de las coles (*Plutella maculipennis*), la lagarta peluda (*Lymantria dispar*), la esfinge ano de oro (15 *Euproctis chrysorrhoea*), la oruga de librea (*Malacosoma neutria*); además, la noctuela de las coles (*Mamestra brassicae*) y la noctuela de los sembrados (*Agrotis segetum*), la gran piéride de las coles (*Pieris brassicae*), la pequeña falena invernal (*Cheimatobia brumata*), la lagarta pequeña de la encina (*Tortrix viridana*), la oruga negra de antiope (*Laphygma frugiperda*) y la rosquilla negra del algodón egipcio (20 *Prudenia litura*); además, la polilla de textiles (*Hyponomeuta padella*), la polilla de la harina (*Ephestia kühniella*) y la gran polilla de la cera (*Galleria mellonella*).

Además, a los insectos mordedores pertenecen los coleópteros (*Coleoptera*), por ejemplo el gorgojo (*Sitophilus granarius*) = (*Calandra granaria*), la dorifora (*Leptinotarsa* 30

decemlineata), la crisomela de la romaza (*Gastrophysa viridula*), la crisomela del rábano picante (*Phaedon cochleareae*), el escarabajo brillante de la colza (*Meligethes aeneus*), el coleóptero del frambueso (*Byturus tomentosus*), el gorgojo de las habichuelas (*Bruchidius = Acanthoscelides obtectus*), el dermesto (*Dermestes frischi*), el escarabajo de Khapra (*Trogoderma granarium*), el gorgojo pardo rojizo de la harina de arroz o tribolio castaño (*Tribolium castaneum*), el gorgojo del maíz (*Calandra o Sitophilus zeamais*), el anobio de pan (*Stegobium paniceum*), el tenebrio molitor) y la carcoma dentada de los cereales (*Oryzaephilus surinamensis*), pero también las especies que habitan en la tierra, por ejemplo larvas de eláteros (*Agriotes spec.*) y larvas de abejorros (*Melolontha melolontha*); cucarachas, tales como la cucaracha alemana (*Blattella germanica*), la cucaracha americana (*Periplaneta americana*), la cucaracha de Madeira (*Leucophaea o Rhyparobia madeirae*), la cucaracha negra de las cocinas (*Blatta orientalis*), la cucaracha gigante (*Blaberus giganteus*) y la cucaracha gigante negra (*Blaberus fuscus*), así como *Henschcutedenia flexivitta*; además, ortópteros, por ejemplo el grillo (*Acheta domesticus*); comejenes, tales como los comejenes de tierra (*Reticulitermes flavipes*) e himenópteros, tales como las hormigas, la hormiga de la pradera (*Lasius niger*).

Los dípteros comprenden esencialmente las moscas, tales como las drosófilas (*Drosophila melanogaster*), la mosca de frutas del Mediterraneo (*Ceratitis capitata*), la mosca doméstica (*Musca domestica*), la pequeña mosca doméstica (*Fannia canicularis*), la mosca brillante (*Phormia aegina*) y el moscón azul de la carne (*Calliphora erythrocephala*), así como el tábano (*Stomoxys calcitrans*); además, mosquitos, por ejem-

plo cénzalos, tales como el mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*), el mosquito doméstico (*Culex pipiens*) y el mosquito de la malaria (*Anopheles stephensi*).

5 A los ácaros (Acari) pertenecen particularmente los ácaros hiladores (Tetranychidae), tales como el ácaro hilador de habichuelas (*Tetranychus telarius* = *Tetranychus althaeae* o *Tetranychus urticae*) y el ácaro hilador de los frutales (*Paratetranychus pilosus* = *Panonychus ulmi*), ácaros de agallas, por ejemplo el ácaro de agalla del grosellero (*Eriophyes ribis*) y tarsonemidos, por ejemplo el ácaro amarillo o de la punta de brotes (*Hemitarsonemus latus*) y el ácaro del fresal o de ciclámenes (*Tarsonemus pallidus*); finalmente el arador del cuero (*Ornithodoros moubata*).

10 Además, las sustancias activas según el invento se distinguen por una toxicidad muy baja contra animales de sangre caliente que permite considerarlas excelentemente apropiadas para combatir ectoparásitos en animales de la clase de insectos, por ejemplo, contra larvas de dípteros parasitarios en animales de sangre caliente, tales como *Lucilia sericata* o *Lucilia cuprina* - especies sensibles y resistentes - *Chrysomya chlorophyga* y larvas de tábanos, por ejemplo el tábano de bóvidos *Hypoderma bovis*.

15 La aplicación de las sustancias activas sobre el sector de la medicina veterinaria, es efectuada en forma usual, por ejemplo por espolvoreo, pulverización, riego, vaporización o como baño. A las formulaciones o soluciones listas para el uso pueden agregarse todavía otras sustancias auxiliares, diluyentes y/o agentes tensioactivos, respectivamente otras sustancias activas, tales como insecticidas o desinfectantes.

20 30 Las sustancias activas según el invento pueden ser el

boradas en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas formulaciones son producidas en forma conocida, por ejemplo mezclándose las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos y/o sustancias de vehículo, eventualmente con el empleo de agentes tensioactivos, vale decir, emulsivos y/o agentes dispersantes, pudiendo emplearse, por ejemplo en el caso de la utilización del agua como diluyente, eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Entran en consideración esencialmente, como disolventes líquidos: hidrocarburos aromáticos (por ejemplo xileno, benceno), hidrocarburos aromáticos clorados (por ejemplo clorobencenos), parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), alcoholes (por ejemplo metanol, butanol), disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y sulfóxidos de dimetilo, así como agua; como sustancias sólidas de vehículo: minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta) y minerales sintéticos molidos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos); como emulsivos: emulsivos no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, por ejemplo éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos alquílicos y arílicos; como agentes dispersantes por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito, metil-celulosa.

Las sustancias activas según el invento pueden estar presentes en las formulaciones en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

Por lo general, las formulaciones contienen entre 0,1 y 95 % en peso de sustancia activa, preferiblemente entre 0,5 y 90 % en peso.

Las sustancias activas pueden ser aplicadas como tales, en forma de sus formulaciones o en las formas de aplicación de ellas preparadas, tales como soluciones listas para el uso, concentrados emulsionables, emulsiones, suspensiones, polvos rociables, pastas, polvos solubles, agentes de espolvoreo y granulados. La aplicación es efectuada en la forma usual, por ejemplo por rociada, pulverización, nebulización, espolvoreo, esparcimiento, fumigación, gasificación, riego, desinfección o incrustación.

Las concentraciones de la sustancia activa en las preparaciones listas para aplicar, pueden variar dentro de límites amplios. Por lo general, están entre 0,0001 y 10 %, preferiblemente entre 0,01 y 1 %.

Las sustancias activas pueden ser aplicadas también con buen resultado en el procedimiento de volumen ultra-bajo, donde es posible aplicar formulaciones de hasta un 95 % o hasta de un 100 %.

Ejemplo A

Ensayo con *Drosophila*.

Disolvente: 3 partes en peso de acetona

Emulsivo: 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico.

Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezcla 1 parte en peso de la sustancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

Mediante una pipeta, se aplica 1 cm³ de la preparación de sustancia activa a un disco de papel para filtrar de 7 cm de diámetro. Se coloca este disco en estado mojado sobre la abertura de un recipiente de vidrio, en el cual se encuentran

unas 50 drosófilas (*Drosophila melanogaster*) y se lo cubre con una placa de vidrio.

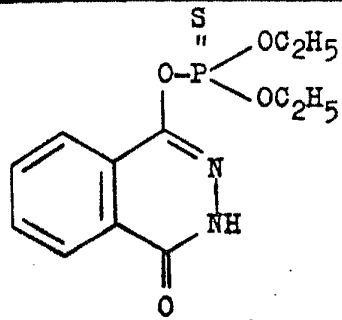
Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las moscas, mientras que 0 % significa que no fué matada ninguna mosca.

Las sustancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados, constan de la siguiente tabla:

Tabla A.

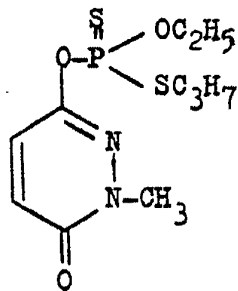
(Ensayo con *Drosophila*)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de un día
------------------	---	---

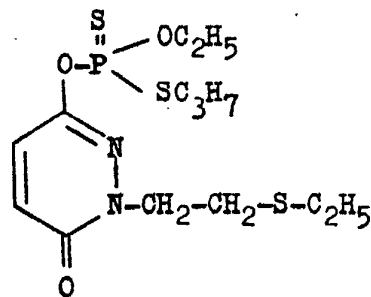


(conocida)

0,1	100
0,01	0

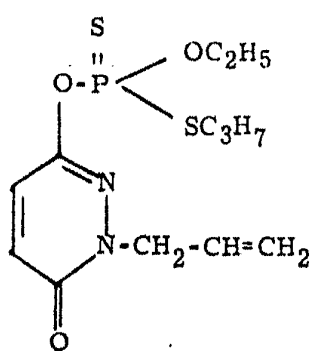
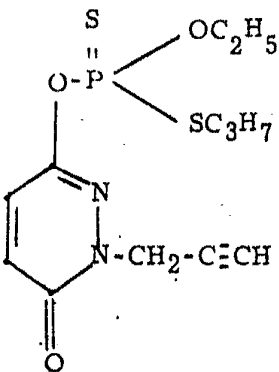
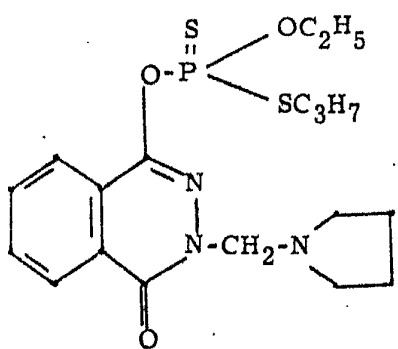


0,1	100
0,01	100



0,1	100
0,01	100

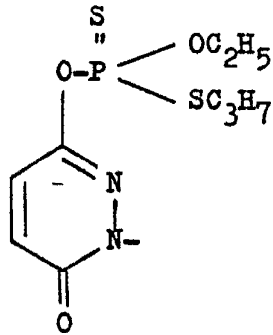
Tabla A. (continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de un día
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>100</p>
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>100</p>
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>100</p>

T a b l a A. (continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de un día
------------------	---	---

5



0,1

100

0,01

100

10

Ejemplo B.

Ensayo con *Plutella*

Disolvente: 3 partes en peso de acetona

Emulsivo: 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico.

15

Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezcla 1 parte en peso de la sustancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

20

La preparación de sustancia activa es rociada sobre hojas de col (*Brassica oleracea*) hasta su mojadura al grado de formación de rocío, y sobre las mismas se colocan orugas del arañuelo de las coles (*Plutella maculipennis*).

25

Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las orugas, mientras que 0 % significa que no fué matada ninguna oruga.

30

Las sustancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados constan en la siguiente tabla:

Tabla B.

(Ensayo con *Plutella*)

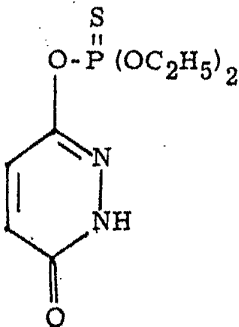
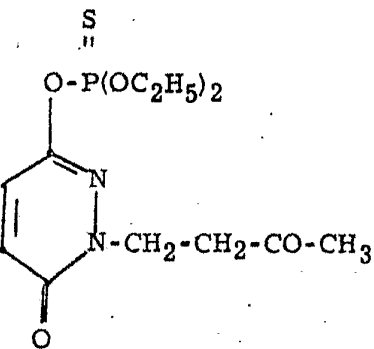
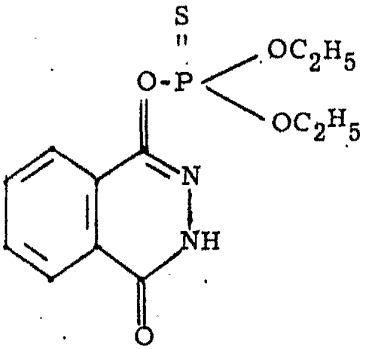
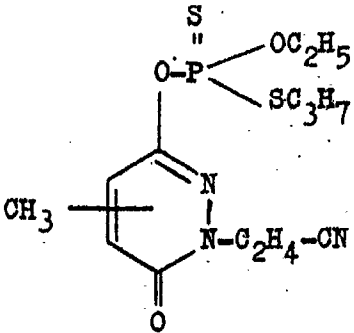
Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 3 días
 <chem>CCOP(=O)(OC)c1ccc[nH]c1=O</chem> (conocida)	0,1 0,01 0,001	100 80 0
 <chem>CCOP(=O)(OC)c1ccc[nH]c1=O.NC(=O)Cc2ccccc2</chem> (conocida)	0,1 0,01 0,001	100 80 0
 <chem>CCOP(=O)(OC)c1ccc[nH]c1=O</chem> (conocida)	0,1	0

Tabla B. (continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 3 días
	0,1	100
	0,01	100
	0,001	95
	0,1	100
	0,01	100
	0,001	95
	0,1	100
	0,01	100
	0,001	95

Tabla B. (continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 3 días
	0,1	100
	0,01	100
	0,001	100

Ejemplo C.

Ensayo con *Tetranychus* (resistente)

15 Disolvente: 3 partes de peso de acetona

Emulsivo: 1 parte en peso de éster alquilaril-poliglicólico

Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezcla 1 parte en peso de la sustancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

20 La preparación de sustancia activa es pulverizada sobre plantas de judías (chauchas) (*Phaseolus vulgaris*) de una altura de 10 a 30 cm, hasta su mojadura al grado de formación de gotas. Estas plantas de judías (chauchas) están fuertemente atacadas por todos los estados de desarrollo del ácaro hilador común o del ácaro hilador de la judía (chaucha) (*Tetranychus urticae*).

25 Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matados todos los

ácidos hiladores, mientras que 0 % significa que no fué matado ningún ácaro hilador.

Las sustancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados constan en la siguiente tabla:

T a b l a C.

(Ensayo con Tetranychus)

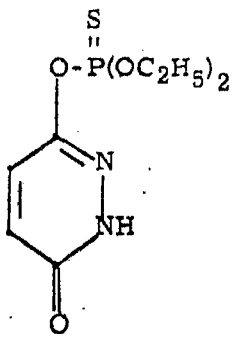
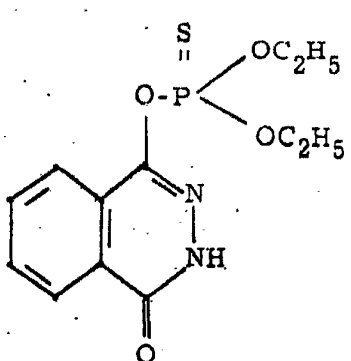
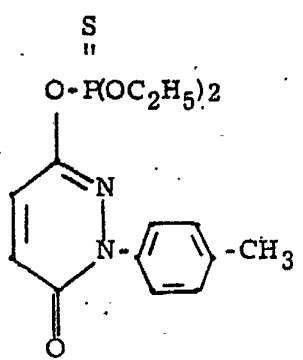
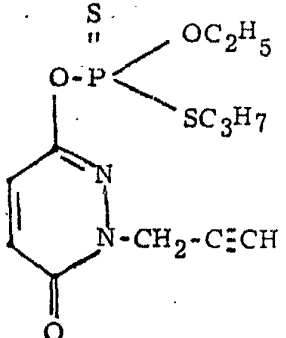
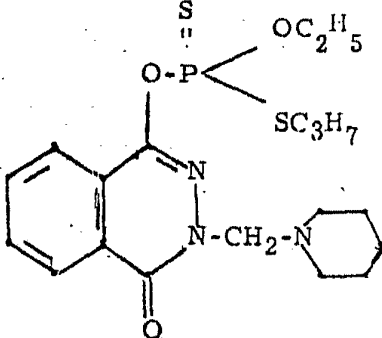
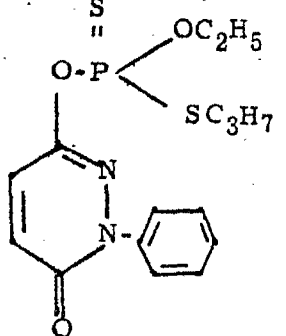
Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 2 días
 <p>(conocida)</p>	0,1	20
 <p>(conocida)</p>	0,1	0
 <p>(conocida)</p>	0,1 0,01	40 0

Tabla C. (continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 2 días
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>45</p>
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>80</p>
	<p>0,1</p> <p>0,01</p>	<p>100</p> <p>100</p>

Ejemplo D.

Ensayo con larvas parasitarias de moscas

Disolvente: 35 partes en peso de éter etilenpoliglicol-mono-
metílico,

5 Emulsivo: 35 partes en peso de éter nonilfenolpoliglicóli-
co.

10 Para obtener una preparación adecuada de sustancia ac-
tiva, se mezclan 30 partes en peso de la respectiva sustancia
activa con la cantidad indicada del disolvente que contiene
la proporción arriba indicada del emulsivo y se diluye el
concentrado así obtenido con agua hasta la concentración de-
seada.

15 Unas 20 larvas de moscas (*Lucilia cuprina*) son intro-
ducidas en un tubito de ensayo que contiene aproximadamente
2 cm³ de musculatura de caballo. A esta carne de caballo se
aplican 0,5 ml de la preparación de sustancia activa. Al cabo
de 24 horas, se determina el grado de destrucción en %, sig-
nificando 100 % que fueron matadas todas las larvas, y 0 %
que no fué matada ninguna larva.

20 Los resultados de los ensayos están resumidos en la
Tabla D.

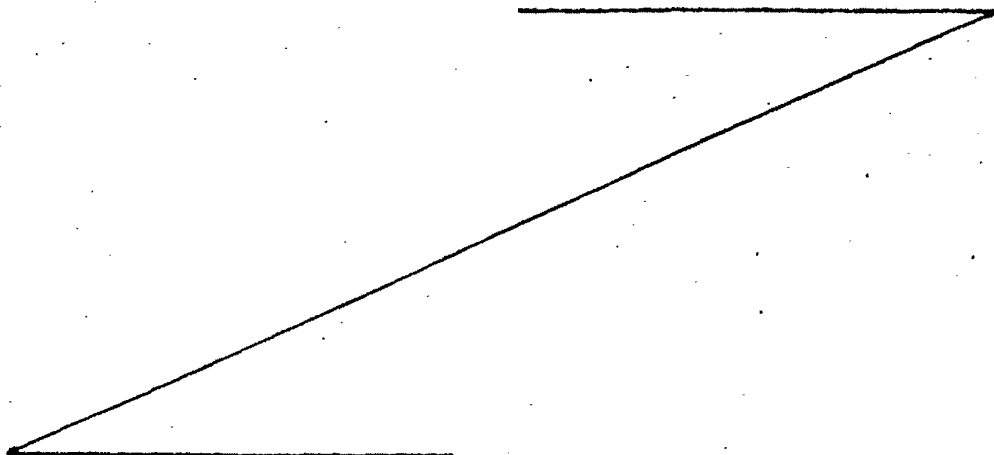


Tabla D.

(Ensayo con larvas parasitarias de moscas)

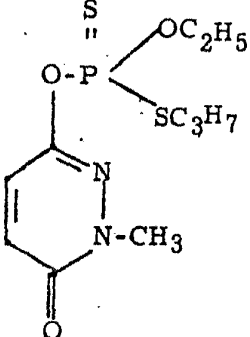
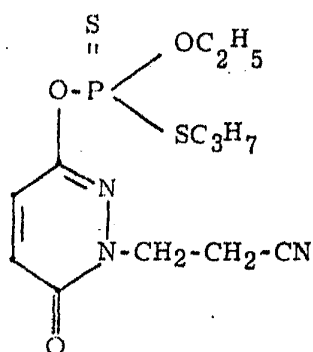
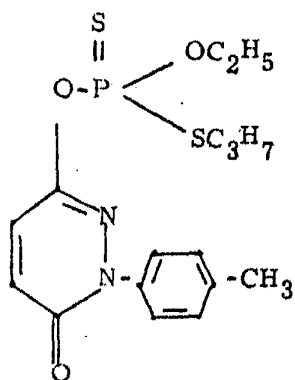
Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en ppm	grado de destrucción en % Lucilia cuprina resistente
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P-O-} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{N-N} \\ \text{H} \end{array} = \text{O}$ <p>(conocida)</p>	<p>300</p> <p>30</p>	<p>100</p> <p>< 50</p>
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{-P-O-} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{N-N} \\ \\ \text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 \end{array} = \text{O}$ <p>(conocida)</p>	<p>100</p> <p>10</p>	<p>100</p> <p>> 50</p>
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{O-P} \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{SC}_3\text{H}_7 \end{array}$ 	<p>100</p> <p>30</p> <p>10</p>	<p>100</p> <p>100</p> <p>100</p>

Tabla D. (Continuación)

Sustancia activa	concentración de la sustancia activa en ppm	grado de destrucción en % Lucilia cuprina resistente
------------------	---	---



100	100
30	100
10	100



100	100
30	100
10	100
3	> 50

Ejemplo E.

Ensayo de toxicidad / peroral

Animal de ensayo: rata albina (*Rattus norvegicus*)

Evaluación al cabo de 7 días.

5

Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezclan 3 partes en peso de sustancia activa con 2,8 partes en peso de ácido silícico altamente disperso y 4,2 partes en peso de talco. De este concentrado de sustancia activa, bajo adición de un poco de goma vegetal pulverizada, por frotamiento con agua se preparan suspensiones que en 1 ml de líquido contienen la cantidad de sustancia activa a aplicar por 100 g del peso de cuerpo del animal. La dosificación es efectuada volumétricamente después de determinarse el peso de los animales de ensayo. La administración es efectuada oralmente mediante una sonda abotonada de acero. La evaluación se hace cada vez después del transcurso del lapso de tiempo arriba indicado a contar de la administración de la sustancia activa.

10

15

20

La determinación de los valores de DL₅₀ (dosis de sustancia activa con la cual se mata un 50 % de los animales tratados), procede en forma usual, de los valores de mortalidad de las dosis variadas en progresión geométrica.

Las sustancias activas y los valores DL₅₀ constan en la siguiente tabla

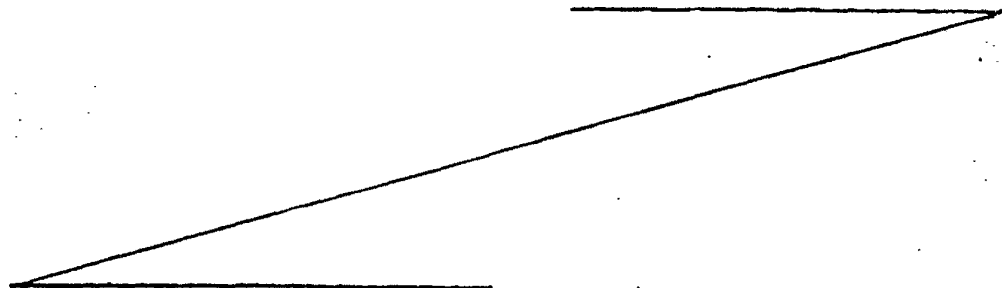
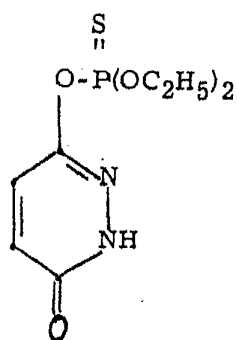


Tabla E.

(Ensayo de toxicidad / rata albina / peroral)

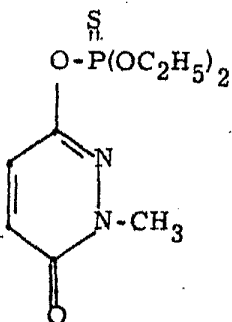
Sustancia activa

valor DL_{50} (en mg/kg del peso de cuerpo)



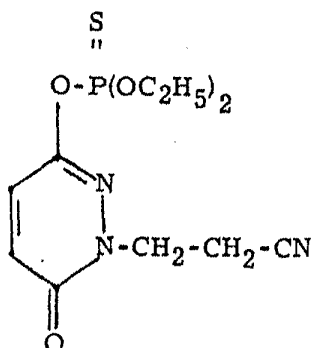
(conocida)

2,5-5



(conocida)

5-10



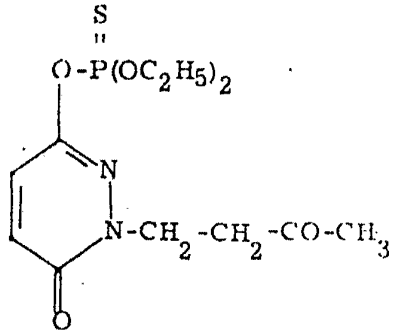
(conocido)

10-25

T A B L A E. (Continuación)

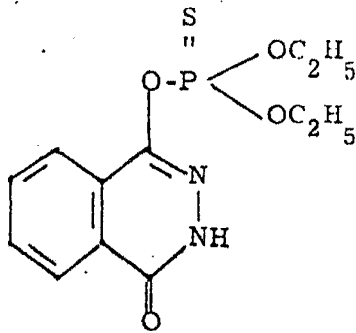
Sustancia activa

valor DL₅₀ (en mg/kg del peso de cuerpo)



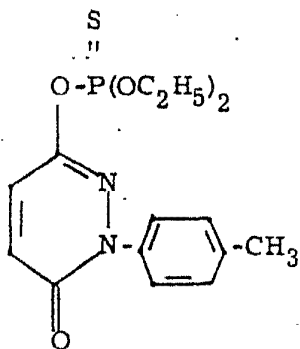
10-25

(conocida)



aprox. 25

(Conocida)



50-100

(conocida)

Tabla E. (continuación)

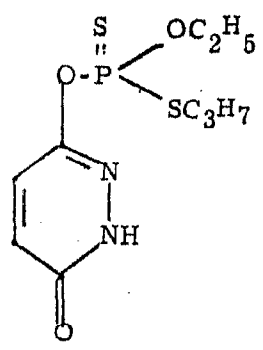
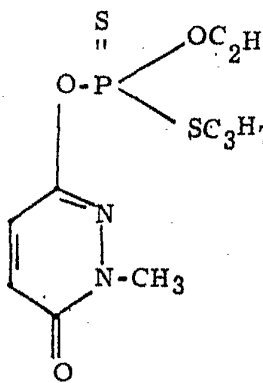
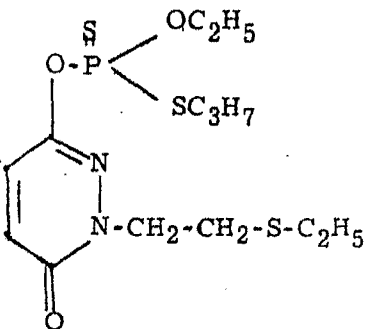
Sustancia activa	valor DL_{50} (en mg/kg del peso de cuerpo)
	100-250
	100-250
	250-500

Tabla E. (continuación)

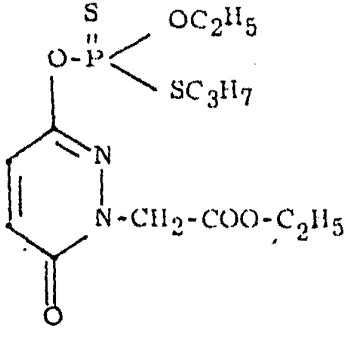
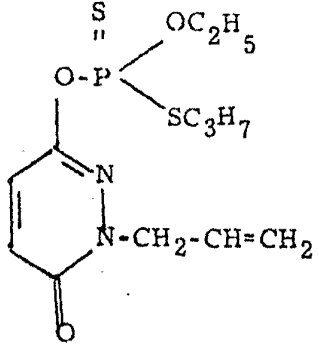
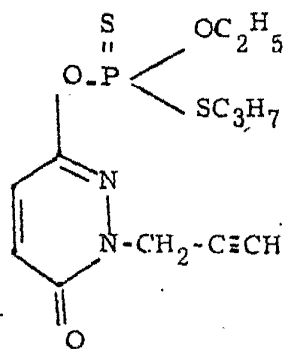
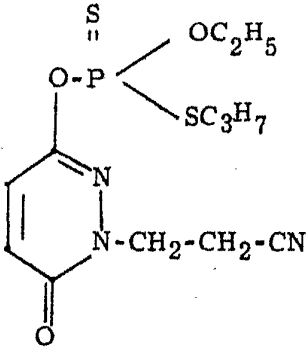
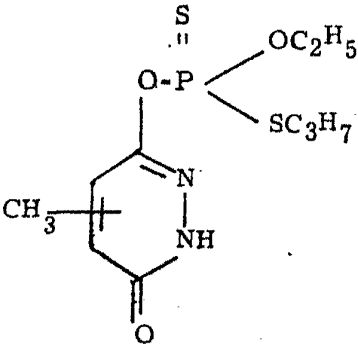
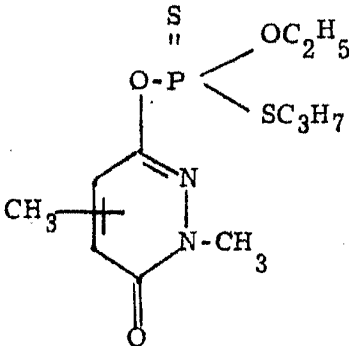
Sustancia activa	valor DL_{50} (en mg/kg del peso de cuerpo)
	aprox. 500
	aprox. 500
	aprox. 250

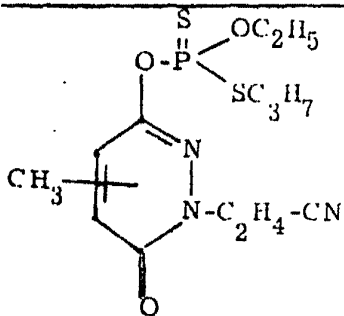
Tabla E. (continuación)

Sustancia activa	valor DL_{50} (en mg/kg del peso de cuerpo)
	250-500
	250-500
	100-250

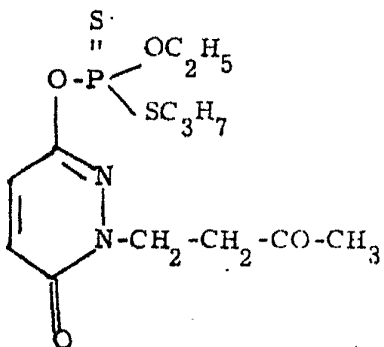
T A B L A E. (continuación)

Substancia activa

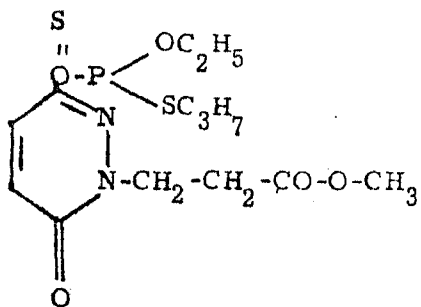
valor DI_{50} (en mg/kg del peso de cuerpo)



aprox, 250



250-500

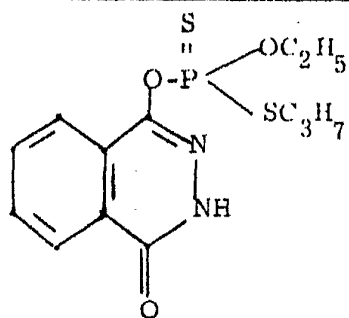


aprox 250

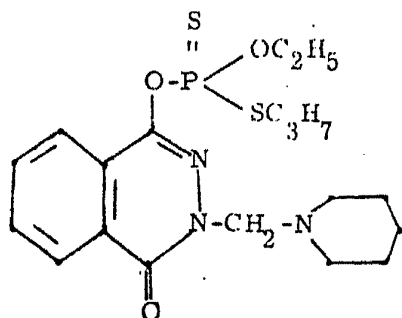
T A B L A E. (Continuación)

Substancia activa

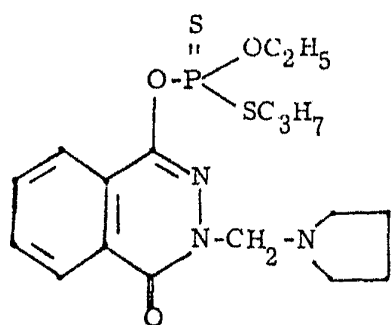
valor DL₅₀ (en mg/kg del peso de cuerpo)



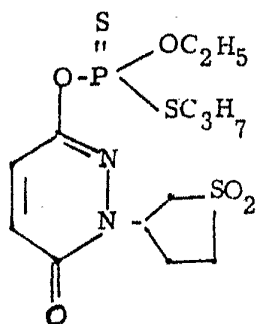
aprox.500



250-500



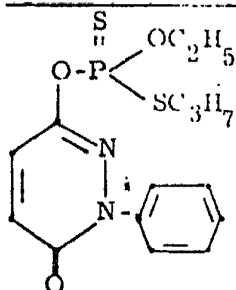
100-250



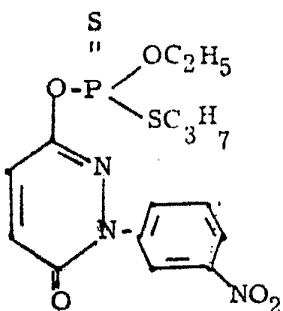
aprox.500

T A B L A E. (Continuación)

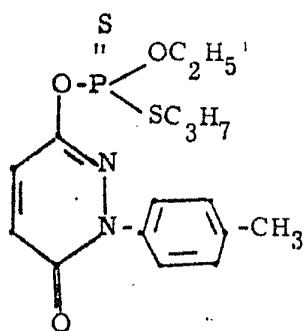
Substancia activa valor DL₅₀ (en mg/kg del peso de cuerpo)



250-500



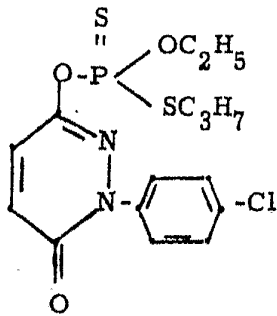
> 1000



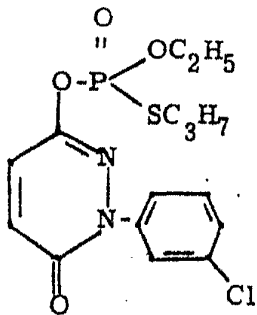
aprox 500

T A B L A E. (Continuación)

Substancia activa valor DL₅₀ (en mg/kg del peso de cuerpo)



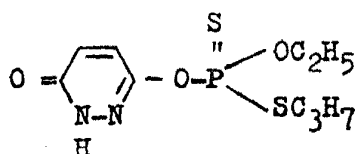
>1000



>1000

Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1

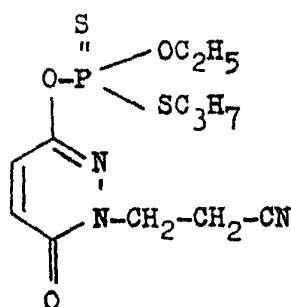


10 A una suspensión de 33,6 g (0,3 moles) de hidrácida de ácido maléico y de 31,8 g (0,3 moles) de carbonato de sodio en 500 ml de dimetilformamida, se agregan 65,6 g (0,3 moles) de cloruro de éster de ácido O-etil-S-n-propil-tionotiol fosfórico. Subsiguientemente se agita la mezcla durante 24 horas a la temperatura ambiente, se separa por filtración el cloruro de sodio formado; de la solución obtenida se elimina el disolvente bajo presión reducida, se recoge el residuo en

15 tolueno, se lo lava con una solución al 10 % de carbonato de sodio y luego con agua; después de la deshidratación con sulfato de sodio, de la fase orgánica vuelve a eliminarse el disolvente bajo presión reducida, se disuelve el residuo en un poco de éter y se lo precipita con heptano.

20 Se obtienen 46 g (51 % de la teoría) de éster de ácido O-etil-S-n-propil-O-[piridaz-(6)-on-(3)-il]-tionotiolfosfórico del P.f. = 56°C.

Ejemplo 2

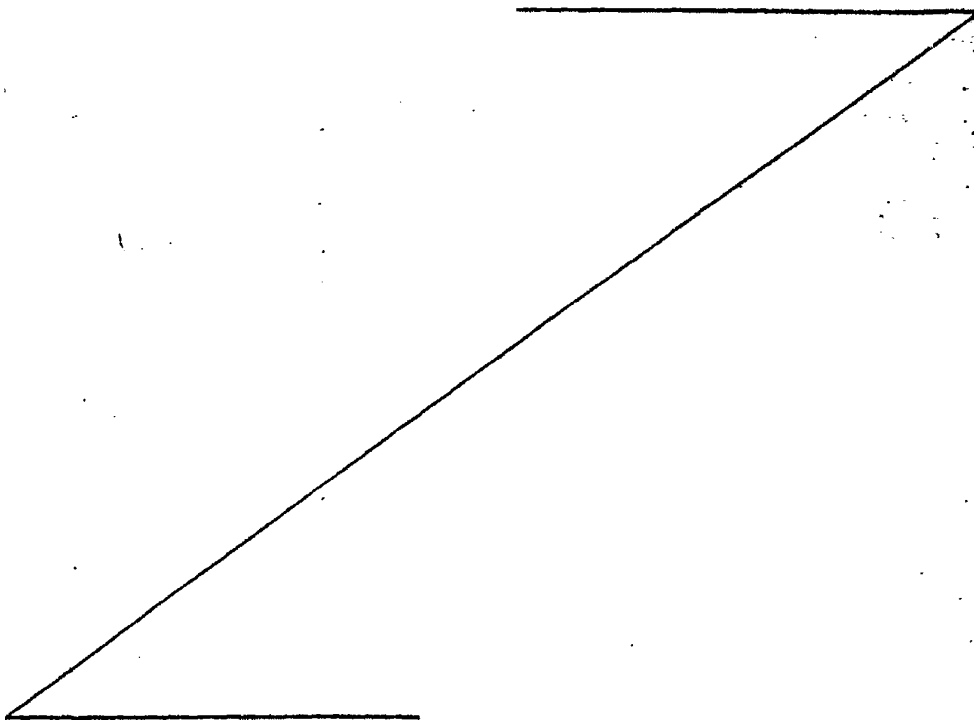


5 A una mezcla de 16,5 g (0,1 mol) de 1,6-dihidro-1-cianoetil-3-hidroxi-6-oxopiridacina, de 14,5 g (0,05 moles) de carbonato de potasio y de 200 ml de acetonitrilo, se agregan 21,8 g (0,1 mol) de cloruro de éster de ácido O-etil-S-n-propil-tionotiofosfórico. Se calienta la mezcla de reacción durante 3 horas a 40^o C, luego se la enfría y se la vierte en 300 ml de tolueno. La preparación es lavada con una solución saturada de bicarbonato de sodio y con agua y, después del secamiento con sulfato de sodio, se elimina el disolvente por destilación bajo presión reducida.

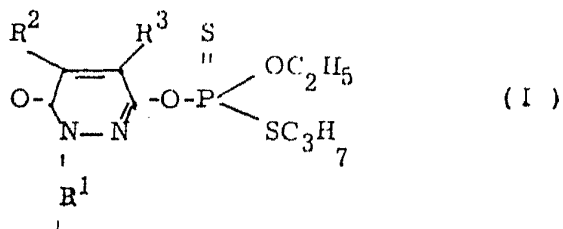
10

Se obtienen 23 g (66 % de la teoría) de éster de ácido O-etil-S-n-propil-O-[1-β-cianoetil-piridaz-(6)-on-(3)-il]-tionotiofosfórico como un aceite amarillo con el índice de refracción $n_D^{22} = 1,5523$.

15 En forma análoga a la arriba descrita, pueden obtenerse los compuestos resumidos en la siguiente Tabla 1.



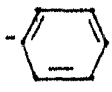
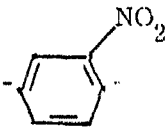
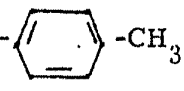
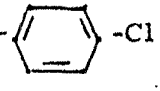
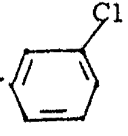
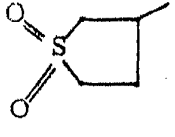
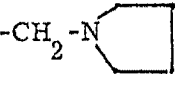

T A B L A 1









Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	punto de fusión °C o índice de refracción
3	CH ₃	H	H	n _D ²⁵ 1,5376
		*		
4	CH ₃	CH ₃ H	H CH ₃	n _D ²³ 1,5489
		*	*	
5	H	CH ₃ H	H CH ₃	n _D ²³ 1,5588
6	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	n _D ²⁵ 1,5475
7	CH ₂ -C≡CH	H	H	n _D ²⁵ 1,5203
8	C ₂ H ₄ -SC ₂ H ₅	H	H	n _D ²⁵ 1,5372
9	CH ₂ COOC ₂ H ₅	H	H	n _D ²⁵ 1,5353
10	C ₂ H ₄ COCH ₃	H	H	n _D ²² 1,5563
11	C ₂ H ₄ COOCH ₃	H	H	n _D ²⁵ 1,5430
		*	*	
12	C ₂ H ₄ CN	H CH ₃	CH ₃ H	n _D ²⁵ 1,4465

*) mezcla de isómeros

T A B L A 1 (Continuación)

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	punto de fusión °C o índice de refracción
13		H	H	n _D ²⁵ 1,5420
14		H	H	n _D ²⁵ 1,6015
15		H	H	n _D ²⁵ 1,5706
16		H	H	n _D ²⁵ 1,5950
17		H	H	n _D ²⁰ 1,5998
18		H	H	60
19				n _D ²⁵ 1,5738

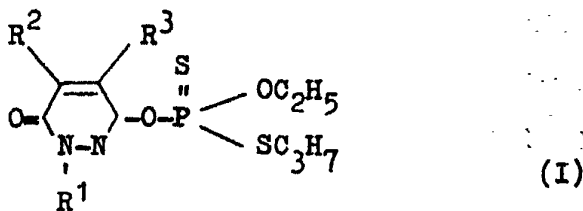
T A B L A 1 (Continuación)

Ejemplo No.	R ¹	R ²	R ³	punto de fusión °C o índice de refracción
20.	-CH ₂ -N 			n _D ²⁵ 1,5783
21	H			75
22	C ₂ H ₄ CN			n _D ²² 1,5773
23	C ₂ H ₄ COCH ₃			n _D ²² 1,5790
24	C ₂ H ₄ COOC ₂ H ₅			n _D ²³ 1,5645

- N O T A -

5 Describa 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, con fecha 30 de agosto de 1.973, bajo el número P 23 43 741.4, 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, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE ACIDOS O-ETIL-S-n-PROPIL-O- $\left[\text{PIRIDAZ}-(6)\text{-ON}-(3)\text{-IL} \right]$ -TIONOTIOLFOSFORICOS; caracterizándose por lo siguiente:

15 1ª.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos O-etil-S-n-propil-O- $\left[\text{piridaz}-(6)\text{-on}-(3)\text{-il} \right]$ -tionotiofosfóricos, de fórmula

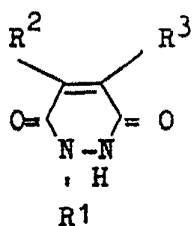


25 en la cual R¹ representa hidrógeno, alquilo eventualmente sustituido, alquenilo, alquinilo, arilo eventualmente sustituido, así como un heterociclo de 5 o 6 miembros con un heteroátomo o un heterogrupo, el cual está ligado eventualmente mediante un grupo metilo a nitrógeno, R² y R³ representan, ya sea individual e independientemente una de otra, hidrógeno y/o alquilo, o ya sea conjuntamente una con otra, un grupo (CH)₄ que

30

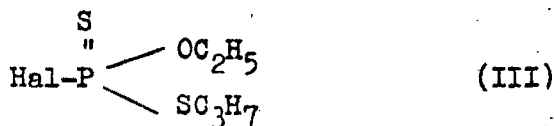
con los átomos de carbono vecinos forman un núcleo bencénico agrupado; caracterizado porque derivados de hidracida de ácido maléico de fórmula

5



10

en la cual R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados arriba definidos, se hacen reaccionar con un halogenuro de éster de ácido O-etil-S-propil-tionotiofosfórico de fórmula



15

en la cual Hal es un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, eventualmente en presencia de disolventes o diluyentes y eventualmente en presencia de un agente ligador de ácidos, a temperaturas de -10 a $+80^{\circ}\text{C}$, preferiblemente entre 20 y 70°C .

20

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como disolvente, se emplea preferiblemente benceno, tolueno o xileno.

25

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente ligador de ácidos, se emplea preferiblemente carbonato o hidróxido de sodio o potasio.

4.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos
O-etil-S-n-propil-O- γ -piridaz-(6)-on-(3)-il- γ -tionotiofosfó
ricos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presen
te Memoria.

5

Esta Memoria consta de 43 hojas, escritas a máquina
por una sola cara.

10 ENE. 1975

Madrid

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

J. HÖMEZ ACEBO Y MODEY

p. Firmado: L. Gueta Fernández

