



Cas K.33

369473

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C-07</u>	<u>A-01</u>
SUBCLASE <u>F</u>	<u>N</u>

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "METODO PARA REDUCIR LA TOXICIDAD PARA LOS ANIMALES DE SANGRE CALIENTE DE LOS ESTERES DITIOFOSFORICOS", a favor de la firma MONTECATINI EDISON S.p.A., residente en MILAN (Italia)

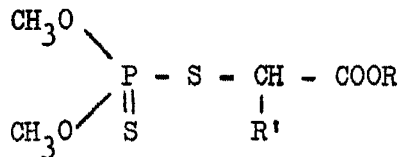
=.=

MEMORIA DESCRIPTIVA

El objeto de este invento es un método que permite reducir notablemente la toxicidad de los ésteres ditioposfóricos para los animales de sangre caliente.

5. En particular, el método de este invento puede aplicarse provechosamente a productos de la clase definida por la fórmula general

10.



POOR QUALITY



en la que R = alquilo con cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono y

R' = fenilo o carboetoximetilo.

- Dicho método consiste esencialmente en tratar
5. con bromuros o yoduros de ácidos orgánicos alifáticos o aromáticos los productos técnicos cuya toxicidad para los animales de sangre caliente ha de reducirse (destoxificación).

- El resultado, peculiar de los bromuros y yoduros acílicos, era completamente imprevisible, por cuanto los
10. respectivos cloruros no ejercen ninguna acción en absoluto.

- El método de este invento es extremadamente sencillo, pues consiste en añadir al producto que ha de destoxificarse, o a soluciones que lo contengan, pequeñas cantidades de bromuro y/o yoduro acílico, disueltas en disolventes orgánicos inertes, mientras se agita el conjunto por
15. períodos variables de tiempo, según la temperatura, y eliminar al final el exceso de haluros acílicos y sustancias volátiles, si las hay. No se produce prácticamente pérdida
20. de producto ni disminución del contenido.

- Como bien saben los expertos en la materia, la evaluación de un pesticida se hace no solamente a base de su actividad contra las plagas, sino también de su toxicidad para los animales de sangre caliente. Esto se halla
25. en relación no solamente con los riesgos que pueden deri-



- vase del manejo de los pesticidas durante su aplicación, sino también, especialmente, con los posibles efectos que pueden ejercerse sobre los seres humanos cuando estos productos se utilizan para fines agrícolas, a causa de los
5. residuos que quedan en las cosechas destinadas al consumo como alimento o en lugares donde tales pesticidas se emplean para usos domésticos y de sanidad pública. En consecuencia, existe fuerte propensión a emplear sustancias que, a igualdad de eficacia, tengan la toxicidad más baja para los
10. animales de sangre caliente.
- Debe subrayarse, además, que si a un producto puede impartirsele menor toxicidad para los animales de sangre caliente, su uso puede extenderse también a otros campos que de otro modo quedarían excluidos.
15. Es pues evidente que el descubrimiento de un método sencillo y barato para reducir la toxicidad para los animales de sangre caliente, como el cubierto por este invento, es muy útil y resulta una contribución importante al progreso técnico en el campo específico de los pesticidas.
20. Los compuestos de la fórmula general anterior se han conocido por mucho tiempo como pesticidas y algunos de ellos se hallan en uso corriente, como por ejemplo el etil-mercaptofenil-acetato-O,O-dimetil-fósforodioato (Cidial) y el O,O-dimetil-S-(1,2-dicarboetoxietil)-ditiofosfato
25. (Malathion)



La toxicidad de los compuestos de la clase en cuestión para los animales de sangre caliente varía bastante según el método de preparación y también, en algunos casos, de una operación a otra en el mismo proceso.

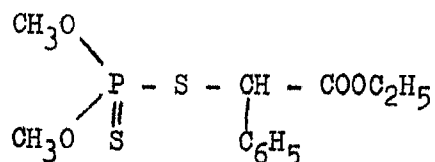
5. Cabe señalar también que incluso los productos muy puros, es decir, con un gran porcentaje de ingrediente activo, no siempre alcanzan un nivel satisfactorio por lo que atañe a su toxicidad para los animales de sangre caliente.

10. Esto se debe manifiestamente al hecho de que cantidades extremadamente pequeñas de substancias particulares bastan para aumentar en gran medida la toxicidad para los animales de sangre caliente.

15. Con el fin de alcanzar un nivel satisfactorio de toxicidad para los animales de sangre caliente, el método de este invento no implica la preparación de productos con un grado particularmente alto de pureza. Por otra parte, estos productos, como ya se ha dicho, no siempre tienen las características necesarias por lo que atañe a su toxicidad para los animales de sangre caliente.

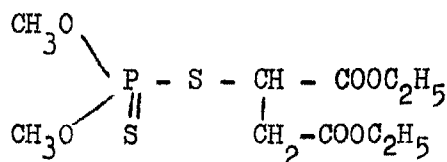
20. Este aspecto del invento es especialmente importante desde el punto de vista técnico y económico. El etil-mercaptofenil-acetato-O,O-dimetil-ditiofosfato (que en lo que sigue se designará por brevedad como compuesto I), producto técnico, tiene una toxicidad media entre 200 y 25. 100 mg/kg. La fórmula de este compuesto es:

**POOR
QUALITY**



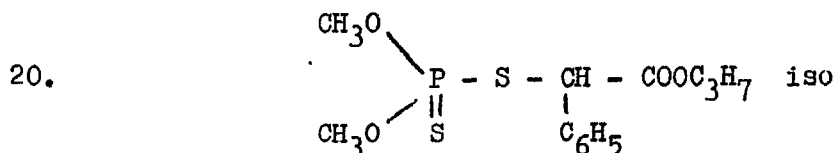
5. Los productos técnicos de O,O-dimetil-S-(1,2-dicarboetoxietil)-ditiofosfato (que en lo que sigue se designará por brevedad como Compuesto II), con una toxicidad para los animales de sangre caliente que abarca de unos 1000 mg/kg a 2500 mg/kg, están disponibles en el mercado.

10. La fórmula de dicho compuesto es:



15. El isopropil-mercaptofenil-acetato-O,O-dimetil-ditiofosfato (que en lo que sigue se designará por brevedad como Compuesto III) tiene una toxicidad para los animales de sangre caliente entre 210 y 1100 mg/kg.

La fórmula de este compuesto es:





Según el procedimiento de este invento, aún a partir de productos con los índices más bajos de toxicidad es posible obtener productos con una toxicidad de más de 2000 mg/kg.

5. En la patente francesa Nº 1.507.651, el solicitante describe un procedimiento que consiste esencialmente en un tratamiento con agentes adsorbentes y en la eliminación de las sustancias volátiles contenidas en el éster ditiofosfórico, lo que permite reducir notablemente la toxicidad para los animales de sangre caliente del compuesto I y productos semejantes.

15. El método según el invento que aquí se expone es completamente distinto y más sencillo desde el punto de vista tecnológico. En el procedimiento de este invento, como ya se ha dicho, los bromuros y/o yoduros acílicos pueden añadirse directamente al producto que haya de tratarse o a soluciones de dicho producto en disolventes orgánicos inertes. La destoxificación puede por lo tanto efectuarse convenientemente durante la propia producción, más precisamente en su etapa final, cuando se ha logrado la disolución del producto. El exceso de haluros acílicos o sustancias volátiles, si las hay, se elimina junto con el disolvente por las técnicas usuales. No obstante, si el producto que se está tratando tiene toxicidad para los animales de sangre caliente, al nivel más alto posible o alrededor de
- 20.
- 25.

**POOR
QUALITY**



él, lo mejor es efectuar el tratamiento con los bromuros o yoduros acílicos sobre el producto disuelto en un disolvente y eliminar al final el disolvente y las sustancias volátiles por destilación en una contracorriente de vapor.

5. La temperatura no es exactamente crítica, dado que puede alcanzarse buen grado de destoxificación incluso a la temperatura ambiente. La duración del tratamiento depende de la temperatura y disminuye a medida que ésta sube.
10. Puesto que, como es bien sabido, los ésteres ditiofosfóricos de la clase en cuestión, si se mantienen por mucho tiempo a temperaturas bastante altas (por ejemplo, 90-100°C), tienden a descomponerse, los expertos en la materia actuarán en cada caso individual a la temperatura en que dicha descomposición no se produzca o se mantenga dentro de límites aceptables, con el fin de obtener el mejor resultado en el tiempo más breve posible. En consecuencia, no resulta difícil para los expertos en la materia establecer en cada caso individual la temperatura y la duración más conveniente para el tratamiento. Pueden lograrse resultados excelentes con el uso de haluros de ácidos alifáticos que tengan una cadena corta de átomos de carbono, como, por ejemplo, bromuro o yoduro de acetilo, o una cadena larga, como bromuro o yoduro de estearoilo,
15. o de ácidos aromáticos, como bromuro o yoduro de benzoilo.
- 20.
- 25.



La elección de uno u otro de estos medios puede hacerse según cual sea el más conveniente.

Las cantidades de haluros acílicos que se utilizan en los tratamientos no son importantes: por término medio, bastan cantidades entre 0,5 y 2%.

La tabla que sigue, la cual se expone meramente con fin ilustrativo y no para limitar el invento en ningún aspecto, contiene datos que se obtuvieron en las pruebas de destoxificación.



Produc- to	% de subs- tan- cia ac- tiva (+ 1%)	DL ₅₀ oral ini- cial para la ra- ta, en mk/kg (+)	Haluro acílico, % en peso	Duración del tra- tamiento	Tem- pera- tura en °C	DL ₅₀ oral para la rata, en mg/ kg	% de ingre- diente acti- vo después de la desto- xificación (+ 1%)
			bromuro de acetilo				
Compues- to I	92,9	625	1%	2 h	80	2650	92,80
"	"	"	"	4 h	"	3400	"
"	"	"	"	7 h	"	2150	"
"	"	"	bromuro de acetilo 0,5%	4 h	"	2040	92,90
"	"	"	bromuro de propionilo 1%	"	"	2280	92,70
"	"	"	bromuro de butirilo 1%	"	"	2000	92,85
"	"	"	bromuro de benzoilo 1%	"	"	2370	92,50
"	"	"	bromuro de 2-bromo propionilo 1%	"	"	2580	92,90
"	"	"	bromuro de laurilo 1%	"	"	2600	93,00
"	"	"	bromuro de estearoilo 1%	"	"	2530	92,60
"	"	"	yoduro de acetilo 1%	"	"	2360	92,90
"	"	"	cloruro de acetilo 1%	"	"	400	92,30
"	"	"	"	7 h	"	"	"
"	92,8	400	bromuro de acetilo 2%	5 dias	20-22	1730	92,50
"	92,0	1020	bromuro de acetilo 1%	24 h	25	1980	91,20
"	"	"	"	48 h	"	2300	92,00
"	"	"	"	5 dias	"	2850	91,40
"	"	"	"	4 h	80	3500	



Producto	% de ingrediente activo (+ 1%)	DL ₅₀ oral inicial para la rata, en mg/kg	Haluro acílico, % en peso	Duración del tratamiento	Temperatura en °C	DL ₅₀ oral para la rata, en mg/kg	% de ingrediente activo después de la destoxificación (+ 1%)	Disolvente
Compuesto I	92	1020	Bromuro de acetilo 2%	24 h	25	2600	91,10	-
"	"	"	"	48 h	"	3000	92,80	-
"	"	"	"	5 días	"	2080	91,60	-
"	92,1	500	Bromuro de acetilo 1%	10 "	50	2900	92,10	-
"	"	"	"	17 "	"	2350	91,80	-
"	"	"	"	30 "	"	2600	91,70	-
"	"	800	"	30 min	90-95	1880	92,00	Diclorometano
"	"	"	"	1 h	"	2370	92,00	-
"	"	"	"	2 h	"	2000	91,70	-
"	"	"	"	4 h	"	1800	91,50	-
"	"	"	"	7 h	"	1800	91,70	-
"	"	"	"	1 h	80	2500	92,00	-
"	"	"	"	2 h	"	3600	91,90	-
"	"	"	"	4 h	"	3000	91,90	-



Produ- to	% de in- gredien- te acti- vo (+ 1,5%)	DL ₅₀ oral inicial para la rata, en mg/ kg (+)	Haluro acílico, % en peso	Dura- ción del trata- mien- to	Tem- pera- tura en °C	DL ₅₀ oral para la rata, en mg/ kg	% de ingre- diente ac- tivo des- pues de la destoxifi- cación (+ 1,5%)
Compues- to II	83,60	1170	Bromuro de acetilo 1%	30 min	80	2630	83,10
"	"	"	"	1 h	"	2530	83,30
"	"	"	"	2 h	"	2300	83,50
"	"	"	"	4 h	"	2200	82,50
"	"	"	"	24 h	25	2600	83,00
"	"	"	"	48 h	"	2100	83,60
"	"	"	"	5 días	"	2540	83,30
"	"	"	Bromuro de acetilo 30 min	30 min	80	3200	83,00
"	"	"	2%	1 h	"	3100	82,60
"	"	"	"	2 h	"	2670	83,60
"	"	"	"	4 h	"	2380	82,40
"	"	"	"	24 h	25	3200	83,90
"	"	"	"	48 h	"	3800	83,90
"	"	"	"	5 días	"	3750	83,70
"	90	1340	Bromuro de acetilo 1%	1 h	80	2870	
"	"	"	"	2 h	"	2380	
"	"	"	"	4 h	"	2040	
"	"	"	Bromuro de acetilo 1%	7 h	25	2100	
"	"	"	"	24 h	"	2300	
"	"	"	Bromuro de acetilo 2%	7 h	"	2700	
"	"	"	"	24 h	"	3100	
"	"	"	Clururo de acetilo 2%	2 h	"	1400	



Producto	% de ingrediente activo (+ 1%)	DL ₅₀ oral inicial para la rata, en mg/kg	Haluro acílico, % en peso	Duración del tratamiento	Temperatura en °C	DL ₅₀ oral para la rata, en mg/kg	% de ingrediente activo después de la desoxificación (+ 1%)	Disolvente
Compuesto III	92,3	650	Bromuro de acetilo	5 días	25	2670	92,10	-
"	"	"	"	2 h	80	2200	91,40	-
"	"	"	"	4 h	"	2200	92,00	-
"	"	"	"	7 h	"	2000	92,50	-

(+) Los índices DL₅₀ se obtuvieron administrando el producto sin diluir, por una sonda esofágica, a una población mixta (1/2 ♂ : 1/2 ♀) de ratas albinas adultas de 100 g de peso.



Para mejor ilustrar el invento, se exponen seguidamente tres ejemplos de preparación. Se entiende que no deben ser asumidos como limitativos del alcance del invento.

5. I. Un reactor de vidrio de 40 litros de capacidad, provisto de refrigeración por circulación de agua o camisa calefactora, agitador y conexión para vacío, se alimentan con 29 kg del compuesto I (DL_{50} oral para la rata = 435 mg/kg) que contiene 88% de
 10. ingrediente activo. Se calienta el reactor hasta unos 55°C por circulación de agua caliente y se añaden 310 g de bromuro de acetilo mientras se agita. Se aumenta la temperatura hasta 80°C y se la mantiene a este nivel por 3 horas y 45 minutos. Luego se aplica
 15. la bomba de vacío y se sigue agitando la masa en vacío de 2 mm de Hg por 15 minutos. Por último, se enfria el reactor hasta la temperatura ambiente por circulación de agua fría. El producto resultante, sin pérdida de peso, tiene una toxicidad oral para
 20. la rata de 2700 mg/kg y un contenido del 88%.
- II. Produciendo el compuesto I en escala industrial, se obtienen 105 kg de producto, que se disuelven en 160 kg de dicloroetano. Se calienta esta solución hasta 55°C y se añaden 1,05 kg de bromuro de acetilo.



- Se calienta la masa hasta 80°C y se la mantiene a esta temperatura y en agitación por 2 horas. Luego se destila la solución en una columna con contracorriente de vapor. Se recupera por condensación el disolvente, que no es miscible con el agua, mientras que se decanta el éster, en el cual está dispersa todavía un poco de agua, y luego se le seca en vacío y a 50-60°C después de separar la fase acuosa. Se obtienen 102 kg de producto con 92% de ingrediente activo.
5. y una DL_{50} oral para la rata de 2500 mg/kg. Una muestra del producto tomada de la solución de dicloroetano por evaporación en vacío a 40°C, antes de la adición del bromuro de acetilo, resultó contener 91,8% de ingrediente activo, con una DL_{50} oral
10. para la rata de 800 mg/kg.
15. III. Si el éster que ha de destoxificarse tiene alto nivel de toxicidad, lo mejor es usar el método destoxificante que se describe a continuación. Un matraz de un litro de capacidad, provisto de condensador de reflujo y camisa de circulación de agua para calefacción o refrigeración, se alimenta con 294 g de compuesto I que tiene 88,5 % de ingrediente activo (DL_{50} oral para la rata = 250 g/kg), disueltos en 445 g de dicloroetano.
20. Se añaden 3 g de bromuro de acetilo, se eleva la

**POOR
QUALITY**



temperatura hasta 80°C y se agita la masa por dos horas. Por último, se separan por destilación en contracorriente de vapor el disolvente y las sustancias volátiles.

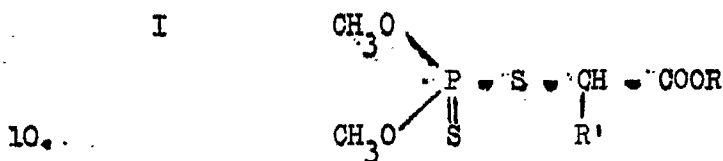
5. Se obtienen 274 g de producto con una DL_{50} oral para la rata de 2500 mg/kg y un contenido de ingrediente activo de 94,5%.



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente italiana nº 17.901 A/68 del 19.6.68.

- 5. 1. Método para reducir la toxicidad para los animales de sangre caliente de los ésteres ditiofosfóricos de la fórmula general



en la que R = alquilo con 1 a 5 átomos de carbono y

R' = fenilo o carbostoximetilo,

caracterizado esencialmente por incorporarse a dichos ésteres,

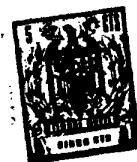
sin diluir o en solución, cantidades adecuadas de bromuros

15. o yoduros de ácidos alifáticos o aromáticos.

- 2. Método según la reivindicación 1, caracterizado en que el éster ditiofosfórico es el compuesto I.

- 3. Método según la reivindicación 1, caracterizado en que el éster ditiofosfórico es el compuesto II.

- 20. 4. Método según la reivindicación 1, caracterizado en que el éster ditiofosfórico es el compuesto III.



5. Método según la reivindicación 1, caracterizado en que el haluro acílico se añade al éster ditioposfórico, sin diluir o en solución, se mantiene la masa a 70-90°C por períodos de tiempo entre $\frac{1}{2}$ hora y 5 horas y se eliminan al final, en vacío o por destilación en contracorriente de vapor, el exceso de haluro acílico y las sustancias volátiles que puedan hallarse presentes con el disolvente.

10. 6. Método según la reivindicación 5, caracterizado en que el éster ditioposfórico es el compuesto I, el haluro acílico es bromuro de acetilo en proporción de 1%, la temperatura es de 80 a 90°C y la duración del tratamiento comprende de 2 a 4 horas.

15. 7. Método según la reivindicación 5, caracterizado en que el éster ditioposfórico es el compuesto III, el haluro acílico es el bromuro de acetilo en proporción de 1%, la temperatura es de 80°C y la duración del tratamiento es de 4 horas.

20. 8. Método según la reivindicación 5, caracterizado en que el éster ditioposfórico es el compuesto II, el haluro acílico es el bromuro de acetilo en proporción de 2%, la temperatura es de 80°C y la duración del tratamiento es de $\frac{1}{2}$ hora a 1 hora.



9. Método para reducir la toxicidad para los animales de sangre caliente de los ésteres ditiofosfóricos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escrita a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Junio de 1969

p.a.

JAIME ISERN
P. P.
Inventor: AGUI-SANZ HERAS