

22 ABR



287266

PATENTE DE INVENCION

SC. 2172/2293

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fosforosos".

Solicitante: RHONE-POULENC, S.A., entidad francesa, residente en:
21, Rue Jean-Goujon, PARIS 8^e, Francia.

=====

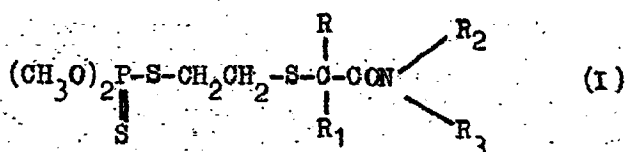
La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nuevos ésteres tiofosfóricos.

Estos nuevos ésteres responden a la fórmula
5. general:

22 ABR

287266

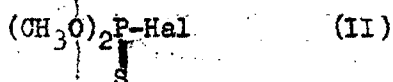
- 2 -



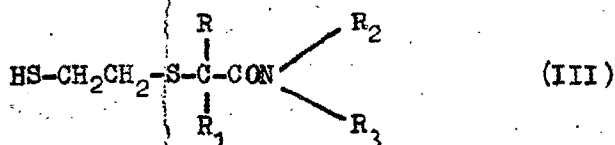
5. en la que R y R₁, idénticos o diferentes, representan radicales alcoholes que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y R₂ y R₃, idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, radicales alcoholes que contienen de 1 a 4 átomos de carbono o radicales alcenilos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono,
10. o forman con el átomo del nitrógeno a que van unidos, un heterociclo mononuclear de 5 ó 6 cadenas que pueden comprender un segundo heteroátomo; entre estos radicales heterocíclicos, se pueden citar en particular los radicales pirrodinilo-1, piperidino, piperacinilo-1, morfolino.
- 15.

Según el invento, los nuevos compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse por uno de los métodos siguientes:

20. 12.- Reacción de un halógenotiofosfato de la fórmula general:



25. en la que Hal representa un átomo de halógeno, de preferencia un átomo de cloro, con un tiol de la fórmula general:



30. en la que R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

22 APR 1954



Esta reacción se efectúa de preferencia en un medio disolvente orgánico, a una temperatura inferior a 150°, en presencia de un agente de condensación básico. Según un modo de ejecución preferente,

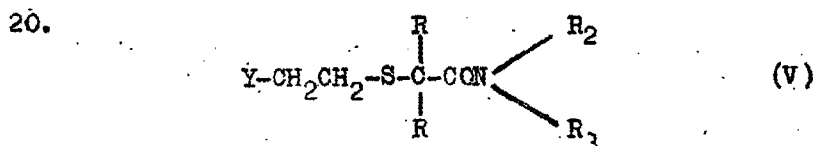
5. se utiliza como disolvente, un alcohol alifático (por ejemplo, metanol, o etanol), una cetona alifática (por ejemplo, acetona o metiletilcetona) o un hidrocarburo clorado y el agente de condensación básico es un metal alcalino o uno de sus derivados (por ejemplo, hidróxido o carbonato). También se puede --
10. operar sin agente de condensación, con la condición de que se reemplace el tiol de la fórmula (III) por uno de sus derivados alcalinos,

2a.- Reacción de una sal alcalina, en parti-

15. cular de sodio o de potasio o de una sal de amonio del derivado tiofosforado de la fórmula:



con un éster reactivo de la fórmula general:



en la que Y representa un resto de éster reactivo tal como un átomo de halógeno o un resto de éster sulfúrico o sulfónico (por ejemplo, p-toluenosulfoxilo) y R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

Esta reacción se efectúa de preferencia en medio disolvente orgánico, por ejemplo, en un alcohol o una cetona alifática, a la temperatura de ebu-

- 30.

22 ABR

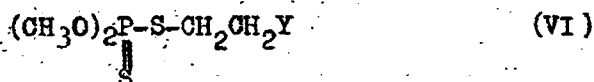


- 4 -

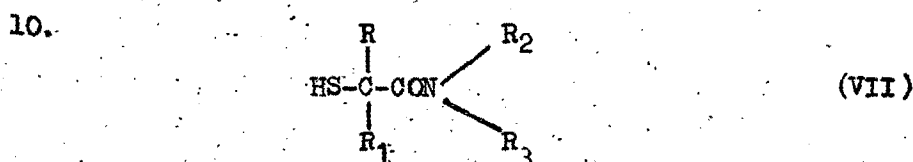
287266

llición del disolvente utilizado. También se puede -
operar en agua, de preferencia con ligero calenta -
miento.

5. 3º.- Reacción de un éster tiofosfórico de la
fórmula general:



en la que Y se define como anteriormente, con un con
puesto de la fórmula general:



en la que R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormen
te.

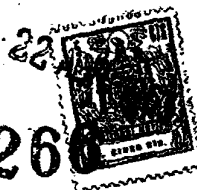
15. Se opera de preferencia en las condiciones -
anteriormente descritas para el método 2º.

Los nuevos ésteres tiofosfóricos de fórmula
(I) presentan propiedades parasitcidas interesantes
unidas a una toxicidad muy reducida para los anima -
les de sangre caliente. Tienen, pues uso preferente,
como parasitcidas sistemáticos para tratar los ani -
males infectados por artrópodos que viven sobre o en
el cuerpo de estos animales; en particular, se pueden
citar como parassitos importantes Hypodermia bovis que
ataca al ganado y provoca en los animales un adelga -
zamiento y una baja en la producción de leche, Derma -
tobia gastrophilus, Dermatobia hominis, Oestrus ovis,
que atacan a los terneros y también los mosquitos y -
los piojos que perjudican a los animales domésticos
y son transportadores de numerosas infecciones peli -

20.

25.

30.



- grosas. Los compuestos de la presente invención permiten destruir todos estos parásitos y son particularmente eficaces, porque, por una parte, actúan satisfactoriamente sobre todas las fases evolutivas de los parásitos y por otra parte, son activos a dosis atóxicas para los animales tratados. Se administran por vía oral, parenteral o local, según la naturaleza del parásito a destruir o del animal a tratar, - por lo general en forma de composiciones en los cuales los productos de fórmula (I) van unidos a diluyentes o excipientes diversos.

- Las composiciones para su administración por vía oral pueden presentarse en forma de soluciones, de suspensiones o de emulsiones en medios acuosos, - orgánicos o hidroorgánicos. Estas composiciones pueden administrarse a los animales por cebo o en cápsulas. También pueden presentarse en forma de polvos o concentrados sólidos, que contienen además del producto activo, unos diluyentes sólidos o pulverulentos, que se añaden al pienso.

- Las composiciones para administración por vía per-cutánea, se presentan igualmente en forma de soluciones, suspensiones, o emulsiones a las cuales se añaden uno o varios agentes humectantes. Estas composiciones después de dilución eventual, se vaporizan o se vierten sobre el lomo de los animales a tratar.

- Los compuestos de la fórmula (I) se emplean en dosis que dependen del animal a tratar, del parásito a destruir y de la vía de administración. Por

22 APR 1966
287266

- lo general, están comprendidas entre 20 y 50 mg/kg cuando es el caso de un tratamiento por vía oral y entre 25 y 100 mg/kg cuando se trate de un tratamiento percutáneo. Una sola administración del producto activo es suficiente habitualmente, pero en ciertos casos puede ser conveniente repetir el tratamiento unos 8 días después de la primera administración. En el caso de que se administre en forma de polvo, puede resultar preferible administrar dosis mas reducidas durante mayor tiempo.
- Los ejemplos siguientes dados a título no limitativo, demuestran el modo en que la invención puede ponerse en práctica:
- Ejemplo I
15. A una solución de 22,8 g de dimetilditiofosfato de amonio en 175 cm³ de agua se añaden 23,5 g de N-metil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida y se mantiene la temperatura de la mezcla alrededor de unos 30-35° durante 8 horas.
20. Después de reposo una noche a la temperatura ambiente, se separa por decantación en aceite formado y se le disuelve en 100 cc de cloruro de metileno. La solución obtenida se lava con 50 cc de una solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10 % y luego con 50 cm³ de agua, se seca en sulfato de sodio y luego se trata con negro decolorante. Después de haber retirado el disolvente a presión-reducida, queda un aceite amarillo que pesa 35,5 g. El análisis demuestra que se trata de N-metil O,O--dimetilditiofosforil-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida.
- 30.

22
287266



- El N-metil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valera-
mida (P.F. = 68^o) que sirve de materia prima, se pre-
para por reacción de cloruro de tionilo con el N-me-
til hidroxí-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.S. = 32-
5. -33^o) obtenido a su vez por reacción de la monometil
amina con el hidroxí-5 tia-3 dimetil-2,2 valerato de
etilo. Este último producto es un líquido incoloro -
(P.E. O_2 = 100-102^o) preparado por reacción del mono-
tioglycol con el bromo-2 insoburitato, de etilo.
10. Ejemplo 2
- A una solución de 24,7 g de dimetilditiofos-
fato de amonio en 175 cm³ de agua se añaden 27g de -
N-etil-cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida y se man-
tiene la temperatura de la mezcla a unos 35-40^o du-
15. rante 12 horas.
- Después de volver a la temperatura ambiente,
se separa por decantación el aceite formado y se le-
disuelve en 200 cm³ de cloruro de metileno. La solu-
ción obtenida se lava con 50 cm³ de una solución acu-
20. sa de bicarbonato de sodio al 10 % y luego se lava -
con 50 cm³ de agua, se seca en sulfato de sodio y lue-
gro se trata con negro decolorante. Después de haber
retirado el disolvente a presión reducida, queda un
aceite amarillo que pesa 39 g. El análisis demuestra
25. que se trata de N-etil O,O-dimetilditiofosforil-5 -
tia-3 dimetil-2,2 valeramida.
- El N-etil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valerami-
da (P.F. = 44,45^o) que sirve de materia prima se pre-
para por reacción del cloruro de tionilo sobre el -
30. N-etil hidroxí-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.E. O_3 =



= 138-143a) obtenido a su vez por reacción de etilamina con el hidroxí-5 tia-3 dimetil-2,2 valerato de etilo.

Ejemplo 3

5. A una solución de 28,4 g de dimetil ditioposfato de amonio en 200 cm³ de agua se añaden 33,5 g de N-isopropil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida y se mantiene la temperatura de la mezcla a unos 35-40° durante 15 horas.
10. Después de volver a la temperatura ambiente, se separa por decantación el aceite formado y se le disuelve en 100 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida se lava con 100 cm³ de una solución acuosa de bicarbonato de potasio a 10%, y luego con 100 cm³ de agua, secada en sulfato de sodio y luego se trata con negro decolorante. Después de haber retirado el disolvente a presión reducida queda un aceite amarillo que pesa 47 g. El análisis demuestra que se trata de N-isopropil 0,0-dimetilditioposforil-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida.
20. El N-isopropil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.F. = 71°) que sirve de materia prima se prepara por reacción del cloruro de tionilo con el N-isopropil hidroxí-5, tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.E. O₂ = 132-133a) obtenido a su vez por reacción de la isopropilamina con el hidroxí-5 tia-3 dimetil-2,2 valerato de etilo.
- 25.

Ejemplo 4

30. A una solución de 24,6 g de dimetilditioposfato de amonio en 175 cm³ de agua se añaden 29 g de

22 ABR 1963



- 9 -

287266

N-allil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida y se mantiene la temperatura de la mezcla a unos 35-40° durante 13 horas.

- Después de volver a la temperatura ambiente,
5. se separa por decantación el aceite formado y se le disuelve en 100 cm³ de cloruro de metileno. La solución obtenida se lava con 100 cm³ de una solución acuosa de bicarbonato de potasio a 10% y luego con 100 cm³ de agua se seca en sulfato de sodio y luego
10. se trata con negro decolorante. Después de haber retirado el disolvente a presión reducida queda un aceite amarillo que pesa 38,5 h. El análisis demuestra que se trata de N-allil O,O-dimetiltiofosforil-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida.
15. En N-allil cloro-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.E. _{O,3} = 122-123°) que sirve de materia prima se prepara por reacción del cloruro de tionilo con el N-allil hidroxil-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida (P.E. _{O,1} = 136-140°) obtenido a su vez por reacción de la allilamina con el hidroxil-5 tia-3 dimetil-2,2 valerato de etilo.
- 20.

Ejemplo 5

- Se prepara una solución a 10% en el aceite de oliva de N-metil O,O-dimetilditiofosforil-5 tia-3 dimetil-2,2 valeramida. Esta solución se utiliza por vía oral para destruir las larvas de Hypodermia bovis, en los bovinos.
- 25.

Ejemplo 6

- Se prepara una solución que contiene 250 g de N-metil O,O-dimetilditiofosforil-5 tia-3 dimetil-
- 30.

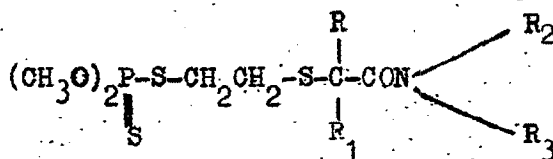
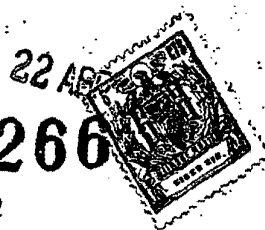


5. -2,2 valeramida, 50 g de un producto de condensación de octil-fenol y de óxido de etileno a razón de 10 - moléculas de óxido de etileno por molécula de octil-fenol, 50 g de un producto de condensación de ácido oleico y de óxido de etileno y q.s.p. 1000 cm³ de una mezcla de acetofenona y de tolueno (4 : 1). La solución obtenida se utiliza tal cual es o después de dilución en agua, para preservar los bovinos contra las larvas de *Hypodermia bovis* tratándolos por vía percutánea.
- 10.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a las solicitudes de patentes presentadas en Francia con fecha 25 de abril de 1962 y 19 de febrero de 1963, número PV. 895.544 y PV. 925.287, respectivamente, acogándose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS FOSFOROSOS"; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

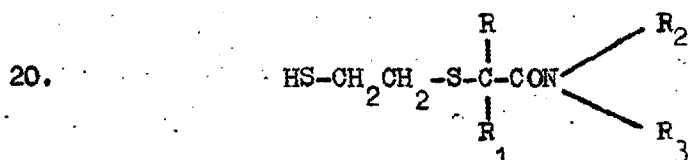
1ª. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fosforosos de la fórmula general:



5. tan unos radicales alcohilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono y R_2 y R_3 , idénticos o diferentes, representan átomos de hidrógeno, unos radicales alcohilos que contienen de 1 a 4 átomos de carbono o radicales alcenilos que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, o forman con el átomo de nitrógeno al que van unidos un heterociclo mononuclear con 5 o 6 cadenas que pueden llevar un segundo heteroátomo, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general:



en la que Hal representa un átomo de halógeno, sobre un tiol de la fórmula general:



en la que R , R_1 , R_2 y R_3 se definen como anteriormen-
te, o sobre uno de los derivados alcalinos de este -
tiol.

25. 2ª.- Procedimiento de preparación de los com
puestos según la reivindicación 1ª, caracterizado -
porque se hace reaccionar una sal alcalina o una sal
de amonio del compuesto de fórmula:

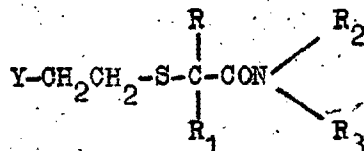


287266

22

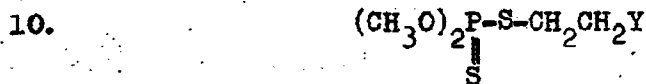


con un éster reactivo de la fórmula general:

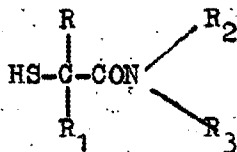


5. en la que Y representa un resto de éster reactivo y R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, caracterizado porque se hace reaccionar un éster tiofosfórico de la fórmula general:



con un compuesto de la fórmula general:



en las que Y, R, R₁, R₂ y R₃ se definen como anteriormente.

4^a.- "Procedimiento para la obtención de nuevos derivados fosforosos"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

20.

Esta memoria consta de 12 hojas escritas a máquina por una sola cara.

22 ABR 1963

Madrid,

REONE FOULENC, S.A.

J. GOMEZ ACEBO Y WODET