



198917

CERTIFICADO

DE

ADICION

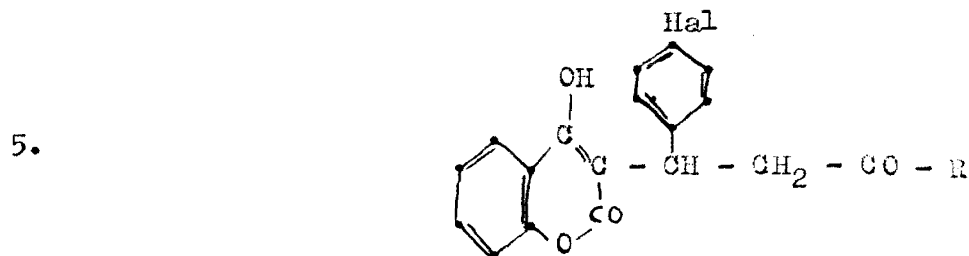
198917

por "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL, Nº 195.972", por "Procedimiento para la preparación de 4-oxi-cumarinas-3-substituidas", a favor de la firma suiza, J. R. GEIGY A.-G, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente principal nº 195.972, está descrita la preparación de compuestos de la fórmula general



en la cual significan

Hal flúor, cloro, o bromo, y

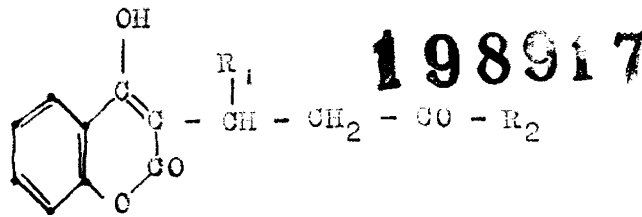
10. R un radical alquilo inferior o un radical fenilo, eventualmente substituido por halógeno, grupos metilo, o -metoxi.

15. Ahora bien, se ha encontrado que el átomo de halógeno en el radical R puede ocupar, asimismo, otra que la posición-p, y que el radical R₂ puede ser, asimismo, un radical fenalquilo. La fórmula general para los compuestos según la presente



invención, por consiguiente, es la siguiente:

5.



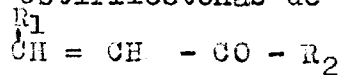
en la cual significan

- R_1 un radical fenilo, o-metilfenilo, halógenosubstituido, y
- 10. R_2 un radical alquilo inferior o un radical fenilo, o -fenilalquilo, eventualmente substituido por halógeno, grupos metilo, o -metoxi.

Con ingestión repetida de dosis reducidísimas surten estos compuestos un efecto tóxico muy intenso. Por otra parte, la toxicidad aguda de dosis individuales elevadas, resulta aún mucho más reducida que en los compuestos conocidos hasta el presente, mencionados, lo cual constituye una ventaja esencial de los nuevos compuestos. De este modo, constituyen éstos agentes muricidas eficaces e inofensivos, y satisfacen en alto grado las exigencias de la práctica.

20.

Los nuevos compuestos pueden prepararse mediante una reacción de acumulación, haciendo reaccionar 4-oxi-cumarina con halógeno-estirilcetonas de la fórmula general



25.

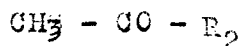
en la cual R_1 y R_2 tienen la significación indicada al principio, eventualmente en presencia de medios de condensación básicos, como por ejemplo, piridina o alcoholato alcalino, o disolventes o diluentes inertes, como alcohol o agua. Los halógenoesestirilcetonas son fácilmente accesibles por condensación de benzaldehído o metilbenzaldehydos halógenosubs

30.

198917



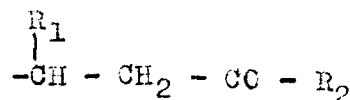
tituidos con cetonas de la fórmula general



III

Además, se puede, asimismo, condensar halogenuros de ácido acilsalicílico con derivados funcionales de ácidos malónicos, cuyo grupo metileno ya está substituido por un radical de la fórmula general

5.

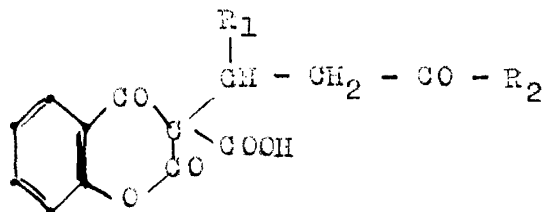


IV

en la cual R_1 y R_2 tienen el significado arriba indicado, como ésteres dietílicos de ácido malónico, o ésteres cianacéticos substituidos del modo respectivo, saponificando y descarboxilando los derivados funcionales de ácidos 2.4-dioxo-cronán-3-carboxílicos, 3-substituidos, que se han originado, de la fórmula general

10.

15.



V

Los derivados de ácido malónico substituidos, que hacen falta como productos de partida, son obtenibles, por ejemplo, por acumulación de derivados de ácido malónico a halógeno-estiril-cetonas de la fórmula general II. Además se describen aún variantes particularmente favorables de los procedimientos de preparación, asimismo, para compuestos p-halogenados en el radical R_1 .

20.

25.

Los nuevos compuestos pueden transformarse, eventualmente, en forma de sus sales alcalinas, con los usuales productos de cebo, como por ejemplo, granos de cereales o granos artificiales conteniendo almidón, pan, harina, grasa, carne, pescados, o agua, en cebos tóxicos. Pero, como sea que no

30.



193917

5. existe el peligro de habituación por ingestión de dosis demasiado reducidas, pueden emplearse los mismos, asimismo, como substancias activas para productos de espolvoreamiento que contienen las materias activas en combinación con materias de vehículo inorgánicas apropiadas, como por ejemplo, talco, bentonita, piedra caliza molidas, o creta lavada, o vehículos orgánicos, como harina de madera o harina de maíz. Por espolvoreamiento de pistas y pasos, se logra con éllo un espolvoreamiento directo de los animales, por lo cual son combatidas más eficazmente, particularmente las especies acaparadoras de roedores nocivos, pudiendo disminuirse ulteriormente más el arriesgamiento de aves de corral y pájaros.

10.

Los ejemplos siguientes sólo servirán para dilucidar más detenidamente el invento. Al efecto, partes, siempre significan en los mismos partes en peso; las indicaciones de temperaturas se refieren a grados centígrados.

15.

EJEMPLO 1.

16 partes de 4-oxi-cumarina y 18 partes de 4-clorobenzal-acetona son hervidas en 75 partes de piridina 24 horas bajo reflujo. Seguidamente se vierte la solución obtenida en agua, mezclando con ácido clorhídrico hasta reacción ácida al congo y separando el líquido acuoso del producto reaccional resinoso. Este es lavado con agua, secado y cristalizado de metanol, o metanol-agua. Se obtiene la 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina del punto de fusión 158-160°.

20.

25.

EJEMPLO 2.

16 partes de 4-oxi-cumarina y 18 partes de 3-clorobenzal-acetona son hervidas en 75 partes de piridina 24 horas bajo reflujo. La solución obtenida es vertida en agua,

30.



198917

la suspensión es acidulada al congo mediante ácido clorhídrico, y el líquido acuoso es separado del producto reaccional resinoso. Este es disuelto en lo menos posible de acetona, y esta solución es disuelta paulatinamente bajo agitación en

5. una lejía a base de 6 partes de hidróxido sódico en, aproximadamente, 400 partes de agua, siendo agitada la mezcla durante media hora. Seguidamente se adiciona aún poco carbón animal, agitando todavía 15 minutos, mezclando con, aproximadamente, 400 partes de agua, separando por aspiración del carbón y de lo no disuelto. La solución clara es acidificada al congo con ácido clorhídrico conc., separando por aspiración el producto segregado. Después de secado, se recristaliza de metanol, o toluol, obteniendo la 3- α -(3'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina del punto de fusión 166-168°.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 3.

16 partes de 4-oxi-cumarina y 24 partes de 4-clorobenzal-acetofenona son mezcladas íntimamente y calentadas en un baño de aceite durante 12-14 horas a 135-140° de temperatura de baño. Después del enfriamiento se disuelve la fusión en poca acetona, terminando la preparación como se describe en el ejemplo 2, después de lo cual se obtiene la 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-benzoil-etil-4-oxi-cumarina del punto de fusión 151-153°.

- 20.
25. El producto bruto puede emplearse, no obstante, así mismo, directamente como sustancia activa para agentes muricidas.

De modo análogo pueden prepararse, por ejemplo, 3- α -(4'-flúor-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina

30. Pte fusión 164-166°,



198917

- 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-acroil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o fus. 164-166^o,
- 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-benzoil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o. fus. 151-153^o,
5. 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(4"-cloro-benzoil)-etil-4-oxi-
-cumarina Pt^o fus. 162.165^o,
- 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-fenacetil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o fus. 170-172^o,
- 3- α -(3'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o- fus. 166-168^o,
10. 3- α -(2'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o. fusión 112-114^o,
- 3- α -(4'-bromo-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina
Pt^o. fus. 164-166^o,
15. 3- α -(3'-metil-4'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-
cumarina Pt^o. fus. 100-103^o,
- 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-propionil-etil-4-oxi-cumarina
3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-trimetilacetil-etil-4-oxi-
-cumarina,
20. 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-isovaleroil-etil-4-oxi-cumarina
3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(beta', beta'-dimetil-acroil)-
-etil-4-oxi-cumarina,
- 3- α -(4'-bromo-fenil)-beta-benzoil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(2"-cloro-benzoil)-etil-4-oxi-
-cumarina,
25. 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(3", 4"-dicloro-benzoil)-etil-4-
-4-oxi-cumarina,
- 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(4"-metil-benzoil)-etil-4-
-oxi-cumarina,
30. 3- α -(4'-cloro-fenil)-beta-(4".metoxi-benzoil)-etil-4-

198917



-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\alpha}$ -(3'-cloro-4'-metil-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,

5. 3- $\sqrt{\alpha}$ -(3'-trifluometil-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,

3- $\sqrt{\alpha}$ -(3'-metil-4'-trifluometil-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina.

EJEMPLO 4.

10. 16 partes de 4-oxi-cumarina y 18 partes de 4-cloro-benzal-acetona son suspendidas, bajo agitación, en 500 partes de agua, y la suspensión es calentada durante 15 horas en el reflujo a ebullición. El producto resinoso, obtenido después del enfriamiento, puede purificarse por cristalización o reprecipitación y contigua cristalización, después de lo cual
15. es obtenido el producto descrito en el Ejemplo 1.

EJEMPLO 5.

20. 1 parte de 3- $\sqrt{\alpha}$ -(4'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina es finamente molida con 99 partes de talco. Una parte del talco puede substituirse, asimismo, por materias que provocan los animales espolvoreados a un lamido aumentado, como azúcar, endulcorantes artificiales, polvo de leche, harina de maíz, o harina de pescado. Para la caracterización del producto de espolvoreamiento pueden adicionarse, por ejemplo, 0.5 partes de un colorante. Este polvo resulta apropiado para combatir las ratas y ratones en hogar,
25. jardín, y campo.

30. En vez de utilizar el polvo como tal, puede ser empleado, asimismo, para la preparación de cebos, mezclándolo, por ejemplo, con granos de cereales, harina, o grasa, o apli-cándolo a pan.



198917

La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras formas de realización que no alteren la esencia del invento, empleando en cada caso, los medios manuales o mecánicos más adecuados, las proporciones, tiempos y temperaturas más convenientes; por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

5.

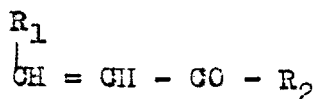
N O T A

Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 58.811, de fecha 25 de julio de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones:

10.

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, por "Procedimiento para la preparación de 4-oxi-cumarinas-3-substituidas", caracterizadas porque se hace reaccionar 4-oxi-cumarina con halógeno-estiril-cetonas de la fórmula general

15.



en la cual significan

20.

R₁ un radical fenilo, o -metilfenilo, halógenosubstituido, y

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o -fenilalquilo, eventualmente substituido por halógeno, grupos metilo, o -metoxi,

25.

pudiendo llevarse a cabo, al efecto, la reacción en presencia

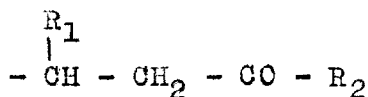


198917

o ausencia de un diluyente o disolvente.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, caracterizadas porque se condensa halogenuros de ácido acilsalicílico con derivados funcionales de ácidos malónicos, cuyo grupo metileno está substituído por un radical de la fórmula general

5.



en la cual significan

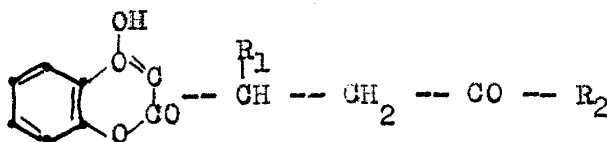
10. R₁ un radical fenilo, o metilfenilo, halógenosubstituído, y

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o -fenilalquilo, substituído eventualmente por halógeno, grupos metilo, o -metoxi, saponificando y des-

15. carbolizando los derivados funcionales de los ácidos 2.4-dioxo-cromán-3-carboxílicos, 3-substituídos, obtenidos.

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, caracterizadas por el hecho de que el agente muridicida contiene combinaciones de la fórmula gene

20. ral



en la cual significan

25. R₁ un radical fenilo, o -metilfenilo, halógenosubstituído, y

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o -fenilalquilo, substituído, eventualmente, por halógeno, grupos metilo, o -metoxi,

por sí solo, también en forma de las fusiones brutas, o en

30. combinacion con vehículos o agentes de cabo convenientes.

