

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NÚMERO <b>457720</b>	(10) A I
	(21)	
	(22) FECHA DE PRESENTACION 12 ABR 1977	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 26 16 091.8	13 de abril de 1.976	Rep. Federal Alemana.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A01N	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico .
---

(71) SOLICITANTE (S) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.
---

DOMICILIO DEL SOLICITANTE Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.
---

(72) INVENTOR (ES) Dr. Karl-Julius Schmidt, Prof. Dr. Hellmut Hoffmann, Dr. Ingeborg Hammann, Dr. Bernhard Homeyer, Dr. Wilhelm Stendel.
--

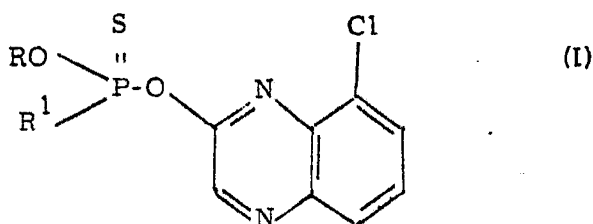
(73) TITULAR (ES)
-------------------

(74) REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.
---

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico, útiles como insecticidas y acaricidas.

5 Ya es conocido que los ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico, respectivamente tionofosfónico, por ejemplo, el éster O,O-dietil-O-[quinoxal(2)ílico] del ácido tionofosfónico y el éster O-etil-O-[6,8-dicloroquinoxal(2)ílico] del ácido tionometanofosfónico, tienen propiedades insecticidas y acaricidas (compárense Patente publicada de la Rep. Fed. de Alemania  
10 No. 1.545.817 y Patente belga No. 702.672).

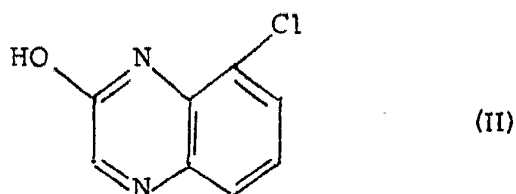
Ahora se ha encontrado que los nuevos ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico, de fórmula



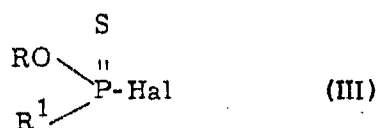
15 en la cual R y R<sub>1</sub> representan radicales alquilo iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono,

se distinguen por fuertes propiedades insecticidas o acaricidas.

Además se ha encontrado que los ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico de la fórmula (I) son obtenidos,  
20 si 8-cloro-2-hidroxi-quinoxalina, de fórmula



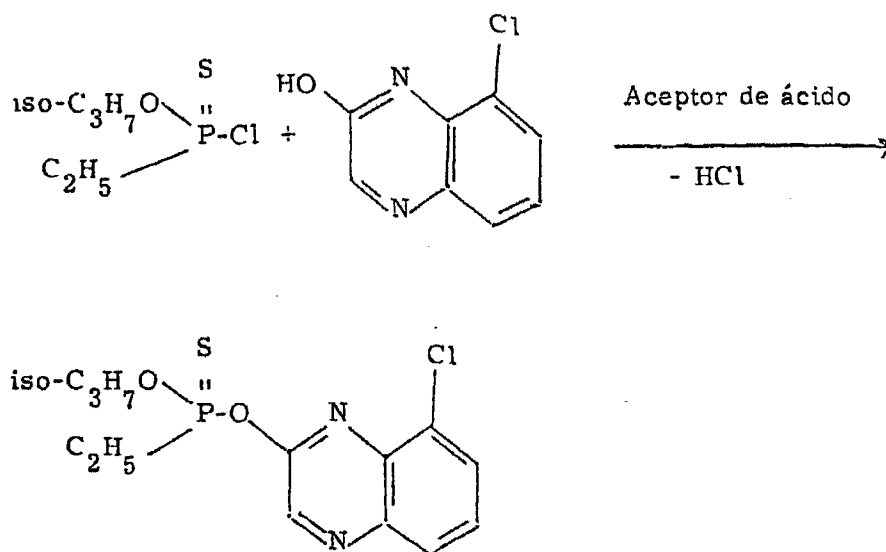
se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido o eventualmente en forma de las sales alcalinas, alcalinotérreas o de amonio, con halogenuros-ésteres O-alquílicos de ácido tionoalcano-  
5 fosfónico, de fórmula



en la cual  
R y R<sub>1</sub> tienen el significado arriba indicado y  
Hal representa halógeno, preferiblemente cloro,  
10 eventualmente en presencia de un disolvente.

Sorprendentemente, los ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico tienen un efecto insecticida y acaricida mejor que los compuestos conocidos anteriormente de la literatura de una constitución análoga y de igual orientación de actividad. Por  
15 consiguiente, las sustancias de acuerdo con el presente invento representan un enriquecimiento real de la técnica.

Si, a título de ejemplo, como sustancias de partida, se emplean el cloruro del éster O-iso-propílico del ácido tionoetanofosfónico y 8-cloro-2-hidroxi-quinoxalina, el desarrollo  
20 de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas



Las sustancias de partida estan definidas, en forma general por las fórmulas (II), y (III). En las mismas, sin embargo

5

R representa preferiblemente alquilo lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono y R<sup>1</sup> preferiblemente metilo o etilo.

10

Los halogenuros ésteres O-alquílicos de ácido tionoalcanofosfónico (II) a emplear como sustancias de partida, son conocidos y preparables según procedimientos usuales.

15

Como ejemplos de los mismos, en detalle sean mencionados: los halogenuros de los ésteres O-metílico, O-etílico, O-n-propílico y O-iso-propílico del ácido metanotionofosfónico, respectivamente etanotionofosfónico.

La 8-cloro 2-hidroxi-quinoxalina (III) puede ser preparada según procedimientos conocidos de la literatura, por

ejemplo de tal manera que se parte de la conocida 6-cloro-2-nitro-anilina, que se la reduce y se somete la diamida formada a la ciclización con éster semiacetalalquílico de ácido glioxílico o formar la 8-cloro-2-hidroxi-quinoxalina.

5 El procedimiento para la preparación de los compuestos según la invención es realizado preferiblemente con el empleo concomitante de disolventes y diluyentes apropiados. Como tales entran en consideración prácticamente todos los disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen particularmente hidrocarburos  
10 alifáticos y aromáticos eventualmente clorados, tales como benceno, tolueno, xileno, bencina, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; ó éteres, por ejemplo éter diétilico y éter dibutílico, dioxano además cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, metilisopropilcetona y metilisobutilcetona,  
15 además, nitrilos, tales como acetonitrilo y propionitrilo.

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

La temperatura de reacción puede ser variada dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 0 y 120°C  
25 preferiblemente a una temperatura de 15 a 60°C.

Generalmente se deja desarrollarse la reacción a la presión normal.

Para la realización del procedimiento, se aplican los componentes de partida preferiblemente en relaciones equimolares. Un exceso de uno u otro de los componentes no aporta ninguna ventaja esencial. Por lo general, los componentes de reacción son reunidos en uno de los disolventes indicados y en la mayoría de los casos son agitados durante una o varias horas a una temperatura elevada para completar la reacción. Subsiguientemente se agrega un disolvente orgánico, por ejemplo tolueno, y se elabora la fase orgánica como usualmente por lavado, deshidratación y destilación del disolvente. Los compuestos se presentan en forma cristalina y son caracterizados por su punto de fusión.

Como ya se ha mencionado varias veces, los ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico según la invención se distinguen por una eficacia insecticida y acaricida sobresaliente. Son eficaces no solamente contra parásitos de plantas, antihigiénicos y de provisiones, sino también en el sector veterinario-medicinal contra parásitos de animales (ectoparasitos), tales como garrapatas y larvas parasitarias de moscas. A una baja fitotoxicidad, tienen un buen efecto contra insectos tanto chupadores como también mordedores y contra ácaros.

Por esta razón, los compuestos según la invención pueden ser aplicados con buen resultado en la protección de las

plantas, así como en los sectores de la higiene, de la protección de provisiones y de la veterinaria, como parasiticidas.

A una buena tolerabilidad por las plantas y a una favorable toxicidad para animales de sangre caliente, las substancias activas se prestan para combatir parásitos animales particularmente insectos, arácnidos que ocurren en la agricultura, en la silvicultura, en el sector de la protección de provisiones y materiales, así como en el sector de la higiene. Son eficaces contra especies normalmente sensibles y resistentes, así como contra todos los estados o estados individuales de desarrollo.

A los parásitos arriba mencionados pertenecen:

Del orden de los isópodos, por ejemplo *Oniscos asellus*, *Armadillidium vulgare*, *Porcelio scarber*.

Del orden de diplópodos, por ejemplo *Bianiulus guttulatus*.

15 Del orden de quilópodos, por ejemplo *Geophilus carpophagus*, *Scutigera spec.*

Del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigera immaculata*,

Del orden de los tisanuros, por ejemplo *Lepisma saccharina*.

Del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiuros armatus*.

20 Del orden de ortópteros, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae*, *Blattella germanica*, *Acheta domesticus*, *Gryllotalpa spp.*, *Locusta migratoria migratorioides*, *Melanoplus differentialis*, *Schistocerca gregaria*.

Del orden de dermápteros, por ejemplo *Forficula auricularia*,

25 Del orden de los isópteros, por ejemplo *Reticulitermes spp.*

Del órden de Anoplura , por ejemplo *Phylloxera vastatrix*, *Pemphygus* spp. *Pediculus humanus corporis*, *Haematopinus* spp. *Linognathus* spp.

Del órden de Mallophaga, por ejemplo *Trichodectes* spp. , *Damalinea* spp.

5

Del órden de los tisanópteros, por ejemplo *Hercinothrips femoralis*, *Thrips tabaci*.

Del órden de los heterópteros, por ejemplo *Eurygaster* spp. , *Dysdercus intermedius*, *Piesma quadrata*, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma* spp.

10

Del órden de los homópteros, por ejemplo *Aleurodes brassicae*,

*Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aphis gossypii*,

*Brevicoryne brassicae*, *Cryptomyzus ribis*, *Doralis fabae*, *Doralis pomi*, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus arundinis*, *Macrosiphum*

15

*avenae*, *Myzus* spp. , *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum padi*,

*Empoasca* spp. , *Euscelis bilobatus*, *Nephotettix cincticeps*, *Lecanium*

*corni*, *Saissetia oleae*, *Laodelphax striatellus*. *Nilaparvata lugens*,

*Aonidiella aurantii*, *Aspidiotus hederae*, *Pseudococcus* spp. *Psylla* spp.

20

Del órden de los lepidópteros, por ejemplo *Pectinophora gossypiella*,

*Bupalus piniarius*, *Cheimatobia brumata*, *Lithoelletis blancardella*.

*Hyponomeuta padella*, *Plutella maculipennis*, *Malacosoma neustria*,

*Euproctis chrysorrhoea*, *Lymantria* spp. , *Bucculatrix thurberiella*,

*Phyllocnistis citrella*, *Agrotis* spp., *Euxoa* spp. , *Feltia* spp. , *Earias*

25

*insulana*, *Heliothis* spp. , *Laphygma exigua*, *Mamestra brassicae*,

Panolis Flammea, Prodenia litura. Spodoptera spp., Trichoplusia ni,  
Carpocapsa pomonella, Pieris spp. Chilo spp. Pyrausta nubilalis,  
Ephestia Kuehniella, Galleria mellonella, Cacoecia podana, Capua  
reticulana, Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella Homona  
5 magnanina, Tortrix viridana.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo Anobium punctatum, Rhizo-  
pertha dominica, Bruchidius obtectus, Acanthoscelides obtectus,  
Hylotrupes bajulus, Agelastica alni, Leptinotarsa decemlineata.  
Phaedon cochleariae, Diabrotica spp., Psylliodes chrysocephala.

10 Epilachna varivesti, Atomaria spp., Oryzaephilus surinamensis,  
Anthonomus spp., Sitophilus spp., Otiorrhynchus sulcatus, Cosmopoli-  
tes sordidus, Ceuthorrhynchus assisimilis, Hypero postica, Dermestes  
spp., Trogoderma spp., Anthrenus spp., Attagenus spp. Lyctus spp.  
Meligethes aeneus, Ptinus spp., Niptus hololeucus, Gibbium  
15 psyllioides, Tribolium spp., Tenebrio molitor. Agriotes spp., Cono-  
derus spp., Melolontha melolontha, Amphimallon solstitialis,  
Costelytra zealandica.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo Diprion spp., Hoplocampa  
spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp.

20 Del orden de los dípteros, por ejemplo Aedes spp., Anopheles spp.,  
Culex spp., Drosophila melanogaster, Musca spp., Fannia spp.,  
Calliphora erythrocephala, Luculia spp., Chrysomyia spp.,  
Cuterebra spp., Gastrophilus spp., Hyppobosca spp., Stomoxys spp.  
Oestrus spp., Hypoderma spp., Tabanus spp., Tannia spp.

Bibio hortulanus, Oscinella frit, Phorbia spp., Pegomyia

hypocryami, Ceratitis capitata, Dacus oleae, Tipula paludosa.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo Xenopsylla cheopis, Ceratophyllus spp..

5 Del orden de los arácnidos, por ejemplo Scorpio maurus, Latrodectus mactans.

Del orden de los ácaros, por ejemplo Acarus siro, Argas spp.

Ornithodoros spp., Dermanyssus gallinae, Eriophyes ribis, Phyllo-

10 coptruta pleivera, Boophilus spp., Rhipicephalus spp., Amblyomma spp., Hyalomma spp., Ixodes spp., Psoroptes spp., Chorioptes

spp., Sarcoptes spp., Tarsonemus spp., Bryobia praetiosa,

Panonychus spp., Tetranychus spp..

La aplicación de las sustancias activas según el invento es efectuada en forma de sus formulaciones corrientes en el comercio y/o de las formas de aplicación preparadas de estas formu-  
15 laciones.

El contenido de sustancia activa de las formas de aplicación preparadas, de las formulaciones corrientes en el comercio, puede variar dentro de límites amplios. La concentración de la  
20 sustancia activa de las formas de aplicación puede estar entre 0,0000001 y 100% en peso de sustancia activa, preferiblemente entre 0,01 y 10% en peso.

La aplicación procede en una forma usual adaptada a las formas de aplicación.

25 En la aplicación contra parásitos antihigiénicos

y de provisiones, las sustancias activas se distinguen por un sobresaliente efecto residual sobre madera y arcilla, así como por una buena resistencia a álcalis sobre bases encaladas.

Las sustancias activas pueden ser elaboradas en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, polvos arrojables, suspensiones, polvos, preparados de espolvorear, espumas, pastas, polvos solubles, granulados, aerosoles, concentrados de suspensión-emulsión, polvos desinfectantes de semilla sustancias naturales y sintéticas impregnadas con sustancias activas. encapsulaciones finísimas en sustancias polímeras y en envolturas para semillas; además en formulaciones para dispositivos de fumigación, tales como cartuchos, latas, espirales y similares de fumigación, así como formulaciones de nebulización en frío y en caliente de volúmen ultrabajo.

Estas formulaciones son producidas en forma conocida, por ejemplo por mezclamiento de las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos, gases licuados puestos bajo presión y/o vehículos sólidos, eventualmente con el empleo de agentes tensioactivos, vale decir, emulsivos y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. En el caso de la utilización del agua como diluyente, pueden emplearse por ejemplo también disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Entran en consideración esencialmente, como disolventes líquidos. Hidrocarburos aromáticos, tales como xileno,

tolueno, benceno o alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos o alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno; hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano, o parafinas por ejemplo fracciones de aceite mineral; alcoholes, tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas, tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona: disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, así como agua; como diluyentes o vehículos gaseosos licuados: líquidos que a la temperatura normal y a la presión normal son gaseosos, por ejemplo gases impelentes de aerosoles, tales como hidrocarburos halogenados, así como butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono: como vehículos sólidos: minerales naturales molidos, tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarzo, attapulguita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos, como vehículos sólidos para granulados: piedras naturales quebradas y fraccionadas, tales como calcita, mármol, piedra pómez, sepiolita, dolomita, así como granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, así como granulados de material orgánico, tales como aserrines, cáscaras de nueces de coco, mazorcas y tallos de tabaco, como agentes emulsionantes y/o espumantes: emulsivos no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres de polioxietileno y ácidos grasos, éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, por ejemplo éteres alquil-arilpoliglicólicos, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos

de arilo, así como hidrolizados de proteínas, como agentes dispersantes : por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito y metilcelulosa.

En las formulaciones pueden emplearse agentes adherentes tales como carboximetilcelulosa, polímeros pulverulentos, granulares o en forma de látices naturales y sintéticos, tales como goma arábica, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo.

Pueden emplearse colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro, y colorantes orgánicos, tales como alizarina, colorantes azóicos de ftalocianina metálica, y micronutrientes, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre, cobalto, molibdeno y zinc.

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

Ejemplo A (Ensayo con *Laphygma*)

Disolvente: 3 partes en peso de acetona

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

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

Se pulveriza la preparación de sustancia activa sobre hojas de algodón (*Gossypium hirsutum*) hasta su mojadura al grado de la formación de rocío, y sobre las hojas se colocan orugas de la noctuela (*Laphygma exigua*).

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 fue matada ninguna.

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

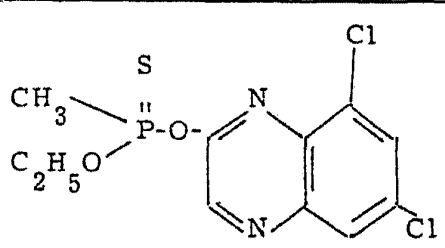
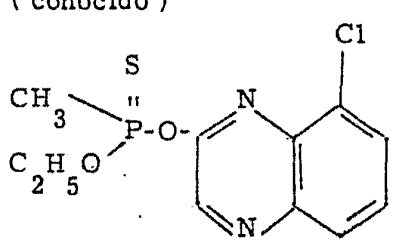
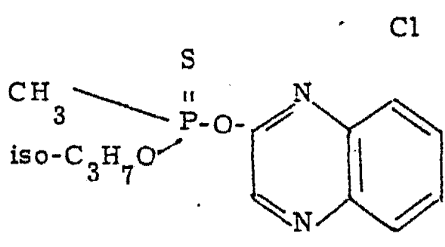
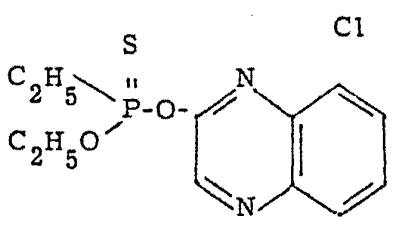
T A B L A A  
Ensayo con Laphygma

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 3 días
<p>(conocido)</p>	0,1	100
	0,02	0
	0,1	100
	0,02	100
	0,1	100
	0,02	100
	0,1	100
	0,02	100



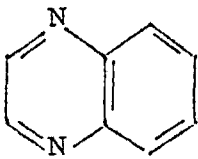
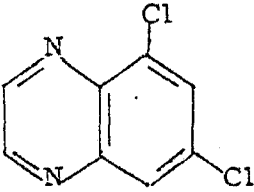
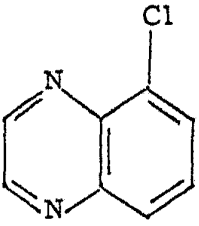
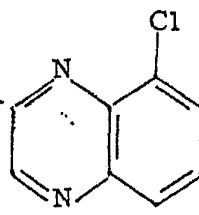
T A B L A B

(Ensayo con Myzus)

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 1 día
	0,02	100
	0,004	60
	0,0008	0
( conocido )		
	0,02	100
	0,004	100
	0,0008	95
	0,02	100
	0,004	100
	0,0008	90
	0,02	100
	0,004	100
	0,0008	99



T A B L A C  
( Ensayo con Tetranychus )

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 2 días
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{P}-\text{O}- \end{array}$  ( conocido )	0,02	98
	0,004	55
	0,0008	0
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{P}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$  ( conocido )	0,02	100
	0,004	40
	0,0008	0
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{P}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$ 	0,02	100
	0,004	100
	0,0008	60
$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{CH}_3 \text{---} \text{P}-\text{O}- \\ \diagup \\ \text{iso-C}_3\text{H}_7\text{O} \end{array}$ 	0,02	100
	0,004	100
	0,0008	98

Ejemplo D

Ensayo de concentración límite/insectos habitantes en el suelo

Insecto de ensayo: Cresas de *Phorbia antiqua* en el suelo.

Disolvente: 3 partes en peso de acetona

5 Emulsionante: 1 parte en peso de éter alquilarilpoliglicólico.

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

10

Se mezcla la preparación de substancia activa intimamente con tierra. En esto, la concentración de la substancia activa en la preparación no tiene prácticamente ninguna importancia, decisiva es tan solo la cantidad en peso de la substancia activa por unidad de volúmen de la tierra, cuya cantidad se indica en ppm (=mg/litro).

15

Se introduce la tierra en macetas y se dejan éstas en reposo a la temperatura ambiente.

Al cabo de 24 horas, se introducen los animales de ensayo en la tierra tratada y, al cabo de otros 2 a 7 días, se determina en % el grado de efecto de la substancia activa, contándose los insectos de ensayo muertos y vivos. El grado de efecto es de un 100%, si todos los insectos de ensayo fueran matados, y es de un 0% si sigue viviendo todavía un número de insectos de ensayo exactamente igual que en la tierra testigo no tratada.

20

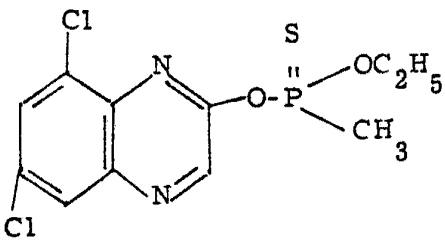
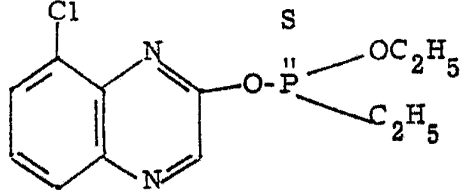
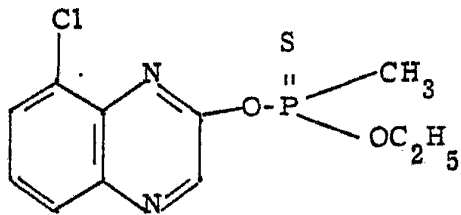
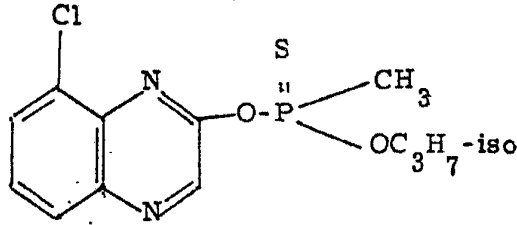
25 Las substancias activas, sus cantidades de

aplicación y los resultados constan en la siguiente tabla D:

T A B L A D

( Ensayo de concentración límite/insectos habitantes en el suelo)

Cresas de *Phorbia antiqua* en el suelo

Substancia activa	Grado de destrucción en % a una concentración de la subs. activa de 20 ppm
 <p>( conocido )</p>	0
	100
	100
	100

Ejemplo E

Ensayo con moscas simbovinas

Ensayo con adultos de Musca autumnalis/ensayo in vitro en platillos

Objeto de ensayo: Moscas de un día de edad en ayunas (Musca autumnalis)

- 5 Procedimiento de ensayo: Colocación de 10 moscas por concentración (narcotización con CO<sub>2</sub>) sobre discos de papel para filtrar impregnados con sustancia activa (diámetro 7,5 cm) dispuestos en platillos de Petri (poliestireno). Producción de los discos
- 10 preparados por aplicación, mediante una pipeta de 1 ml de las concentraciones a ensayar (100, 30, 10, 3 ppm). Entonces traspasar a y guardar en un ambiente de ensayo acondicionado (27°C ± 1°C, humedad relativa 70 % ± 5 %).
- 15 Contralor del efecto al cabo de media y una hora y de 2, 4, 8 y 24 horas.

- Criterios de ensayo: Como criterio del efecto vale la verificación de la muerte de las moscas tratadas (Indicio de la muerte= falta de movimiento arbitrarios en los miembros despues de una irritación con una
- 20 aguja de autopsia).

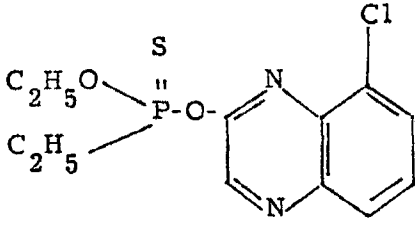
- Evaluación: 3 = efecto al 100% = todas las moscas estan matadas
- 2 = " de > 50% = > 50% de las moscas estan matadas
- 1 = " de < 50% = < 50% de las moscas estan matadas
- 25 0 = ningún efecto = todas las moscas viven.

Las sustancias activas examinadas, las concentraciones ensayadas de las sustancias activas y los resultados obtenidos constan en la Tabla E.

T A B L A E

5

Ensayo con moscas simbovinas

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en ppm	Grado de destrucción en % (Musca autumnalis)
	1.000	100
	300	100
	100	100
	30	>50

Ejemplo F Ensayo con tábanos.

Ensayo con adultos de Stomoxys calcitrans / ensayo in vitro en platinos

Objeto de ensayo: Moscas de 1 día de edad en ayunas (Stomoxys calcitrans)

10

Procedimiento de ensayo: Colocación de 10 moscas por concentración (narcotización con CO<sub>2</sub>) sobre discos de papel para filtrar impreg-

5 nados con sustancia activa (diámetro 7,5 cm) dispuestos en pla-  
tillos de Petri) (poliestireno). Producción de los discos prepara-  
dos por aplicación, mediante una pipeta de 1 ml de las concentra-  
ciones a ensayar ( 100, 30, 10, 3 ppm). Entonces traspasar a y  
guardar en un ambiente de ensayo acondicionado (  $27^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ .  
humedad relativa  $70\% \pm 5\%$ ). Contralor del efecto al cabo de  
media y una hora y de 2,4, 8 y 24 horas.

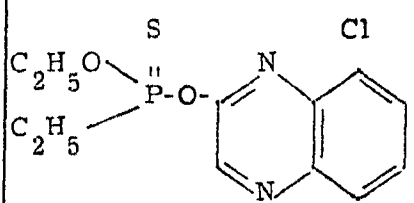
10 Criterios de ensayo: Como criterio del efecto vale la verificación de la  
muerte de las moscas tratadas (Indicio de la muerte = falta de  
movimiento arbitrarios en los miembros despues de una irrita-  
ción con una aguja de autopsia).

15 Evaluación: 3 = efecto al 100 % = todas las moscas estan matadas  
2 = " de  $> 50\%$  =  $> 50\%$  de las moscas estan matadas  
1 = " de  $< 50\%$  =  $< 50\%$  de las moscas estan matadas  
0 = ningún efecto = todas las moscas viven.

Las sustancias activas, sus concentraciones  
y los resultados de los ensayos constan en la tabla F.

T A B L A F

Ensayo con tábanos

20 Substancia activa	Concentración de la subs. activa en ppm.	Grado de destrucción en % (Stomoxys calcitrans)
	1.000	100
	300	100
	100	> 50
	30	> 50

Ejemplo G

Ensayo con garrapatas.

Ensayo de orientación con Boophilus microplus/ensayo de inmersión in vitro.

5 Objeto de ensayo: Garrapatas hembras adultas hartadas (Boophilus microplus) que son recogidas un poco antes de su desprendimiento del animal hospedero.

10 Procedimiento de ensayo: Inmersión de cada vez 10 garrapatas por concentración de series de concentraciones (10000, 3000, 1000, 300, 100, 30 ppm).

Tiempo de inmersión 1 minuto bajo agitación permanente en el aparato agitador (96 r. p. m.). Entonces traspasar a vasos y guardar en un ambiente acondicionado ( $28^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , humedad relativa  $80\% \pm 10\%$ ). Contralor del efecto: al Cabo de 24 horas, en  
15 cuanto al efecto inmediato; al cabo de 7 días, en cuanto al efecto duradero.

Criterios de ensayo: Como criterio para la eficacia valen los movimientos arbitrarios del cuerpo y de los miembros (para el efecto inmediato) y la inhibición de la puesta de huevos fértiles (para  
20 el efecto duradero).

Evaluación: 3 = efecto al 100 % = ningún movimiento arbitrario constatable e inhibición total de la puesta de huevos.

25 2 = " de  $> 50\%$  = ninguna locomoción constatable y/o inhibición de la puesta de huevos a mas de un 50 %.

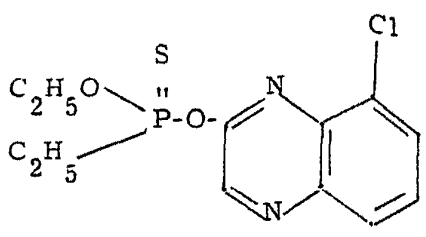
1 = efecto de < 50 % = ningún movimiento coordinado constatable y/o inhibición de la puesta de huevos a menos de un 50 %.

5 0 = ningún efecto = desarrollo normal de movimientos constatable y puesta de huevos en cantidad normal.

Las sustancias activas examinadas, las concentraciones ensayadas y los resultados obtenidos constan en la Tabla (i).

T A B L A G

( Ensayo con garrapatas )

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en ppm.	Grado de destrucción en % (Boophilus microplus)
 <p>The chemical structure shows a pyridine ring substituted with a diethyl phosphorothioate group (-S-P(=O)(OEt)2) at the 2-position and a chlorine atom (-Cl) at the 4-position.</p>	<p>10.000</p> <p>1.000</p> <p>300</p> <p>100</p>	<p>100</p> <p>&gt;50</p> <p>750</p> <p>&gt;50</p>

Ejemplo H

Ensayo con larvas de moscarda.

Ensayo de orientación con Lucilia cuprina/ensayo in vitro en tubitos

Objeto de ensayo: Larvas de moscarda recién salidas de unas 12 a 24

5 horas de edad, sensibles (Lucilia cuprina).

Procedimiento de ensayo: Aportar unas 20 a 30 larvas por concentración

en series de concentraciones ( 100, 10 , 1 ppm). A este objeto,

las larvas son colocadas sobre tapones de algodón (diámetro

1,7 cm, altura 1 cm) previamente humedecidos con 2,5 ml de una

10 suspensión al 25 % de harina de hueso en agua e introducidas en

tubitos de vidrio (tubos de difusión, blancos, 43/44 x 23/24 mm

de vidrio de Bänder). Subsiguientemente, mediante una pipeta, se

aplican a estos tapones humedecidos 0,5 ml de la concentración

a ensayar. Entonces traspasar a y guardar en un ambiente acondi-

15 cionado (  $27^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , humedad  $70\% \pm 5\%$ . Contralor del efecto

al cabo de 24 horas.

Criterios de ensayo: Como criterio para el efecto vale la verificación

de la muerte de las larvas tratadas.

Evaluación: 3 = efecto al 100 % = todas las larvas estan matadas. .

20 2 = " de  $>50\%$  = 750 % de las larvas estan matadas

1 = " de  $<50\%$  =  $<50\%$  de las larvas estan matadas

0 = ningún efecto = todas las larvas viven.

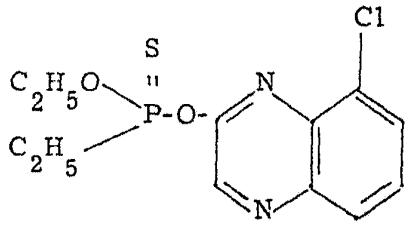
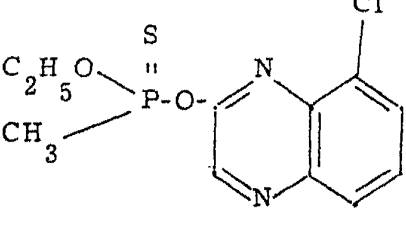
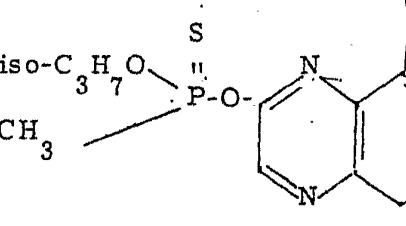
Las sustancias activas examinadas, las concen-

traciones ensayadas y los resultados de ensayo obtenidos constan en la

25 siguiente tabla H.

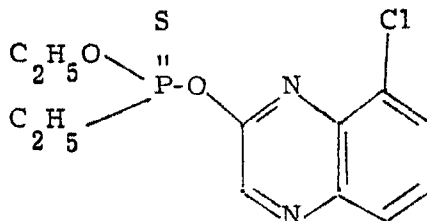
T A B L A H

Ensayo con larvas de moscarda

Substancia activa	Concentración de la subs. activa en ppm.	Grado de destrucción en % (Lucilia cuprina)
 <p>Chemical structure: A quinoline ring with a chlorine atom at the 2-position and a phosphorothioate group at the 1-position. The phosphorus atom is double-bonded to a sulfur atom and single-bonded to two ethyl groups (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).</p>	<p>100 30 10 3 1</p>	<p>100 100 100 100 100</p>
 <p>Chemical structure: A quinoline ring with a chlorine atom at the 2-position and a phosphorothioate group at the 1-position. The phosphorus atom is double-bonded to a sulfur atom, single-bonded to an ethyl group (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), and single-bonded to a methyl group (CH<sub>3</sub>).</p>	<p>100 10 1</p>	<p>100 100 100</p>
 <p>Chemical structure: A quinoline ring with a chlorine atom at the 2-position and a phosphorothioate group at the 1-position. The phosphorus atom is double-bonded to a sulfur atom, single-bonded to an isobutyl group (iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O), and single-bonded to a methyl group (CH<sub>3</sub>).</p>	<p>100 10</p>	<p>100 100</p>

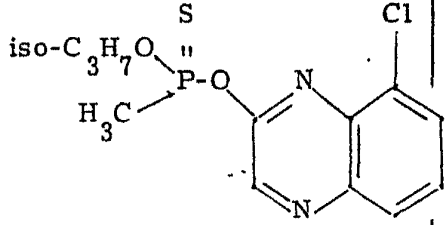
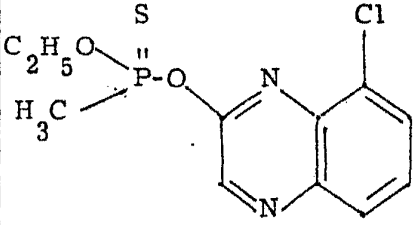
### Ejemplos de Preparación

#### Ejemplo 1



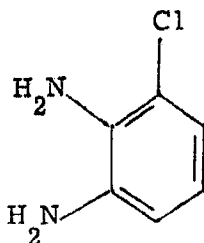
36 g (0,2 moles) de 8-cloro-2-hidroxi-quinoxa-  
5 lina son calentados conjuntamente con la cantidad equimolar de carbo-  
nato de potasio seco en 250 ml de acetonitrilo durante 30 minutos bajo  
agitación con reflujo, y subsiguientemente a 40<sup>o</sup>C se instilan en la mez-  
cla de reacción 34 g (0,2 moles) de cloruro de éster O-etílico de ácido  
tionoetanofosfónico. Se sigue agitando la mezcla durante 3 a 4 horas a  
10 la temperatura ambiente. Entonces se distribuye la mezcla en 500 ml  
de tolueno, se la lava con agua y luego con lejía de sosa cáustica al  
5 % aproximadamente, para remover quinoxalina eventualmente presen-  
te. Después de ser lavada la solución de tolueno hasta la reacción neu-  
tra, la misma es deshidratada, el disolvente es eliminado por evapora-  
15 ción y el residuo así obtenido es recrystalizado en etanol. De esta ma-  
nera son obtenidos 51 g (80,5 % de la teoría) del éster O-etil-O-[8-  
cloroquinoxal(2)ílico] del ácido tionoetanofosfónico como cristales  
blancos con el punto de fusión de 57<sup>o</sup>C.

Análogamente al Ejemplo 1 pueden ser prepa-  
20 rados los siguientes compuestos:

Ejem- plo No	Constitución	Punto de fusión (°C)	Rendimiento (% de la teoría)
2	 <p>Chemical structure of a quinoline derivative. The phosphorus atom is bonded to an iso-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O group, a methyl group (H<sub>3</sub>C), and a sulfur atom (S). The phosphorus atom is also bonded to the 2-position of the quinoline ring. A chlorine atom (Cl) is attached to the 4-position of the quinoline ring.</p>	60	73
3	 <p>Chemical structure of a quinoline derivative. The phosphorus atom is bonded to a C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O group, a methyl group (H<sub>3</sub>C), and a sulfur atom (S). The phosphorus atom is also bonded to the 2-position of the quinoline ring. A chlorine atom (Cl) is attached to the 4-position of the quinoline ring.</p>	67	62

La 8-cloro-2-hidroxi-quinoxalina (II) a emplear como material de partida es obtenible, por ejemplo como sigue:

a)

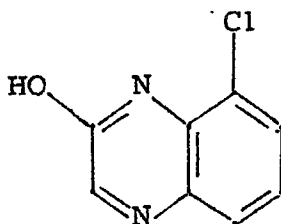


5

1360 g ( 8 moles) de 6-cloro-2-nitroanilina son disueltos en 7 litros de metanol y reducidos en forma usual con el empleo de níquel de Raney como catalizador. La solución es separada del níquel de Raney por filtración y el diamino-clorobenceno formado es directamente tratado ulteriormente.

b)

10



15

Al producto de reducción de 6-cloro-2-nitroanilina en metanol, obtenido como se ha descrito bajo a) (supuesto como de 8 moles), son agregados 100 ml de trietilamina. Subsiguientemente se calienta la mezcla a  $50^{\circ}\text{C}$ . Ahora a una reacción ligeramente exotérmica, 1168 g ( 8 moles) de éster semiacetálico de ácido glioxílico son agregados a la mezcla gota a gota dentro de 2 horas. La última es calentada durante 2 horas a la temperatura de ebullición con reflujo. Al cabo de 2 horas, la mezcla es enfriada hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y el precipitado es recogido por succión. Son obtenidos 110 g (7,6 % de la teoría) de 8-

cloro-2-hidroxi-quinoxalina en forma de un polvo de color gris claro con un punto de fusión de mas de 250<sup>o</sup> C. La lejía madre es concentrada y mezclada con éter y el residuo es recogido por succión. Así se obtienen otros 583 g (40,6 % de la teoría). Por consiguiente, el rendimiento

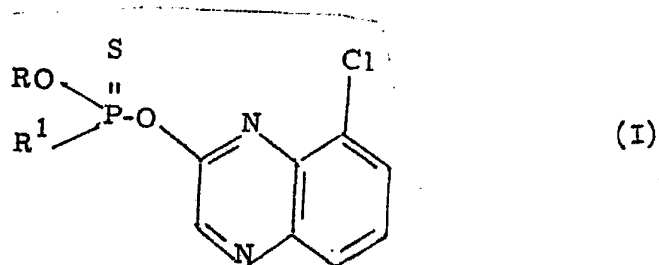
5 total asciende a 693 g (48 % de la teoría).

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

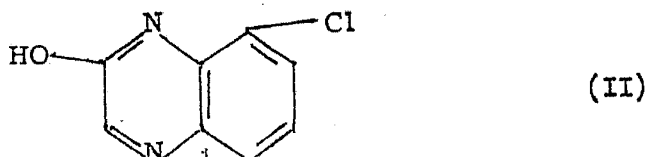
10 alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico, de fórmula



5 en la cual R y R<sub>1</sub> representan radicales alquilo iguales o diferentes con 1 a 6 átomos de carbono; caracterizado porque 8-cloro-2-hidroxi-quinoxalina, de fórmula



10 se hace reaccionar, eventualmente en presencia de un aceptor de ácido o eventualmente en forma de las sales alcalinas, alcalinoterreas o de amonio, con halogenuros-ésteres O-alquílicos de ácido tionoalcanofosfónico, de fórmula



15 en la cual R y R<sub>1</sub> tienen los significados arriba indicados y Hal representa halógeno, preferiblemente cloro, así como eventualmente en presencia de disolventes o diluyentes, a tem-

peraturas entre 0 y 120°C en especial entre 15 y 60°C.

2.- Procedimiento para preparar ésteres O-quinoxalílicos de ácido tionofosfónico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 ABR 1977

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

LEONARDO FERNÁNDEZ

Asesor Científico

