



23.11.1903

PATENTE DE INTRODUCCION

Le A 7590-Spanien.

=====

319903

Memoria Descriptiva

sobre:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DIESTERES
4-HALOFENILICOS DEL ACIDO TIOFOSFORICO".

Solicitante: FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

5. En los últimos años ha alcanzado considerable
importancia la protección de las semillas en las in-
dustrias agrícolas y forestales contra su destrucción
por los roedores, especialmente desde que en algunos
países se ha procedido a la repoblación forestal me-



- diante el esparcimiento de las semillas desde los aviones. La protección de la semilla contra el ataque por los roedores se puede lograr, por una parte, mediante la impregnación de la misma con medios repeledores pero no tóxicos;
5. sin embargo se ha demostrado que el buen efecto repelidor inicial se pierde cuando los animales dañinos sufran escasez de alimentos; además, estas sustancias repelentes solo protegen la semilla tratada con ellos, pero no al brote, asimismo en peligro. Además, de las sustancias repelentes
10. se emplean por lo tanto también hoy con éxito los preparados que logran matar los roedores perjudiciales. La aplicación de estos medios rodenticidas se efectúa o bien mediante el procedimiento de envenamiento de áreas o en forma de cebos.
15. Aquí está determinada la eficacia de los tóxicos de los cebos, además de por una impecable aceptación por parte de los roedores, también por su toxicidad. El óptimo está representado por un material de efecto selectivo mediante el cual quedan menos expuestos el venado, los animales útiles y las personas que los animales perjudiciales a combatir. Además, el material activo debe mantenerse estable, por lo menos durante cierto tiempo, en el material del cebo. En el transcurso de muchos años de ensayos relacionados con la aplicación de derivados orgánicos
20. del ácido (tio)-fosfórico o amido-(io)-fosfórico como rodenticidas en cebos se ha demostrado siempre de nuevo que un empleo de tales grupos de compuestos no es posible por una o varias de las razones arriba expuestas. Aquí llamó especialmente la atención que la mayoría de los materiales
25. activos que se encuentran en la clase de compuestos
- 30.

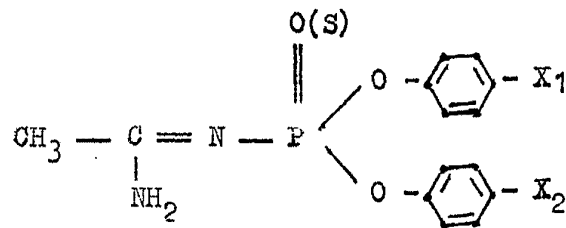
319903

- 3 -



- mencionada, al aplicarse en una dosis eficaz como rodenticida poseen un efecto tan fuertemente repeledor sobre los animales dañinos, que no se logra una destrucción satisfactoria de las poblaciones de los roedores perjudiciales. Además se demostró que los ratones de rabo corto, preferentemente comedores de verde, son extraordinariamente poco sensible contra los compuestos orgánicos del ácido (tio)-fosfórico o amido-(tio)-fosfórico, de tan buena eficacia en ratas y ratones en ensayos de laboratorio.
- 5.
10. Esto vale también para los rodenticidas descritos en la patente alemana 1 076 437. Así asciende por ejemplo la toxicidad media peroral (LD_{50}) del N,N-dimetil-amidofosfato 0,0-4,4'-diclorodifenilico en el ratón de campo (*Microtus arvalis*) aproximadamente a 125 mg por kilogramo de animal, para el correspondiente compuesto N,N-dietílico se encuentra el valor en aproximadamente 150 mg por kilogramo; por otra parte muestran ambos compuestos, con relación al ratón blanco de laboratorio, en el ensayo de sonda de esófago una toxicidad media peroral (LD_{50}) de
- 15.
20. 10 mg por kilogramo de animal. El que los mencionados derivados del ácido amidofosfórico sean sin embargo adecuados para combatir al ratón de campo está implicado por la forma especial de aplicar los materiales activos según el procedimiento en envenenamientos de áreas, en lo cual,
- 25.
- además de la eficacia peroral, el efecto como veneno de contacto y quizás como veneno inhalado tenga un papel importante.
30. Se ha descubierto ahora en forma sorprendente que los ésteres del ácido acetamido-(tio)-fosfórico de fórmula general

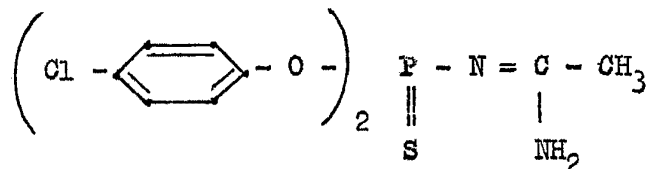
23 NOV. 1961



5. en la que X_1 y X_2 que pueden ser iguales o distintos, significan cloro o bromo, son excelentemente adecuados como tóxicos de cebo para los roedores dañinos, sin que con ello se presenten las desventajosas propiedades arriba descritas de los otros compuestos fosfóricos.

10. Como han demostrado los ensayos de laboratorio y en campo libre en ratas, ratones y ratones de campo, poseen los preparados a emplear según la presente invención con buena aceptación por los animales dañinos valores tóxicos extraordinariamente favorables en los roedores dañinos sin que se pueda observar una disminución de la eficacia en las especies comedoras de verde.

15. Por ejemplo se obtuvieron, al aplicarse el éster del ácido P-acetamidido-O,O-(4,4'-diclorofenil)-tionofosfórico de fórmula



los siguientes valores para la toxicidad media peroral (LD_{50}) (en miligramos para cada 5 kg de animal)



319903

23 NOV. 1965

Rata (<i>Rattus norvegicus</i>)	25
Ratón casero (<i>Mus musculus</i>)	20
Ratón de campo (<i>Microtus arvalis</i>)	15
Rata bolsera (<i>Thomomys talpoides</i>)	2

5. Las cifras indicadas muestran claramente que el efecto tóxico de los compuestos a emplear según la presente invención es especialmente grande en los ratones de rabo corto y los roedores comedores de verde. Por esta razón se pueden emplear los preparados mencionados también como medio para el envenenamiento de áreas. Su reducida toxicidad contra los peces, en comparación con los aductos diénicos clorados (por ejemplo concentración media letal (LD₅₀) en el "Guppy": 5 ppm) y la falta de propiedades perjudiciales a las plantas, también al aplicarse la dosis totalmente eficaz como rodenticida de 0,1% de material activo en suspensión acuosa, hacen parecer esta clase de compuestos también especialmente adecuados para la forma de aplicación ultimamente mencionada.
- 10.
- 15.
20. Otra ventaja de los rodenticidas según la presente invención consiste en que, debido a su elevada toxicidad selectiva para los roedores dañinos al aplicarse en campo abierto, no perjudican al venado ni a los animales útiles. La toxicidad selectiva de los medios se desprende de la siguiente tabla en la cual se han reunido los valores LD₅₀ perorales para el éster del ácido P-acetamidido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tionofosfórico:
- 25.



23 NOV. 1966

Clase de animal	Toxicidad media peroral (LD ₅₀): mg/kg
Rata bolsera (<i>Thomomys talpoides</i>)	2
Ratón de campo (<i>Microtus arvalis</i>)	15
Gato casero (<i>Felis doméstica</i>)	20 hasta 25
Gallinas caseras (<i>Gallus domésticus</i>)	> 160
Paloma casera (<i>Columba livia</i>)	25
Culebra "blowsnake" <i>Heterodon</i>	> 500

No se presenta una segunda intoxicación de los animales de rapiña por la ingestión de roedores muertos por los medios a emplear según la presente invención, como se desprende de los resultados siguientes:

5. A. Un gato casero ingirió sin mostrar síntomas, durante 15 días consecutivos, cada vez un "gopher" (*Thomomys talpoides*; Geomyidae) que se había matado con éster del ácido P-acetamidido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tionofosfórico.
10. B. Un coyote (*Canis latrans*) ingirió en 3 días 38 "gopher" envenenados con éster del ácido P-acetamidido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tionofosfórico sin enfermar.

15. Además, en amplios ensayos en el laboratorio y en el campo libre no se han podido observar efectos perjudiciales de los medios a aplicar según la presente invención sobre el personal realizador de los ensayos.

319903 - 7 -



En comparación con los productos conocidos de las patentes alemanas 1 009 629 y 1 052 984, análogos de constitución y por tanto los más parecidos y comparables posible, se destacan los productos de la presente invención, al emplearse contra distintas clases de roedores, por un efecto rodenticida considerablemente incrementado. Esta superioridad técnica, inesperada, de los medios de la presente invención se desprende de la tabla siguiente:

5.

Ensayos comparativos

Material activo (Constitución)	Toxicidad media (LD ₅₀) peroral mg/kg	
	Ratón	Rata
$\left[\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}- \right]_2 \text{P.NH.C} \begin{matrix} \text{S} \\ \parallel \\ \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ <p>(según la presente invención, ejemplos 1 hasta 4,6)</p>	15	25
$\left[\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}- \right]_2 \text{P.NH.C} \begin{matrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$ <p>(según la presente invención, ejemplo 5)</p>	15	15
<p>Producto de reacción según la patente alemana 1 009 629; ejemplo 2</p>	> 600	> 600
$\left[\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}- \right]_2 \text{P.NH.CH} \begin{matrix} \text{O} & \text{OH} \\ \parallel & \\ \text{C} & \end{matrix} \text{CCl}_3$ <p>(Conocido de la patente alemana 1 052 984, ejemplo 3)</p>	60	150

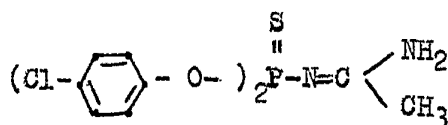


- Los ésteres del ácido acetamido-fosfórico o -tiofosfórico, a emplear como roedicidas según la presente invención, se conocen en parte por la literatura. Su obtención se puede efectuar según métodos en principio conocidos, por ejemplo mediante reacción de los correspondientes O,O-diésterhalogenuros del ácido (tiono)fosfórico con acetamida. Los preparados a emplear según la presente invención como roedicidas se aplican en forma conocida, es decir, al emplearse como medios de cebo en
5. mezcla con materiales que sean bien aceptados por los roedores y otros animales perjudiciales siendo, en caso dado, posible o conveniente la combinación con medios de atracción especiales. Si las sustancias se han de aplicar en forma de medios para el envenenamiento de áreas
10. se recomienda el rociado de soluciones o emulsiones acuosas del mismo que, en el caso de materiales activos insolubles en agua, se pueden preparar fácilmente con medios de humectación o emulsión usuales en el mercado.
- 15.

Los ejemplos siguientes explican la invención con más detalle:

20.

Ejemplo 1.



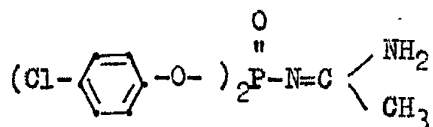
En una solución de 14 g de hidrocloreto acetamídico en 60 ml de agua se gotean agitando, desde 2 embudos goteadores distintos, a) una solución de 53,1 g de cloruro

319903



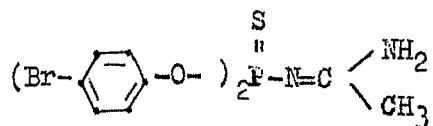
- de éster O,O-bis-(4-clorofenílico) del ácido tiofosfórico en 200 ml de benceno y b) 12 g de NaOH en 60 ml de agua, de manera que el NaOH esté siempre en cantidad deficiente en la mezcla de reacción. Enfriando ocasionalmente con agua de hielo se mantiene aquí la temperatura por debajo de + 25°C. Terminada la reacción se agita durante aprox. una hora a 35-45°C, a continuación se separa la solución bencénica y se seca sobre sulfato sódico. Después de separar el disolvente por destilación se obtienen cristales incoloros; p.f. 106°C. Rendimiento: aprox. 90 % de la teoría.
- 5.
- 10.

Ejemplo 2.

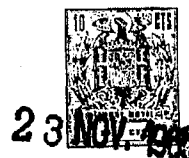


- En la forma descrita en el ejemplo 1 se obtienen de cloruro de éster O,O-bis-(4-clorofenílico) del ácido fosfórico hidroccloruro acetamídínico cristales incoloros de la constitución de arriba que funden a 86°C. Rendimiento aprox. 85 % de la teoría.
- 15.

Ejemplo 3.

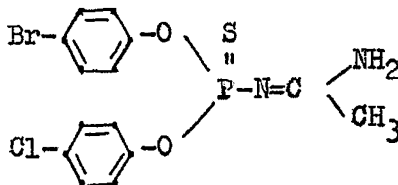


Una solución de 42,5 g de sulfocloruro fosfórico en



- 125 ml de cloruro metilénico se gotea, agitando, a una solución de 86,5 g de 4-bromofenol y 52,5 g de trietilamina en 125 ml de cloruro metilénico. Enfriando ocasionalmente se mantiene la temperatura por debajo de + 25 °C. Después de agitar durante $\frac{1}{2}$ hora se agita la mezcla con agua. La fase orgánica se separa y a continuación se gotea en una solución de 23,3 g de hidrocloreuro acetamídico en 80 ml de agua. Simultáneamente se gotea una solución de 20 g de NaOH en 80 ml de agua en cantidad deficiente manteniéndose la temperatura de la mezcla por debajo de + 10 °C. Después de agitar durante aprox. 1 hora se separa la fase orgánica y se evapora en vacío. El residuo sólido se recristaliza primeramente en benceno y después en alcohol. Cristales incoloros; p.f. 115 °C. Rendimiento aprox. 60 % de la teoría.

15.

Ejemplo 4.

- De cloruro de éster O-4-bromofenil-O-4-clorofenilico del ácido tiosfosfórico e hidrocloreuro acetamídico se obtiene en la forma descrita en el ejemplo 1 el compuesto de arriba en forma de cristales incoloros del p.f. 105 °C. Rendimiento aprox. 80 % de la teoría.

20.

Ejemplo 5.

- En un ensayo en serie se comprobó el efecto mortal del éster del ácido P-acetamidido-O, O-4, 4'-dicloro-difenil)-tiosfosfórico en comparación con un rodenticida

25.

319903

- 11 -



- ya conocido. Como animales de ensayo sirvieron ejemplares del campo libre, recién encerrados en jaulas individuales, de las clases de roedores norteamericanos mencionados más abajo; cada uno de los animales de ensayo recibió en diez días consecutivos cada vez 25 gramos de trigo tratados, además de una cantidad arbitraria de su alimentación standard. Se obtuvieron los resultados siguientes:

Material activo ⁴⁾	Dosis de material activo en el trigo %	Efecto rodenticida al emplearse contra			
		Peromyscus maniculatus		Microtus pennsylvanicus	
		Muertes en % en 1 día	Muertes en % en 10 días	Muertes en % en 1 día	Muertes en % en 10 días
A	2	0	30	-	-
A	0,5	-	-	0	40
B	2	100	-	100	-
B	0,1	40	100	100	-
B	0,01	0	0	10	100

⁴⁾ A = Ester del ácido N,N-diethyl-O,O-(4,4'-diclorodifenil)-amido-fosfórico (preparado de comparación).

B = Ester del ácido P-acetamidino-O,O-(4,4'-diclorodifenil)-tiónofosfórico.

- Como se desprende de los valores numerales arriba indicados se mata aún con toda seguridad una población de *Microtus pennsylvanicus* con cebos de trigo conteniendo 0,01 % de éster del ácido P-acetamidido-O,O-(4,4'-diclorodifenil)-tiónofosfórico.

Ejemplo 6.

5. Al alimentar directamente con avena mondada, tratada con éster del ácido P-acetamidido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tionofosfórico, la rata de bolsas *Thomomys talpoides*, tan perjudicial para la agricultura, se lograron en el ensayo de laboratorio los siguientes efectos de mortalidad:

Contenido de material activo en el cebo en %	Grado de muertes en los animales en %	Número de animales de ensayo
1,0	100	5
0,5	100	5
0,075	95	20
0,05	90	41

Ejemplo 7.

10. Al alimentar directamente la asimismo perjudicial rata de bolsas *Geomys bursarius* se obtuvieron las siguientes cifras de mortalidad:

Contenido de material activo en el cebo en %	Grado de muertes en los animales en %	Número de animales de ensayo
0,1	100	5
0,05	80	5

Ejemplo 8.

En una superficie muy atacada por la rata de bolsas *Thomomys talpoides* (52 nidos) se aplicó avena

319903

- 13 -



5. mondada conteniendo 0,05 % de éster del ácido P-acetamido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tiónofosfórico mediante una máquina especial en galerías horizontales hechas artificialmente en la tierra. La cantidad empleada fué aquí de 2,25 kg de cebo por hectárea de superficie del suelo. Un control efectuado 5 días después demostró una reducción del 96,2% del ataque.

Ejemplo 9.

10. Dos ratones de campo (*Microtus arvalis*) alojados en jaulas independientes recibieron en pastel de manzana cada vez 15 mg de éster del ácido P-acetamido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-fosfórico por kilogramo de animal. Ambos animales murieron en el plazo de 24 horas.

Ejemplo 10.

15. Un trozo de césped en una caja enrejada, de 0,1 m² de superficie, se roció con 20 ml de una suspensión acuosa conteniendo 0,05 % de material activo de éster del ácido P-acetamido-0,0-(4,4'-diclorodifenil)-tiónofosfórico. Inmediatamente después del rociado se colocaron dos ratones de campo sobre el césped. Ambos animales murieron.
- 20.

Ejemplo 11.

25. Con ayuda de la sonda de esófago se aplicaron suspensiones acuosa de los materiales activos mencionados a continuación a ratones de laboratorio empleándose dosis de cada vez 20, 15, 10 y 5 mg por kilogramo de peso de cuerpo a cuatro ratones. Se obtuvieron los siguientes valores de toxicidad:

Material activo (Constitución)	Toxicidad media peroral (LD ₅₀) en el ratón, mg/kg.
$\left[\text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \right]_2 \text{P}(=\text{S}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	15
$\left[\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \right]_2 \text{P}(=\text{S}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	10
$\begin{matrix} \text{Cl} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} \\ \text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} \end{matrix} \text{P}(=\text{S}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	15
$\left[\text{Br} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{O} - \right]_2 \text{P}(=\text{O}) \cdot \text{NH} \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{NH} \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	15

319903

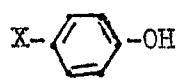


N O T A

5 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 talle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de introducción por 10 años, en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE

10. DIESTERES 4-HALO FENILICOS DEL ACIDO TIOFOSFORICO", caracterizándose por lo siguiente:

15. 1ª.- Procedimiento para la preparación de diésteres 4-halofenilicos del ácido tiofosfórico, de efecto rodenticida caracterizado porque se hace reaccionar, en una primera etapa sulfocloruro fosfórico con un compuesto de fórmula general

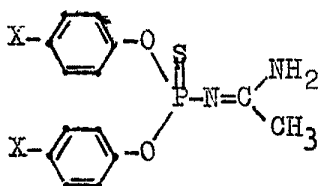


20. en la que X representa un átomo de cloro ó bromo, en presencia de trietilamina y cloruro metilénico, manteniéndose la temperatura por debajo de 25°C, y finalmente se hace reaccionar el producto así obtenido con hidrocioruro acetamidínico disuelto en agua en presencia de NaOH que actúa como agente ligador de ácidos, manteniéndose la temperatura en esta segunda fase, por debajo de 10°C, con lo que se obtiene, por cristalización de la fase

25. orgánica, el compuesto de fórmula

319903

23 NOV. 1955
23 NOV.



en la que X tiene el significado anteriormente indicado.

5. 2ª.- Procedimiento para la preparación de diésteres 4-halofenólicos del ácido tiofosfórico, tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

46 NOV. 1955
Madrid, 23 NOV. 1955
FARBENFABRIKEN BAYER
AKTIENGESELLSCHAFT

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz