

PATENTE DE INVENCION

Ref: Le A 9063/II.



*Memoria Descriptiva*  
*sobre*

"Procedimiento para la obtención de ésteres  
del ácido carbámico".

*Solicitante:* **FABRIK FÜR FARBE-UND ANTIKORROSIONSMITTEL BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**, entidad  
alemana, residente en Leverkusen-Bayerwerk, Alemania.

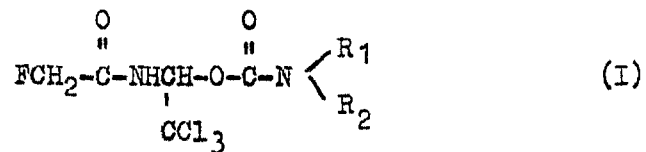
La presente invención se refiere a ésteres  
del ácido carbámico que tienen propiedades roedici  
das, así como a un procedimiento para su obtención.

En la actualidad el monofluoracetato de so-  
5. dio, el monofluoracetamida, la 1,2,3,4,10,10-hexa-



- cloro-exo-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1,4,5,8-endo, endodimetannaftalina, el camfeno clorado y la 2-cloro-4-metil-6-dimetilamino-pirimidina se pueden emplear para combatir los ratones de cola corta. Estos materiales activos roedicidas han alcanzado ya en la práctica una importancia considerable. Todos los materiales activos tienen en común que no solo actúan contra los ratones de cola corta sino que también son muy tóxicos para otros animales. La exterminación de los ratones de cola corta con estos materiales activos pone también en peligro a los mamíferos útiles y a los pájaros.

Se ha descubierto que los nuevos ésteres del ácido carbámico de fórmula

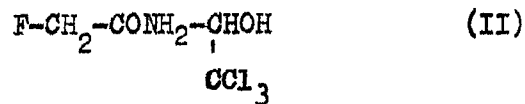


- donde R<sub>1</sub> significa hidrógeno, alquilo, en caso dado sustituido, o arilo, en caso dado sustituido, R<sub>2</sub> significa alquilo, en caso dado sustituido, o arilo, en caso dado sustituido, y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> junto con el nitrógeno significan un resto heterocíclico, muestran fuertes propiedades roedicidas selectivas y se pueden emplear para combatir los ratones de cola corta.

El objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de obtención de ésteres del ácido carbámico según la fórmula (I), y que se realiza al hacer reaccionar cloral-fluoracetamida de fórmula (II)

319987

- 3 -



con cloruro del ácido carbámico de fórmula III



donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  tienen el significado de arriba.

Es de considerar extraordinariamente sorprendente que los ésteres del ácido carbámico, que se obtienen se-

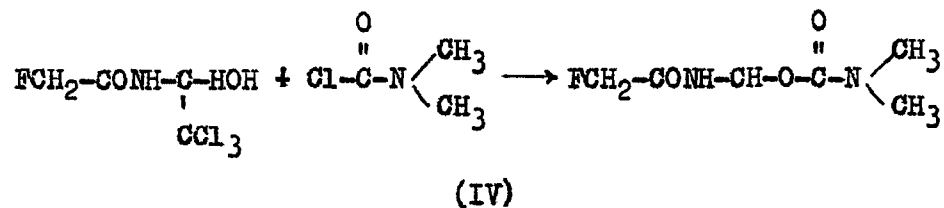
5. según la presente invención, contrario a los materiales activos roedidas anteriormente conocidos tengan una elevada toxicidad para los ratones de cola corta, mientras que para los demás animales sean menos tóxicos, por ej. también para otros roedores, tales como los ratones blancos y las ratas blancas.
- 10.

- Los materiales de partida a emplear están claramente identificados por las fórmulas (II) y (III) de arriba. En la fórmula (III) significa  $\text{R}_1$  preferentemente hidrógeno, alquilo con 1-4 átomos de carbono y arilo con hasta 10 átomos de carbono.  $\text{R}_2$  significa preferentemente alquilo con 1-4 átomos de carbono y arilo con hasta 10 átomos de carbono. Estos restos pueden estar sustituidos una ó varias veces por alcoxi con 1-4 átomos de carbono, halógeno, tal como cloro, fluoro o bromo, nitro y ciano.
- 15.
20.  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  junto con el átomo de nitrógeno significan pre-



ferentemente heterociclos de 5 hasta 6 miembros, tales como piperidina y morfolina.

5. La reacción de acuerdo con la presente invención se puede representar mediante el siguiente esquema de fórmulas, si se parte del cloral-fluoracetamida y cloruro del ácido dimetilcarbámico:



10. La reacción se efectúa convenientemente en presencia de disolventes orgánicos, tales como hidrocarburos aromáticos y alifáticos, especialmente éteres, tal como dioxano, ó cetonas, tal como dimetilcetona. El ácido clorhídrico disociado se recoge convenientemente mediante aceptores de ácido orgánicos o inorgánicos. Para ello son adecuados las aminas terciarias, tal como la anilina dietílica y la piridina y los hidróxidos alcalinos así como los carbonatos alcalinos. Los aceptores de ácido se agregan en cantidades equivalentes. Las temperaturas de reacción pueden variar entre un amplio margen. Se encuentran preferentemente entre 0 y 50°C

20. Los materiales según la presente invención muestran propiedades roedicidas selectivas y son por lo tanto adecuadas para combatir los ratones de cola corta dañinos (*Microtinae*). Entre estos se encuentran por ej. el ratón de campo (*Microtus arvalis*), el ratón de tierra

319987

- 5 -



(*Microtus agrestis*), el ratón grande (*Arvicola terrestris*) y la rata almizclera (*Ondatra zibethica*).

- Los materiales activos según la presente invención se pueden transformar en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estos se obtienen en la forma usual, por ej. alargando los materiales activos con disolventes y/o materiales vehículo, en caso dado empleando medios de emulsión y/o medios de dispersión, pudiéndose emplear por ej. en el caso de usarse agua como diluyentes, en caso dado disolventes orgánicos como medios facilitadores de la solución (véase Agricultural Chemicals, marzo 1960, pág. 35-38). Como materiales auxiliares entran esencialmente en consideración: disolventes, tales como aromáticos (por ej. xilol, benceno), aromáticos clorados (por ej. clorobencenos), parafinas (por ej. fracciones de petróleo crudo), alcoholes (por ej. metanol, butanol), aminas y derivados amínicos (por ej. etanolamina, dimetilformamida) y agua; materiales vehículo, tales como harinas de rocas naturales (por ej. caolinas, arcillas, talco, creta) y harinas de rocas sintéticas (por ej. ácido silícico altamente disperso, silicatos); medios de emulsión, tales como emulsionadores no ionógenos y aniónicos (por ej. éster polioxietilénico del ácido graso, éter polioxietilénico del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y arílicos) y medios de dispersión, tales como lignina, deslixiviaciones sulfíticas y celulosa metilica.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Los materiales activos pueden encontrarse en las formulaciones en mezcla con otros materiales activos.

30. Las formulaciones contienen por lo general entre



0,1 y 95 % en peso de material activo, preferentemente entre 0,5 y 90.

5. La aplicación de los materiales según la presente invención o bien de sus formulaciones se efectúa en la forma usual, por ej. mediante rociado, espolvoreado, envenenamiento del agua de beber o mediante distribución de cebos a flor de tierra o subterráneos, en los cuales se haya introducido el material activo, además mediante fumigación de recintos y construcciones subterráneas.
- 10.

Ejemplo A

Ensayo de toxicidad / peroral.

Animal de ensayo:	Evaloración después de
Ratón blanco de laboratorio (Mus musculus)	3 días
Rata blanca de laboratorio (Rattus norvegicus)	7 días
Ratón de campo (Microtus arvalis)	3 días

15. Para la preparación de un preparado de material activo adecuado se mezclan 3 partes en peso de material activo con 2,8 partes en peso de ácido silícico altamente disperso y 4,2 partes en peso de talco. Bajo adición de algo de goma vegetal pulverizada se preparan con este concentrado de material activo mediante fricción con agua unas suspensiones que en 1 ml de líquido contienen la cantidad de material activo a aplicar por 100 g de peso del animal. La dosificación se efectúa después de pesar volumétricamente los animales de ensayo. Se aplica per os mediante una sonda de cabeza de acero. La evaluación se efectúa después de transcurridos los períodos
- 20.

319987 - 7 -



de tiempo arriba indicados a partir de la aplicación del material activo.

La determinación de los valores LD<sub>50</sub> (dosis de material activo mediante la cual se matan el 50 % de los animales de ensayo tratados) se efectúa en la forma usual de los valores de mortalidad de las dosis variadas en progresión geométrica.

Los materiales activos, los valores LD<sub>50</sub> y los animales de ensayo se desprenden de la tabla a continuación:

T A B L A

(Ensayo de toxicidad / peroral)

Material activo	Valores LD <sub>50</sub> (en mg/kg peso del cuerpo)		
	Rata albina	Ratón albino	Ratón de campo
Monofluoracetato de sodio	5-7 <sup>x</sup>	8-10 <sup>x</sup>	5
Monofluoracetamida	15 <sup>x</sup>	6-10 <sup>x</sup>	15
1,2,3,4,10,10-hexacloro-exo-6,7-epoxi-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahidro-1,4,5,8-endo, endo dimetannaftalina	7-3 <sup>x</sup>	8	8
Camfeno clorado	90-125 <sup>x</sup>	112 <sup>x</sup>	90 <sup>x</sup>
2-cloro-4-metil-6-dimetilamino-pirimidina	1-2 <sup>x</sup>	1-2 <sup>x</sup>	2
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{FCH}_2\text{CONH}-\text{CH}-\text{O}-\text{C}-\text{NHCH}_3 \\   \\ \text{CCl}_3 \end{array}$	225	450	7,5



Material activo	Rata albina	Ratón albino	Ratón de campo
$\text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CCL}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	40	300	2,5
$\text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CCL}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{O}-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_5$	150	1 200	7,5
$\text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CCL}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{O}-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$	750	1 200	5
$\text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CCL}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\text{O}-\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$	600	1 200	10

Las cifras señaladas con cruces en la tabla han sido tomadas de publicaciones.

#### Ejemplo B

Ensayo de envenenamiento de superficies.

5. Animal de ensayo: Ratón de campo (*Microtus arvalis*)  
 Substancia básica de polvo a humectar, compuesta de  
 3 % de sodio ácido diisobutilnaftalin-1-sulfónico,  
 6 % de desliviación sulfúrica, parcialmente condensada  
 con anilina,
10. 40% de ácido silícico altamente disperso, conteniendo  
 óxido de calcio,  
 51% de caolina coloidal.

319987



5. Para la obtención de un preparado de material activo conveniente se mezcla intensamente 1 parte en peso de material activo con 19 partes en peso de substancia básica de polvo a humectar. El polvo de rociado así obtenido se suspende en agua y se diluye a la concentración final deseada. 200 ml de suspensión contienen la cantidad de material activo a emplear por m<sup>2</sup> de superficie.

10. 20 ml de suspensión de material activo se rocían en una superficie circular de 1000 cm<sup>2</sup>, dentro de la cual se encuentra un césped de 20 x 29 cm. El césped se coloca inmediatamente después en una jaula de metal enrejada y se introducen 4 ratones de campo adultos. El grado de muertes se determina en % después de 3 días.

15. Los materiales activos, la cantidad de aplicación (mg/m<sup>2</sup>) y los grados de muertes se desprenden de la tabla a continuación.

T A B L A

(Ensayo de envenenamiento de superficies)

Material activo	Grado de muertes en % aplicando una cantidad de (en mg/m <sup>2</sup> )		
	100	50	20
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{Cl}_3}{\text{CH}}-\text{O}-\text{C}-\text{NHCH}_3 \end{array}$	100	100	50

Ejemplo C

Ensayo con trigo envenenado / ratones.

20. Animal de ensayo: Ratón de campo (*Microtus arvalis*)

Disolvente: acetona.



- Para la preparación de un preparado de material activo adecuado se disuelve una cantidad de material activo en el disolvente arriba indicado de manera que se obtenga la concentración de material activo deseada en el trigo envenenado, si 26,6 de esta solución se mezcla cuidadosamente con 1 kg de trigo de sementera y se deja evaporar el disolvente.
- 5.

- Cada vez 10 granos del trigo así tratado se ponen delante de 4 de los animales mantenidos hambrientos y aislados. Además disponen de agua según deseen. Después de 24 horas reciben los animales de nuevo alimento normal.
- 10.

- En el plazo de 7 días después de la administración se determina el grado de muertes de los animales de ensayo en % en relación con el tiempo..
- 15.

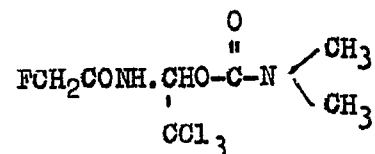
Los materiales activos, las concentraciones de material activo, los grados de muertes y los tiempos de muertes se desprenden de la tabla a continuación:

T A B L A

(Ensayo con trigo envenenado / ratones)

Material activo	Concentración de material activo en %.	Grado de muertes en %.	Tiempo de muerte en días.
$\text{FCH}_2\text{CONH}-\underset{\text{CCl}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\overset{  }{\text{C}}}-\text{NHCH}_3$	0,25	100	1

Ejemplo



5. 67 g (1/10 mol) de cloral-fluoracetamida se disuelven en 200 cm<sup>3</sup> de éter. Se agregaron 24 g (3/10 mol) de piridina y se dejan gotear 32 g (3/10 mol) de cloruro del ácido dimetilcarbámico a 15-20°. Se sigue agitando durante 12 horas a temperatura ambiente y se aspira <sup>del</sup> hidrocioruro piridínico precipitado. El disolvente se extrae en vacío. Queda un aceite que cristaliza lentamente. P.f. 105°. Rendimiento: 10 g (= 11 % de la teoría).

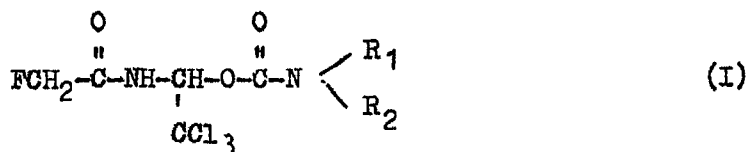
NOTA

10. 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

15. se hace constar que el invento corresponde a una Solici-tud de Patente presentada en Alemania, con fecha 29 de octubre de 1964, nº F 44.337 IVb/12 o, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDI-MIENTO PARA LA OBTENCION DE ESTERES DEL ACIDO CARBAMICO"; caracterizándose por lo siguiente:

20.

25. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido carbámico" de fórmula I,



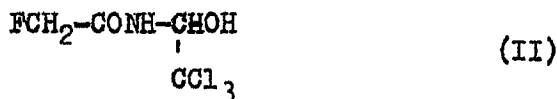
319987

- 12 -

25 NOV. 1953



5. donde  $R_1$  significa hidrógeno, alquilo en caso dado sustituido o arilo en caso dado sustituido,  $R_2$  significa alquilo en caso dado sustituido o arilo en caso dado sustituido y  $R_1$  y  $R_2$  junto con el hidrógeno significan un resto heterocíclico, caracterizado porque el cloral-fluoracetamida de fórmula II,



se hace reaccionar con cloruro del ácido carbámico de fórmula III,



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado arriba citado.

10. 2ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se realiza en presencia de disolventes orgánicos.
- 3ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque el ácido clorhídrico resultante de la reacción, se recoge mediante aceptores de ácido orgánico o inorgánico, en cantidades equivalentes.
15. 4ª.- Procedimiento, según reivindicación 3ª, caracterizado porque como aceptores de ácido se emplean aminas terciarias, hidróxidos y carbonatos alcalinos.
20. 5ª.- Procedimiento, según reivindicación 4ª, caracterizado porque las aminas terciarias, son anilina dietílica y la piridina.

319987

- 13 -



6ª.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque la temperatura de reacción está comprendida preferentemente entre 0 y 50°C.

5. 7ª.- "Procedimiento para la obtención de ésteres del ácido carbámico", tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

NOV. 1965

Madrid

10.

FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

L. GOMEZ ACEBO Y MODEY  
por el Firmado: F. Hernández Ruiz