



ESPAÑA

ES	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	00
NUMERO												FECHA DE PRESENTACION																																																																														
400004												20 AGO 1976																																																																														

PATENTE DE INVENCION

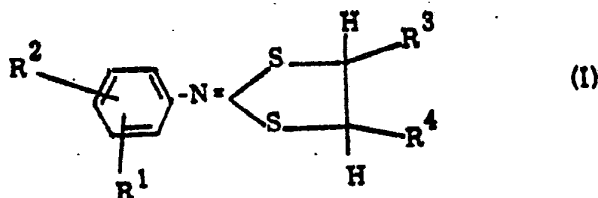
50 PRIORIDADES: 51 NUMERO		52 FECHA		53 PAIS	
P 25 37 379.9		22 de agosto de 1.975		Rep. Federal Alemana	
67 FECHA DE PUBLICIDAD		68 CLASIFICACION INTERNACIONAL		69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
		C07D, A01N			
64 TITULO DE LA INVENCION					
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 2-FENILIMINO-1,3-DITIOLANOS SUBSTITUIDOS.					
71 SOLICITANTE (S)					
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT					
DOMICILIO DEL SOLICITANTE					
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal, Alemana.					
72 INVENTOR (ES)					
73 TITULAR (ES)					
74 REPRESENTANTE					
GOMEZ-ACEBO					

POOR
QUALITY

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de nuevos 2-fenilimino-1,3-ditiofanos.

Ya se ha dado a conocer que 2-arilimino-1,3-ditiofanos tienen un efecto contra ácaros (véase al respecto la Patente publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 23 05 517). Esos compuestos descritos en la literatura, sin embargo, son de una eficacia mas débil que los nuevos 2-fenilimino-1,3-ditiofanos sustituidos según la invención.

Se ha encontrado que los nuevos 2-fenilimino-1,3-ditiofanos sustituidos de la fórmula



en la cual

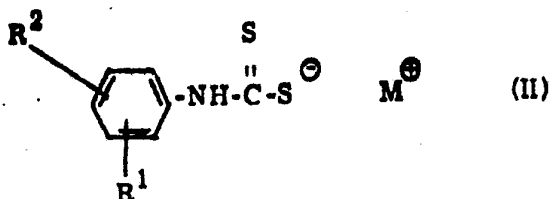
R¹ representa alquilo eventualmente sustituido y

R² halógeno.

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo eventualmente sustituido,

muestran fuertes propiedades ectoparasitcidas.

Además se ha encontrado que se obtienen los 2-fenilimino-1,3-ditiofanos sustituidos de la fórmula (I), si N-fenil-ditiocarbamatos sustituidos de la fórmula

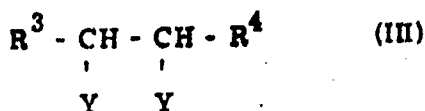


en la cual

R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y

M^{\oplus} representa un catión,

5 se hacen reaccionar con dihalogenoalcanos de la fórmula



en la cual

R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados e

Y representa cloro o bromo.

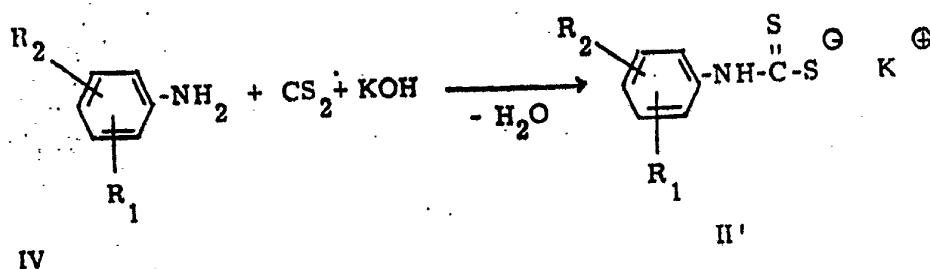
10 Sorprendentemente, los 2-fenilimino-1,3-ditioalanos
sustituídos de acuerdo con la invención, tienen un efecto ecto-
paracitíca considerablemente superior a aquel de los 2-arilimino-
1,3-ditietanos conocidos del estado de la técnica (véase Patente
publicada no examinada de la Rep. Fed. Alemana No. 23 05 517).

15 El compuesto mas eficaz publicado en la precitada patente, a saber,
el 2-(2-metil-4-clorofenil)-imino-1,3-ditietano actúa, hasta una
concentración de 500 ppm, con efecto ovicida sobre *Boophilus micro-*
plus, mientras que 2-(2-metil-4-clorofenil)-imino-1,3-ditioalano se-
gún esta solicitud de patente es eficaz ya a una concentración de 250 ppm.

20 Por consiguiente, las substancias según el

Los n-aril-ditiocarbamatos de la fórmula general II empleados como compuestos de partida, son conocidos o pueden ser preparados en forma sencilla según métodos conocidos, por ejemplo por reacción de una arilamina de la fórmula general IV, en la cual R¹ y R² tienen los significados arriba indicados.

5



con un sulfuro de carbono, hidróxido de álcali, hidróxido de amonio, amoníaco o una amina alifática terciaria en un disolvente. (véase también Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie", Tomo 9, páginas 824 a 827).

10

Como ejemplos de arilaminas de la fórmula general

IV sean mencionadas:

2-metil-4-cloro-anilina,

2-metil-4-bromo-anilina,

15 2-metil-4-fluor-anilina,

2-etil-4-cloro-anilina,

2-etil-4-bromo-anilina,

2-propil-4-cloro-anilina,

2-isopropil-4-cloro-anilina,

20

2-isopropil-4-bromo-anilina,

2-metoximetil-4-cloro-anilina,

2-metil-4-cloro-anilina.

Como ejemplos de los correspondientes N-aril-ditiocarbamatos de la fórmula general II, sean citadas las siguientes:

- 5 Las sales de sodio, potasio, litio, amonio y trietil-amonio del ácido N-(2-metil-4-cloro-fenil)-ditiocarbámico, las sales de sodio, potasio y bario del ácido N-(2-metil-4-bromo-fenil)-ditiocarbámico;
- 10 las sales de amonio y de zinc del ácido N-(2-metil-4-fluor-fenil)-ditiocarbámico;
- las sales de sodio y de potasio del ácido N-(2-etil-4-cloro-fenil)-ditiocarbámico;
- 15 las sales de potasio y de amonio del ácido N-(2-etil-4-bromo-fenil)-ditiocarbámico;
- las sales de sodio y de potasio del ácido N-(2-isopropil-4-cloro-fenil)-ditiocarbámico;
- 15 las sales de sodio y de potasio del ácido N-(2-isopropil-4-bromo-fenil)-ditiocarbámico.

En cuanto a dihalogenoalcanos III son apropiados para la reacción según el invento, a título de ejemplo, sean mencionados:

- 20 1,2-dibromoetano,
1,2-dicloroetano,
1,2-dibromopropano,
1,2-dicloropropano,
1,2-dibromobutano.

1, 2-dibromopentano,

2, 3-diclorobutano,

2, 3-dibromopentano.

La reacción de los N-fenil-ditiocarbamatos
5 substituídos de la fórmula II con los dihalogenoalcanos de la fórmula
III, es llevada a cabo convenientemente en disolventes a temperatu-
ras de 0° a 100° C, preferiblemente de 10° a 60° C con el empleo
concomitante de agentes ligadores de ácido. Como disolventes apro-
piados sean citados: alcoholes y éteres, tales como metanol, etanol,
10 isopropanol, éter glicolmonometílico, 1,2-dimetoxietano, dioxano, tetra-
hidrofurano; cetonas, tales como acetona, butanona, metilisopropil-
cetona; derivados de ácido carboxílico, tales como éster etílico de
ácido acético, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida;
hidrocarburos aromáticos y alifáticos, tales como benceno, tolueno,
15 clorobenceno, xileno, ciclohexano, bencinas y ligroínas con márgenes
de ebullición entre 60° y 180° C; así como otros disolventes polares,
tales como sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, tetrametil-
úrea, triamida de ácido hexametilfosfórico.

Como agentes ligadores de ácido son apropiados
20 para la reacción según el invento, por ejemplo: carbonato de sodio
e hidrógeno, fosfato disódico, fosfato trisódico, acetato de sodio,
carbonato de sodio, carbonato de amonio, carbonato de potasio,
hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, amoníaco.

Una forma de realización apropiada de la reacción
25 según el invento, consiste en hacer seguir a la preparación del N-

fenil-ditiocarbamato sustituido de la fórmula II, a partir de la acrilamina de la fórmula IV, de sulfuro de carbono y de una base, la reacción ulterior con el dihalogenoalcano de la fórmula III, sin aislamiento de un compuesto de la fórmula II, pudiendo proveerse el agente ligador de ácido de antemano o bien agregarse posteriormente. Por lo general, se aplican cantidades molares o un pequeño exceso de dihalogenoalcano de la fórmula III, calculado sobre el N-fenil-ditiocarbamato sustituido de la fórmula II, por ejemplo un exceso de 5 a 15 % en moles.

10 La elaboración de las mezclas de reacción es efectuada convenientemente por mezclamiento con agua para la eliminación de las sales, por extracción del producto de reacción con un disolvente insoluble en agua y por cristalización o destilación.

15 Gracias a sus propiedades básicas, los 2-fenil-imino-1,3-ditiolanos sustituidas de la fórmula general I de acuerdo con la invención son solubles en ácidos minerales acuosos, por ejemplo en ácido clorhídrico, sulfúrico o nítrico diluido, y pueden ser precipitados de tales soluciones en forma de las bases o también como sales. Sin embargo, los compuestos de la fórmula I
20 pueden ser disueltos también en disolventes orgánicos y transformados por adición del ácido inorgánico u orgánico en sus sales, por ejemplo en los hidrobromuros, fosfatos, formiatos, oxalatos, acetatos, succinatos, trifluoracetatos, bencenosulfonatos, benzoatos, naftaleno-1,5-disulfonatos.

25 Como nuevas sustancias activas, en detalle sean

mencionadas:

2-(2-metil-4-cloro-fenilimino)-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-bromo-fenilimino)-1,3-ditiolano,

2-(2-etil-4-cloro-fenilimino)-1,3-ditiolano,

5 2-(2-etil-4-bromo-fenilimino)-1,3-ditiolano,

2-(2-propil-4-cloro-fenilimino)-1,3-ditiolano,

2-(2-isopropil-4-bromo-fenilimino)-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-cloro-fenilimino)-4-metil-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-bromo-fenilimino)-4-metil-1,3-ditiolano.

10 2-(2-etil-4-bromo-fenilimino)-4-metil-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-cloro-fenilimino)-4,5-dimetil-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-cloro-fenilimino)-4-etil-1,3-ditiolano,

2-(2-metil-4-cloro-fenilimino)-4-propil-1,3-ditiolano,

2-(2-metiltiometil-4-cloro-fenilimino)-1,3-ditiolano.

15 Los 2-fenilimino-1,3-ditiolanos substituídos

de la fórmula general I, así como sus sales, muestran un fuerte efecto acaricida, particularmente contra ácaros que, como ácaros de animales, atacan animales domésticos, tales como bóvidos, ovejas, conejos. Al mismo tiempo, los 2-ariliminos-1,3-ditiolanos según la fórmula I tienen tan solo una baja toxicidad para animales de sangre caliente. Por ésto, se prestan bien para combatir ectoparásitos de animales de la clase de los ácaros. Además, sin embargo, tienen efecto también contra otros ectoparásitos, tales como insectos.

20
25 Como ectoparásitos económicamente importantes de esta clase que son de gran importancia particularmente en países

tropicales y subtropicales, a título de ejemplo, sean mencionadas:
la garrapata monohospedera australiana y sud-americana *Boophilus*
microplus y la garrapata sud-africana *Boophilus decoloratus*, ambas
de la familia de Ixodidae, las garrapatas polihospederas africanas
de bovidos y ovejas, tales como *Rhipicephalus appendiculatus*.

5

Rhipicephalus evertsi, *Amblyomma hebraeum*, *Hyalomma Aruncatum*,
así como la garrapata polihospedera sud-americana de bóvidos, tales
como por ejemplo *Amblyomma cajennense* y *Amblyomma americanum*.

10

En el transcurso del tiempo, particularmente las
garrapatas llegaron a ser resistentes a los ésteres de ácidos fosfóri-
cos y a los carbamatos empleados hasta ahora como agentes para
combatirlas, con la consecuencia de que queda dudoso a un grado cre-
ciente el resultado de destrucción en muchas regiones. Para asegurar
una cría de ganado económica en las regiones de ataque, existe una
necesidad urgente de agentes acaricidas con los cuales pueden ser
combatidos con seguridad todos los estados de desarrollo, vale decir,
larvas, ninfas, metaninfas y adultos también de especies resistentes,
por ejemplo del género *Boophilus*. A alto grado resistentes a los
ésteres de ácidos fosfóricos hasta ahora empleados, son por ejemplo
en Australia las especies de Mackay, de Mt.-Alford y de Biarra de
Boophilus microplus.

15

20

25

Las sustancias activas según el invento son
igualmente bien eficaces contra las especies tanto normalmente sensi-
bles, como también resistentes, por ejemplo del género *Boophilus*.

En la aplicación usual, en el animal hospedero actúan tanto con efecto

de destrucción directa sobre todas las formas parasitarias y/o producen su desprendimiento del animal hospedero, como también con efecto fuertemente ovicida sobre las formas adultas, con el resultado de que es interrumpido el ciclo de reproducción de las garrapatas tanto en la fase parasitaria en el animal, como también en la fase no parasitaria. La puesta de huevos es impedida, el desarrollo y la salida de los huevos son inhibidos.

5

10

15

20

Según la forma de aplicación prevista, las nuevas sustancias activas pueden ser elaboradas en las formulaciones usuales en la práctica, tales como por ejemplo soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas formulaciones son preparadas en forma conocida, por ejemplo mezclándose las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos y/o vehículos sólidos, eventualmente con el empleo concomitante de agentes tensioactivos como agentes emulsionantes y/o dispersantes, pudiendo, por ejemplo en el caso del empleo de agua como diluyente, emplearse eventualmente disolventes orgánicos como disolventes auxiliares. Como disolventes entran en consideración: hidrocarburos aromáticos (por ejemplo xileno, benceno, ortodichlorobenceno, triclorobenceno), parafinas (por ejemplo fracciones de aceite mineral), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol), disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida, N-metil-pirrolidona, sulfóxido de dimetilo, así como agua.

25

Como vehículos sólidos sean mencionados: minerales naturales molidos (por ejemplo caolines, arcillas, talco, creta),

vehículos inorgánicos sintéticos (por ejemplo ácido silícico altamente disperso, silicatos); como emulsivos: emulsivos tanto no ionógenos, como también aniónicos o catiónicos, tales como por ejemplo ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietilenos y alcoholes grasos, por ejemplo éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos alquilarilicos y arílicos, sales de amonio cuaternarios con radicales alquilo de cadena larga. Como agentes dispersantes, sean mencionados: lignina, lejías de desecho de sulfito y metilcelulosa.

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 concentraciones de aplicación son preparadas a partir de las formulaciones (véase arriba) por dilución con agua. Según la forma de aplicación, las concentraciones pueden ser variadas dentro de un margen amplio y estan entre 10 y 50000 ppm (g/g), preferiblemente entre 50 y 500 ppm).

La aplicación es efectuada en forma usual, por ejemplo por rociada (spray), riego, nebulización o como baño.

A las formulaciones o a las soluciones listas para la aplicación bajo mezclamiento pueden agregarse todavía otros agentes auxiliares o sustancias activas, tales como desinfectantes o insecticidas especialmente apropiados.

Las soluciones o emulsiones acuosas de las sustancias activas según el invento tienen, bajo las condiciones de la práctica, una buena estabilidad de modo que las formas de aplicación también en el caso de un reposo prolongado dentro de un margen pfi

de 7 a 9 quedan eficaces durante tres meses y mas.

Ejemplo

Ensayo in vivo con garrapatas *Boophilus microplus*.

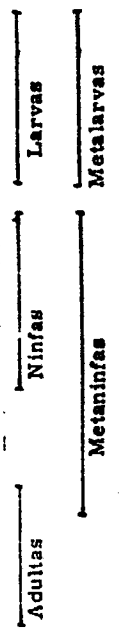
5 3 partes de substancia activa son mezcladas con
7 partes de una mezcla por partes en peso iguales de éter monometílico
de etilenglicol y de éter nonilfenilpoliglicólico. El concentrado de
emulsión es diluído con agua hasta la concentración de aplicación
deseada en cada caso.

10 La preparación de substancia activa es rociada
sobre vacas que fueron infestadas varias veces (infección 12 veces
a intervalos de 2 días) con larvas de garrapatas resistentes de la
clase *Boophilus microplus*, especie de Biarra.

15 El efecto de la preparación de substancia activa
es determinado contándose el número de las garrapatas hembras
adultas que llegan a desarrollarse sobre las vacas tratadas. Este
número es comparado con el número de las garrapatas hembras adultas
que llegan a desarrollarse sobre vacas no tratadas. Un compuesto
es tanto mas eficaz cuanto menor sea el número de garrapatas que
llegan a desarrollarse después del tratamiento.

20 Como medida de la gravedad del ataque antes del
tratamiento, se utiliza el número de hembras adultas que en los
animales tratados y no tratados llegan a desarrollarse en los últimos
tres días antes del momento del tratamiento.

Substancia activa del Ejemplo 1, concentración en ppm	Número de garrapatas c						
	Días antes del tratamiento		días después				
	-2- +0	+1-3	4-6	7-9	10-12		
250	973	12	0	0	0	11	
500	1112	43	0	0	0	6	
Animal testigo no tratado	1425	1141	1247	771	309		



Estado de desarrollo aproximado en momento del tratamiento.

Efecto en %	on puestas acabadas de huevos del tratamiento			
	13-15	16-18	19-21	+ 1-21
98.95	1	0	0	24
98.76	0	1	0	50
-	159	155	23	4105

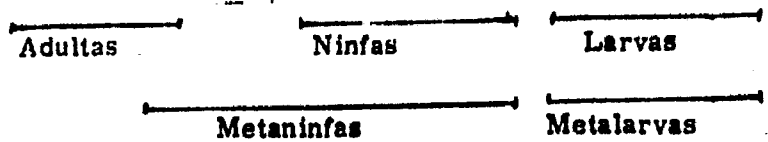
Substancia activa del Ejemplo 1, concentración en ppm	Número de garrapatas e				
	Días antes del tratamiento -2- + 0	días después			
		+1-3	4-6	7-9	10-12
250	973	12	0	0	11
500	1112	43	0	0	6
Animal testigo no tratado	1425	1141	1247	771	309

on pu

del

13

11



Estado de desarrollo aproximado en momento del tratamiento.

on puestas acabadas de huevos				Efecto en %
del tratamiento				
13-15	16-18	19-21	+ 1-21	
1	0	0	24	98,95
0	1	0	50	98,76
159	155	23	4105	-

Ejemplo 1.

N-(2-metil-4-cloro-fenil-imino)-1, 3-ditiolano.

50,0 g de 2-metil-4-cloro-anilina son disueltos en 300 ml de dimetilformamida y 27,0 g de sulfuro de carbono, y a la temperatura de 5 a 10°C bajo refrigeración se introducen en la solución 23,0 g de hidróxido de potasio en polvo (al 88 % aproximadamente). Se agita todavía durante 2 horas y se agrega la solución obtenida lentamente bajo agitación a una mezcla de 200 ml de dimetilformamida, de 68 g de dibromoetano y de 31 g de carbonato de sodio e hidrógeno. Se mantiene la temperatura todavía durante 3 horas a 60°C, se concentra en vacío hasta la mitad del volumen, se mezcla con 300 ml de benceno y se introduce bajo agitación en 2 litros de agua. Se separa la capa bencénica, se la lava con agua, se la deshidrata con carbonato de potasio y se la fracciona en vacío. P. e. = 173-180°C/0,8 mm Hg, rendimiento: 57,0 g.

Análisis: C₁₀H₁₀ClNS₂, peso molecular: 243,78

Calculado:	C 49,27	H 4,13	Cl 14,54	N 5,75	S 26,31
Encontrado:	C 49,5	H 4,3	Cl 14,5	N 5,9	S 26,1
	C 49,5		Cl 14,4	N 5,9	S 25,9.

El espectro de resonancia magnética coincide con la constitución supuesta.

Si en el ejemplo precedente se reemplaza la 2-metil-4-cloro-anilina por 65,0 g de 2-metil-4-bromo-anilina y se trabaja como se ha indicado, se obtiene el N-(2-metil-4-bromo-fenil-imino)-1, 3-ditiolano del P. e.: 188-195°C/0,4 mm Hg.

Ejemplo 2

40,0 g de la sal de trietilamonio del ácido N-(4-cloro-2-metil-fenil) ditiocarbámico son introducidos a 10°C en una suspensión de 20 g de carbonato de sodio e hidrógeno en 120 ml de dimetilformamida y 26 g 1,2-dibromo-propano. Se agita durante una hora a 20°C y durante otra hora a 60°C. Se diluye con 300 ml de cloruro de metileno y entonces se vierte en 1 litro de agua y 50 ml de lejía de sosa cáustica al 40 %. Subsiguientemente se separa la capa de cloruro de metileno, se la lava con agua, se la deshidrata con carbonato de potasio y se la fracciona:

P.e. : 200-205°C/1,0 mm Hg; rendimiento: 22,0 g.

El análisis y el espectro de resonancia magnética nuclear coinciden con la constitución indicada.

La sal de trietilamonio del ácido N-(4-cloro-2-metil-fenil)-ditiocarbámico, empleada como material de partida, puede ser preparada según la siguiente prescripción:

Se disuelven 233 g de 4-cloro-2-metil-anilina en 1,0 litro de nafta para lavar y 122 g de sulfuro de carbono y se agregan gota a gota 171 g de trietilamina. Se agita todavía durante una hora a 20°C, se recoge por succión la sal de amonio, se la lava con éter de petróleo y la seca.

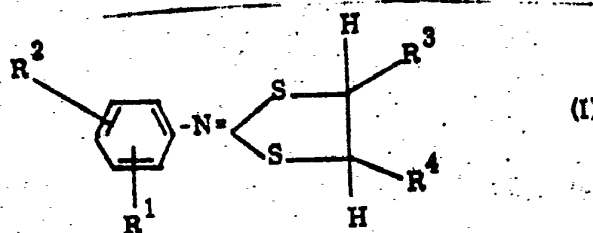
Rendimiento: 560 g ; P.f. = 93-95°C.

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

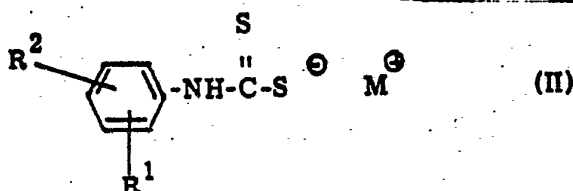
5

REIVINDICACIONES

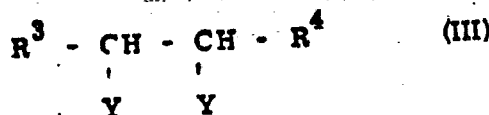
1.- Procedimiento para la producción de 2-fenilimino-1,3-ditioalanos sustituidos de la fórmula:



5 en la cual R^1 representa alquilo eventualmente sustituido y R^2 halógeno, R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo eventualmente sustituido, caracterizado porque N-fenil-ditiocarbama_{tos} sustituidos de la fórmula



10 en la cual R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y M^{\oplus} representa un catión, se hacen reaccionar con dihalogenoalcanos de la fórmula



en la cual R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados e Y representa cloro o bromo.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los 2-fenilimino-1,3-ditiolanos substituidos obtenidos se pueden mezclar opcionalmente con vehículos atóxicos inertes.

3.- Procedimiento para la producción de 2-fenilimino-1,3-ditiolanos substituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 18 hojas escritas a máquina por una sola cara.

26 MAR 1976

Madrid,

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMÍNGUEZ ACEBO Y MUÑOZ
Abogados L. García Fernández
