

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

210 420

Int.Cl.³ 3(51) A 01 N 43/16
A 01 N 35/06

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP A 01 N/ 2520 073
(31) 8217219;8300549

(22) 14.06.83
(32) 14.06.82;10.01.83

(44) 13.06.84
(33) GB;GB

(71) siehe (73)
(72) ENTWISTLE, IAN D.;BOEHM, PETER;GB;
(73) SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B. V., DEN HAAG, NL

(54) RODENTIZIDES MITTEL

(57) Die Erfindung betrifft rodentizide Mittel (Köder), die insbesondere gegen Ratten wirksam sind. Die Mittel enthalten einen Träger und als Wirkstoff eine rodentizid wirksame Menge einer als Antikoagulans wirksamen neuen 4-Hydroxycumarinverbindung der allgemeinen Formel II. Ferner betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Vertilgung von Nagetieren, insbesondere Ratten. In Formel II bedeutet Z ein Halogenatom, n 0, 1 oder 2 und R⁴ steht unter anderem für eine Gruppe, die einen Phenylrest umfaßt, der direkt oder indirekt an einen anderen Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (mit Bezug auf diese Bindung) ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe aufweist, deren Rotationsvolumen im wesentlichen nicht über das einer Phenylgruppe hinausgeht und das (bzw. die) zusammen mit der Phenylengruppe eine polarisierbare Struktur eingeht. Formel II

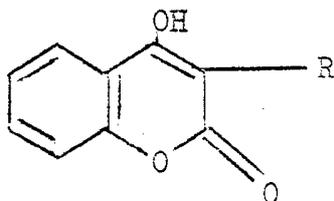
Rodentizides Mittel (Köder)

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft rodentizide Mittel (Köder), in denen als Antikoagulans geeignete neue Verbindungen mit antikoagulanter Wirkung die einzige oder hauptsächliche rodentizid wirksame Verbindung darstellen.

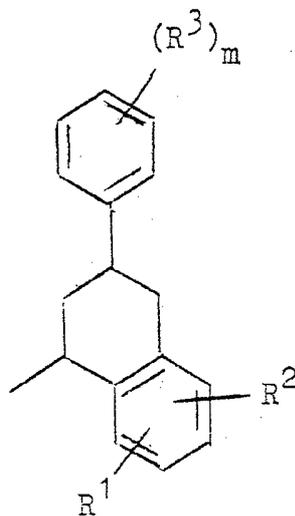
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Antikoagulantien greifen in den Mechanismus der Blutgerinnung ein und ihre Fähigkeit dazu hängt von ihrer chemischen Struktur ab. Bestimmte 4-Hydroxycumarinverbindungen der allgemeinen Formel



(I)

sind bekannt und es ist bekannt, daß sie Antikoagulans-eigenschaften besitzen und sie wurden erfolgreich als Basis für Rodentizide angewandt. Ihre rodentizide Aktivität hängt von ihren Antikoagulanseigenschaften ab. Die Verbindung, in der R in der angegebenen Formel $-\text{CHPh}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_3$ ist, ist Warfarin, ein bekanntes Rodentizid. In der US-PS 3 957 824 sind bestimmte rodentizid wirksame 4-Hydroxycumarinverbindungen beschrieben, die als Alternative zu Warfarin als Verbindungen "der zweiten Generation" geeignet sind. Dabei bedeutet R in der oben angegebenen Formel



wobei R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff- oder Halogenatome, vorzugsweise Chlor- oder Bromatome, oder Alkyl- oder Alkoxygruppen, vorzugsweise solche mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, bedeuten, R^3 die gleiche oder eine andere Bedeutung hat und ein Halogenatom, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkyl- oder Alkoxygruppe, vorzugsweise mit mindestens 2, insbesondere mit 5 bis 12 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe, eine A-alkyl-, vorzugsweise eine α -A-alkylgruppe, eine Phenyl- oder Phenoxygruppe oder ein durch Halogen,

vorzugsweise in para-Stellung, substituiertes Derivat davon bedeutet und m 1 oder 2 ist.

In der US-PS 4 035 505 sind rodentizide Mittel (Köder) beschrieben, umfassend einen Träger in Kombination mit einer Verbindung, wie eben definiert, als Wirkstoff.

Solche 4-Hydroxycumarine, insbesondere solche, mit der Diphenyl- und p-Bromdiphenylstruktur, die als Difenacoum und Brodifacoum bekannt sind, haben seit einiger Zeit wirtschaftliche Bedeutung erlangt als Wirkstoffe, d.h. Rodentizide von rodentiziden Mitteln, die gegen Warfarin resistente Nagetiere geeignet sind.

Das wirksamste Antikoagulans-Rodentizid ist Brodifacoum, das eine Molekülstruktur besitzt, in der R³ in der oben angegebenen Formel eine p-Bromphenylgruppe bedeutet. Die Struktur lenkt das Augenmerk auf das wesentliche Vorhandensein eines Halogenatoms an dem freien Ende des Tetralinring-Substituenten, wobei das Halogenatom an einen Benzolring gebunden ist, der selbst notwendigerweise über einen Phenylenrest an den Tetralinring gebunden ist. In anderen Worten liegt eine Biphenylstruktur mit endständigem Halogen vor.

Brodifacoum ist das wichtigste Handelsprodukt zur Bekämpfung von Nagetieren im Hinblick auf seine Wirksamkeit gegenüber Warfarin-resistenten Nagern (sh. MR. Hadler und R.S. Shadbolt, Nature, 253, (5489), 275, 1975).

Die Entwicklung von als Antikoagulans geeigneten 4-Hydroxycumarinverbindungen war beschränkt auf bestimmte Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel, in der R eine Gruppe mit einer definierten Phenylstruktur, wie in

dem ursprünglichen Warfarin oder einer definierten Biphenylstruktur wie in dem späteren Difenacoum und Brodifacoum bedeutet. Nach dem Stand der Technik wurde es als gegeben angesehen, daß sie Begrenzungen bezüglich der möglichen Struktur von R der 4-Hydroxycumarinverbindungen, von denen bisher Antikoagulanseigenschaften bekannt waren, zwei Bereiche bzw. Gruppen von Verbindungen definieren und dies die einzigen sind, innerhalb deren als Antikoagulans wirksame 4-Hydroxycumarinverbindungen zu finden sind. Folglich mußte der Fachmann davon ausgehen, daß Untersuchungen außerhalb dieser Gruppen nicht der Mühe wert wären und es sind keine Veröffentlichungen bekannt, die weitere derartige Untersuchungen beschreiben oder nahelegen, daß derartige Untersuchungen lohnend sein könnten.

Die grundlegenden Untersuchungen im Zusammenhang mit der Struktur und Antikoagulansaktivität haben überraschender Weise zu anderen aktiven Verbindungen geführt, die in der Literatur nicht angegeben sind, und von denen die zur Zeit bevorzugten Beispiele solche Verbindungen sind, bei denen anstelle der Biphenylstruktur von R³ eine Struktur vorliegt, in der zwei Phenylreste in para-para-Form miteinander verbunden sind durch einen linearen Rest - wie später näher erläutert wird - und bei denen ein endständiges Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe vorhanden ist, die den Substituenten R³ polarisierbar macht, aber mit einem beschränkten Volumen (bulk constraint) in Beziehung auf das Atom oder die Gruppe und auch in Beziehung auf den Tetralinring-Substituenten als Ganzes, wodurch es möglich wird, daß die Verbindung als Antikoagulans wirksam wird. Es hat sich auch gezeigt, daß ähnliche Molekülcharakteristika, wie sie sich als wichtig für die Erreichung von Antikoagulansaktivität gezeigt haben, auf andere Weise erreicht werden können als durch die zwei miteinander verbundenen Phenylreste und die folgende allgemeine Definition

der erfindungsgemäßen Verbindungen umfaßt folglich auch Verbindungen, in denen der Tetralinring-Substituent nicht notwendigerweise zwei miteinander verbundene Phenylreste umfaßt.

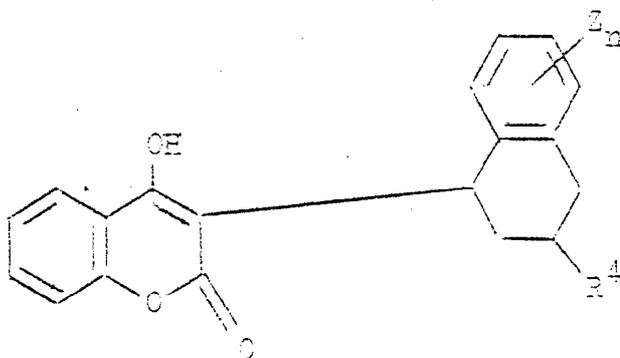
Die überraschende Feststellung, daß weitere 4-Hydroxycumarinverbindungen als Antikoagulantien wirksam sind, bedeutet eine wertvolle Ergänzung der 4-Hydroxycumarinverbindungen, die zur Zeit als Rodentizide zur Verfügung stehen. Obwohl rückblickend gesagt werden kann, daß einige dieser Verbindungen eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit mit den Verbindungen der US-PS 3 957 824 haben, findet sich weder in dieser Druckschrift noch im allgemeinen Stand der Technik ein Hinweis auf die erfindungsgemäßen Verbindungen.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung sollen neue rodentizide Mittel bereitgestellt werden.

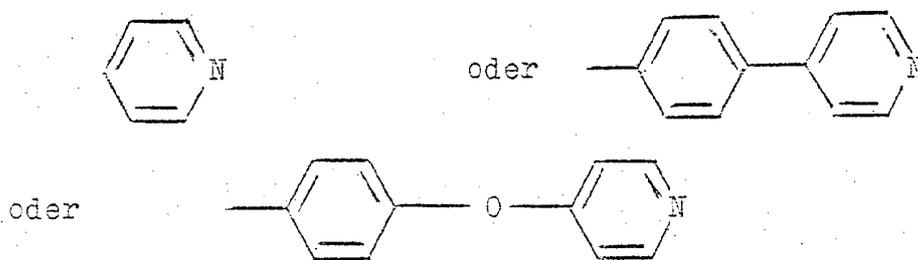
Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die Erfindung betrifft rodentizide Mittel, die als Wirkstoff Verbindungen mit Antikoagulanseigenschaften bei Ratten enthalten. Die neuen Verbindungen haben die allgemeine Formel (II)



(II)

in der Z ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom, und n 0, 1 oder 2 bedeutet und R⁴ entweder (1) eine Gruppe, umfassend einen Phenylrest, der direkt oder indirekt an den Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (in Beziehung auf diese Bindung) ein Elektronen abziehendes Atom oder eine Gruppe aufweist, deren Rotationsvolumen nicht wesentlich über das einer Phenylgruppe hinausgeht und die (bzw. das) zusammen mit dem erwähnten Phenylrest eine polarisierbare Struktur ergibt, oder (2) eine Gruppe ausgewählt aus



oder (3) eine Gruppe, umfassend einen Phenylrest, der direkt an den Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (bezogen auf diese Bindung) einen substituierten Furanyl- oder Thiophenylrest aufweist, der direkt oder über Sauerstoff und/oder über Methylen daran gebunden ist, wobei der Furanyl- oder Thiophenylrest ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe als Substituenten besitzt, in einer Stellung, die mit dem Furanyl- oder Thiophenylrest eine polarisierbare Struktur ergibt, wobei das Atom oder die Gruppe ein Rotationsvolumen besitzt, das im wesentlichen dasjenige einer Phenylgruppe nicht überschreitet.

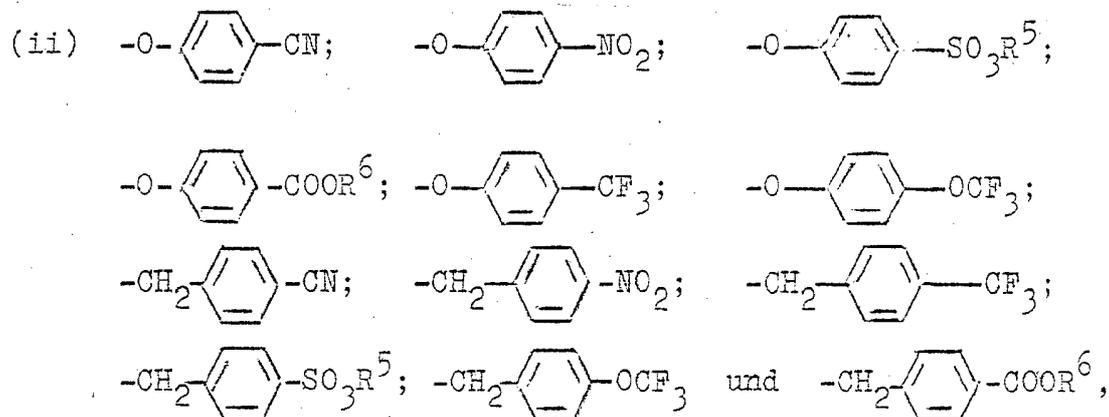
Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche, bei denen R⁴ eine der oben unter (1) angegebenen Gruppen einschließlich einem Phenylrest bedeutet. Wenn ein solcher Phenylrest direkt oder nur über einen anderen

Phenylenrest oder über ein Sauerstoffatom und einen anderen Phenylenrest an den Tetralinring gebunden ist, sollte das Elektronen abziehende Atom oder die Gruppe kein Halogenatom sein. Vorzugsweise sind die eben erwähnten bevorzugten Verbindungen solche, bei denen der Substituent R^4 an dem Tetralinring zwei miteinander verbundene Phenylenreste umfaßt, wobei der äußere an die p-Stellung des inneren gebunden ist (der selbst in p-Form an den Tetralinring gebunden ist) über einen linearen oder im wesentlichen linearen Rest ausgewählt aus $-O-(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_m-O-$; $-O-(CH_2)_m-O-$; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$; $-(CH_2)_m-$ und den Schwefelanalogen davon, wobei m 1 bis 6 und p 1 bis 6 ist. Wenn dieses Bindeglied $-(CH_2)_m-$ ist, ist festzustellen, daß ein solcher Rest oder ein solches Bindeglied die spezielle Auswahl der Kette von 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 3 Methylenresten bedeutet. Diese Auswahl wird durch den Stand der Technik nicht gelehrt oder nahegelegt. Tatsächlich enthält der Stand der Technik keinen Hinweis darauf, daß die allgemeine Gruppe von durch Halogen-substituierte α -Alkylgruppen substituierten Hydroxycumarinen, die allgemein in einer der darin angegebenen allgemeinen Formeln enthalten ist, jemals hergestellt oder gar auf seine Antikoagulansaktivität untersucht worden ist. Die Folgerung daraus ist, daß diese Gruppe von Verbindungen nicht von ausreichendem Interesse war, um sie im einzelnen zu untersuchen, und daß die ausgewählten wirksamen Verbindungen nach der Erfindung, bei denen m in der Formel $-(CH_2)_m-$ 1 bis 6 ist, noch nicht als solche bekannt waren. Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen solche umfassen, in denen die Elektronen abziehende Gruppe eine andere als ein Halogenatom ist, findet sich selbstverständlich in der Literatur keine Offenbarung oder ein Hinweis auf die Eignung solcher Verbindungen als Antikoagulantien.

Neben Halogenatomen wird im folgenden eine Liste von Elektronen abziehenden Gruppen X angegeben, die bei der

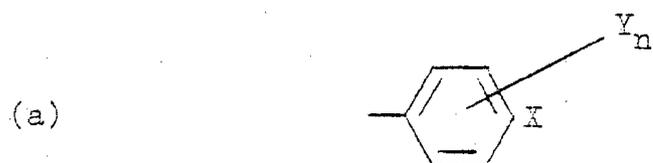
Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel II oben in Betracht kommen. Dabei sind die Gruppen CN und CF_3 besonders bevorzugt:

(i) CN; NO_2 ; SO_2R^5 ; CF_3 ; OCF_3 ; $COOR^6$; COR^7 und



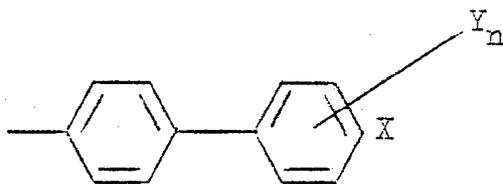
wobei R^5 , R^6 und R^7 Alkylgruppen bedeuten.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind solche, bei denen R^4 eine der folgenden Bedeutungen hat



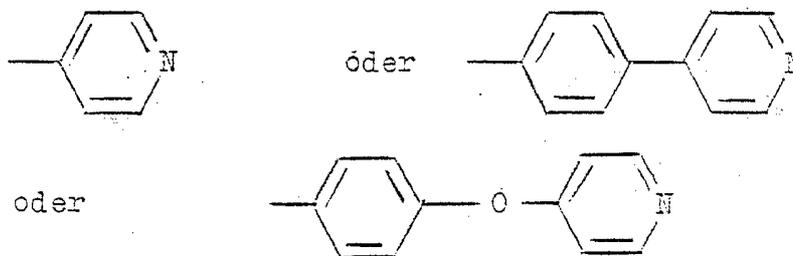
wobei X die oben unter (i) und (ii) angegebene Bedeutung hat, aber vorzugsweise CN oder CF_3 ist und n 0, 1 oder 2 ist, vorausgesetzt, daß, wenn n 1 oder 2 ist, Y ein Fluor- oder Chloratom in der zu X benachbarten Stellung ist.

(b)

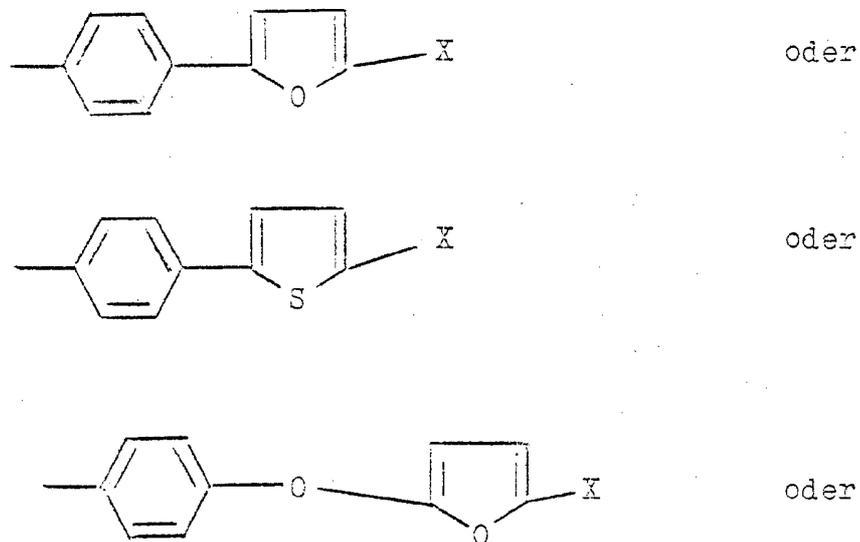


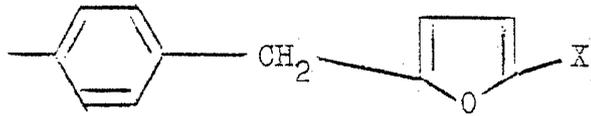
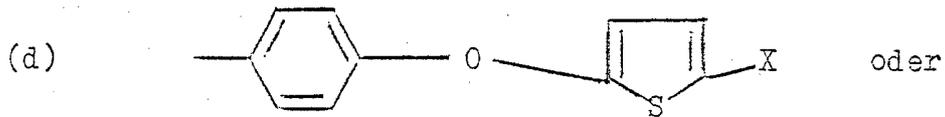
wobei X die oben unter (i) angegebene Bedeutung hat, aber vorzugsweise CN oder CF₃ ist und Y Fluor oder Chlor ist und n entweder 0, 1 oder 2 bedeutet vorausgesetzt, daß, wenn n 1 oder 2 ist, Y sich in einer Stellung benachbart zu X befindet und X auch ein Halogenatom sein kann.

(c)

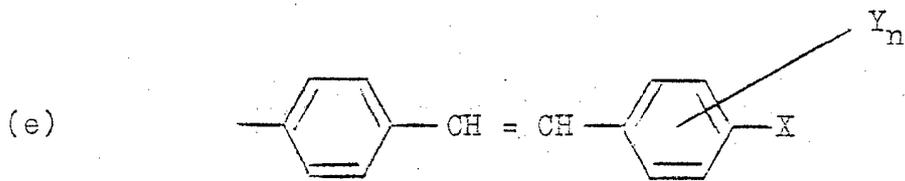


(d)

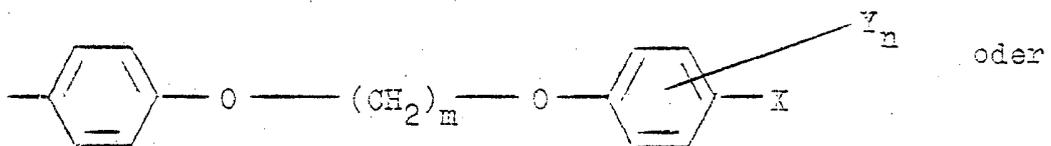
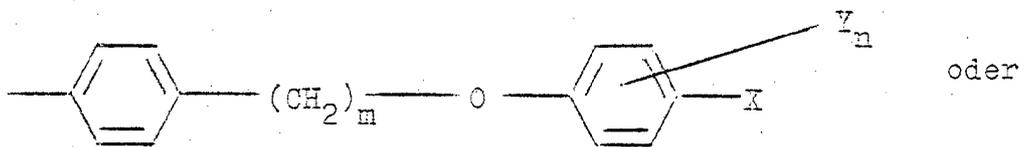
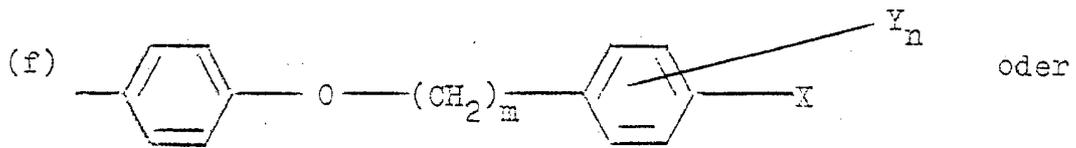


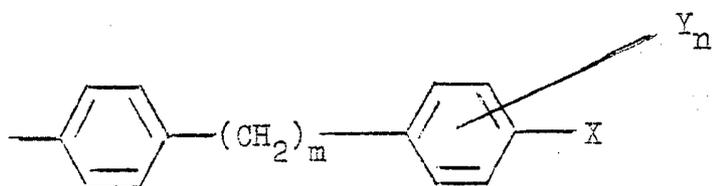
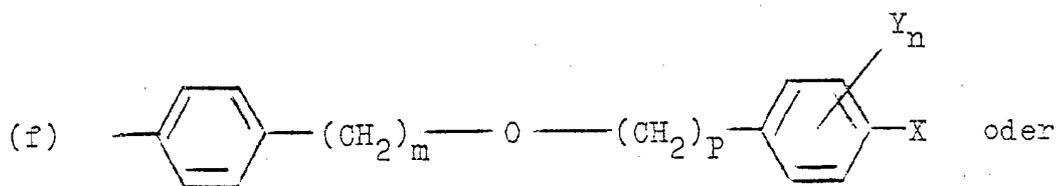


wobei X wie oben unter (i) angegeben definiert ist oder ein Halogenatom, vorzugsweise ein Bromatom, bedeutet;



wobei X wie oben unter (i) angegeben definiert ist und $n = 0$, oder ein Halogenatom bedeutet und Y ein Halogenatom ist und $n = 1$ oder 2 ist;



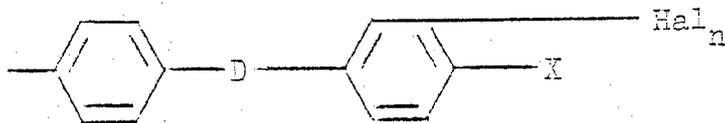


wobei X die oben unter (i) angegebene Bedeutung hat und $n = 0$ ist oder ein Halogenatom bedeutet, Y ein Halogenatom ist und $n = 1$ oder 2 ist und $m = 1$ bis 6 und $p = 1$ bis 6 bedeutet sowie die Schwefelanalogen der oben angegebenen Strukturen, wobei jeweils ein S-Atom ein oder beide O-Atome ersetzt.

Vorzugsweise sind die erfindungsgemäßen Verbindungen alle 4-Hydroxycumarinverbindungen der allgemeinen Formel (I), in der der Substituent R einen in 3-Stellung substituierten Tetralinring umfaßt, dessen Anteil R^4 (sh. allgemeine Formel II) so gewählt ist, daß die Verbindungen Vitamin K und Vitamin K 2 3-Epoxidreductasen hemmen. Es ist kürzlich berichtet worden, daß Brodifacoum, Difenacoum und Warfarin diese Hemmungswirkung besitzen (sh. Pasco et al, J. Biol. Chem. 257 (19), 11210, 1982; Park et al, Biol. Pharmac., 31. (22), 3635, 1982), und es wird angenommen, daß die Molekülverlängerung von R, gemessen über die 3-Stellung einschließlich R^4 , vorzugsweise so sein sollte, daß sie im wesentlichen nicht die Länge der Phytol-Seitenkette von Vitamin K übertrifft, um den Blutgerinnungsprozeß zu hemmen. Wie oben angegeben, sind bestimmte Molekül-Charakteristika erforderlich, um eine Hemmwirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu bewirken, nämlich ein Tetralinring-

Substituent R^4 , der eine aromatische Struktur enthält, d.h. einen Phenylring oder einen entsprechenden heterocyclischen Ring und der ein terminales Atom oder eine Gruppe enthält, die als schwache Elektronen abziehende Gruppe wirkt um dem Substituenten R^4 eine polarisierbare Struktur zu verleiht. Die oben erwähnte Größenbeschränkung von R^4 (d.h. das Rotationsvolumen soll im wesentlichen nicht über das einer Phenylgruppe hinausgehen) ist auch von Bedeutung, damit die Verbindung die Blutgerinnung blockieren kann. Die erforderliche Bindungsfähigkeit wird vorzugsweise erreicht, indem innerhalb der Gruppe R^4 eine polarisierbare (eher als eine bereits polarisierte) Struktur einschließlich eines Elektronen abziehenden Atoms oder einer solchen Gruppe in p-Stellung eines terminalen Phenylrestes vorgesehen ist. Die erforderliche Molekülverlängerung (Länge) von R wird erreicht durch Bindung dieser polarisierbaren Struktur an die 3-Stellung des Tetralinringes über einen linearen Rest und einen Phenylrest (wobei der zuletzt genannte direkt an den Tetralinrest gebunden ist). Die erforderliche Begrenzung der Größe wird erreicht, indem man das Vorhandensein von meta- und ortho-Substituenten in der Gruppe R^4 vermeidet mit der Ausnahme, daß ein kleines Halogenatom (Fluor oder Chlor) in meta-Stellung des terminalen Phenylrestes zulässig ist.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der allgemeinen Formel II, in der R^4 die Gruppe



bedeutet, in der Hal ein Fluor- oder Chloratom und n 0 oder 1 ist und X ein leicht Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe, vorzugsweise ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine CNⁿ oder CF₃ Gruppe bedeutet und D -CH=CH- oder -(A)_a-(B)_b - oder -(B)_b-(A)_a - oder -(A)_a-(B)_b-(A)_a - ist, wobei A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und a 0 oder eine positive ganze Zahl und B -CH₂ - und b 0 oder ^{ein} positive ganze Zahl, vorzugsweise 1 bis 6 ist, mit der Ausnahme, daß, wenn X ein Halogenatom ist, b nicht 0 ist. Es ist verständlich, daß A und B beliebig aneinander gebunden sein können, um eine Kette aus Sauerstoff (oder Schwefel)atomen und Methylenresten zu bilden. Aber bevorzugt sind solche Verbindungen, bei denen die Kette -O- oder -O-(CH₂)_b - oder -(CH₂)_b - ist. Es ist verständlich, daß vorteilhafterweise die Länge der Kette, umfassend A und/oder B im wesentlichen nicht über die Länge hinausgehen sollte, die der Substituent R aufweist, dessen molekulare Verlängerung, gemessen über die 3-Stellung des Tetralinringes, im wesentlichen nicht über diejenige der Phytyl-Seitenkette von Vitamin K hinausgeht. Alle diese Strukturen haben gemeinsam die Fähigkeit, in das 4-Hydroxycumarinmolekül eine lipophile Gruppe einzuführen, die im Stande ist, eine Bindungswirkung im Zusammenhang mit dem Blutgerinnungsprozeß auszuüben. Die Feststellung der Bedeutung der beiden Faktoren, nämlich des Vorhandenseins einer "schwachen" Elektronen abziehenden Gruppe und einer Größenbegrenzung des Substituenten R⁴, in dem diese Gruppe vorhanden ist, zusammen mit der Feststellung, daß die Verlängerung der Gruppe R⁴ variiert werden kann, aber so sein sollte, daß die Ausdehnung von R, gemessen über die 3-Stellung des Tetralinringes, die erforderliche Bindungsfähigkeit ermöglicht, hat zu einer bisher nicht für möglich gehaltenen großen Gruppe von als Antikoagulans wirksamen 4-Hydroxycumarinverbindungen geführt.

Aus einer Untersuchung der Literatur ergibt sich, daß die oben erwähnten bekannten Patentschriften den einzig relevanten Stand der Technik in Beziehung auf 4-Hydroxycumarinverbindungen mit Antikoagulanswirkung der Art, die einen Tetralinring in der Molekülstruktur aufweist, darstellen und es ist überraschend, daß die zusätzlichen und in bestimmten Fällen besseren (als Rodentizide) Antikoagulantien der vorliegenden Erfindung so lange nicht aufgefunden worden sind, wenn man das Ausmaß berücksichtigt, in dem die bekannten Verbindungen wie beispielsweise Brodifacoum verbreitet sind.

In der allgemeinen Definition der Antikoagulantien nach der US-PS 4 035 505 ist auf die Möglichkeit eines 3 Substituenten in dem Tetralinring hingewiesen, der einen Phenylring umfassen kann und möglicherweise eine Halogensubstituierte terminale α -Aralkylgruppe. Hierfür sind jedoch keine Beispiele angegeben (das nächstliegende Beispiel ist eine Verbindung, in der eine nicht halogenierte terminale Benzylgruppe vorhanden ist). Es scheint, daß die Autoren der früheren Veröffentlichungen diese Verbindungen nicht hergestellt haben, und daß sie sicher nicht die Notwendigkeit erkannt haben, eine Alkylkette in der terminalen α -Aralkylgruppe der terminal durch Halogen substituierten Verbindungen auszuwählen, deren Länge so ist, daß die Verlängerung des Substituenten R, gemessen über die 3-Stellung des Tetralinringes, es ermöglicht, daß die Verbindung den Blutgerinnungsprozeß hemmt.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß innerhalb der Gruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen ein deutlicher Unterschied in den Aktivitäten der einzelnen Verbindungen besteht. Einige scheinen weniger aktiv zu sein als die wirksamste bekannte Verbindung, nämlich Brodifacoum. Obwohl solche weniger wirksamen Verbindungen natürlich ebenfalls geeig-

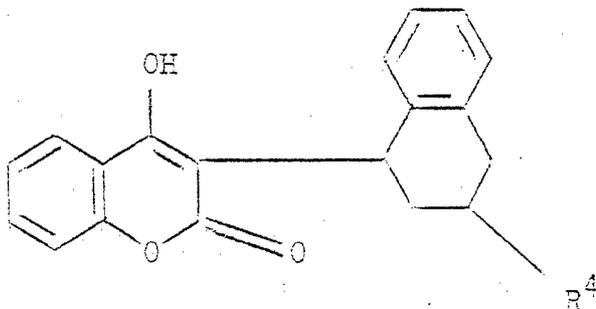
net sind, sind solche Verbindungen von besonderem Interesse, die eine ähnliche Aktivität wie oder eine bessere Aktivität als Brodifacoum besitzen und eine Anzahl derartiger erfindungsgemäßer Verbindungen wurde hergestellt und untersucht. Daraus geht hervor, daß im allgemeinen ein Zusammenhang besteht zwischen der spezifischen Struktur und der Aktivität und es scheint, daß in diesem Zusammenhang zu den wichtigen Faktoren gehören: ein R^4 -Substituent in 3-Stellung des Tetralinringes, bei dem (a) ein aromatischer Ring an den Tetralinring gebunden ist und ein terminaler Phenylenring mit einer Elektronen abziehenden Gruppe in para-Stellung, (b) ein linearer Rest, der diese beiden Ringe in para/para-Stellung verbindet, wobei der aromatische Ring an den Tetralinring ebenfalls in para-Stellung gebunden ist, (c) die Abwesenheit von Verzweigungen sowie ortho- und m-Ring-Substituenten, (d) ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe wie Chlor, Brom, CN, CF_3 , OCF_3 oder COR (wobei R eine Alkyl-, vorzugsweise eine Methyl- oder Ethylgruppe, bedeutet) und (e) eine Gesamtverlängerung der Tetralinstruktur, gemessen über die 3-Stellung (und einschließlich der C-Atome in 2- und 3-Stellung) des Tetralinringes und einschließlich des R^4 -Substituenten davon, innerhalb eines Maximalwertes über den hinaus die Aktivität abnimmt. (Wie oben angegeben, ergibt ein Maximum in der Größenordnung der Entfernung, über die sich die Phytlyl-Seitenkette des Vitamin K-Moleküls erstreckt, ein praktisches Maß und es scheint vom Standpunkt der Aktivität aus günstig zu sein, Verbindungen nach der Erfindung herzustellen, die eine Gesamtverlängerung bis zu und vorzugsweise so nahe wie möglich an diesem Maximum haben. Größere Verlängerungen sind jedoch nicht ausgeschlossen und das Ausmaß, in dem es günstig ist, solche Verbindungen herzustellen, kann leicht durch Routine-Toxizitätsuntersuchungen an Nagern bestimmt werden.

Die rodentiziden Mittel (Köder) umfassen einen Träger in Kombination mit einer rodentizid wirksamen Menge einer der vorgenannten Verbindung als Wirkstoff. Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Bekämpfung von Nagern an einer Stelle, oder die Verhinderung oder Verringerung des Verlusts oder des Schadens durch Nager an dieser Stelle, indem man an dieser Stelle Köder auslegt, umfassen ein rodentizides Mittel wie angegeben.

Derartige Mittel können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden, unter Verwendung irgend einer bekannten Köder-Grundsubstanz, die einen freißbaren Träger darstellt. Eine günstige Grundsubstanz ist ein mittleres stabilisiertes Hafermehl und der Anteil an Wirkstoff darin hängt ab von der Aktivität der ausgewählten Verbindung, die leicht bestimmt werden kann.

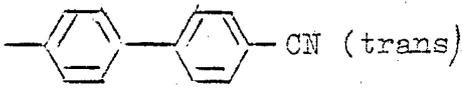
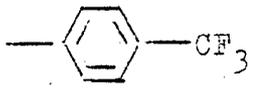
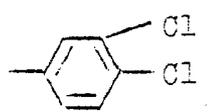
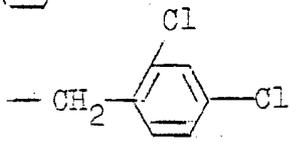
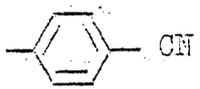
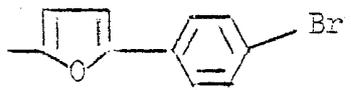
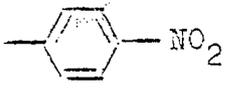
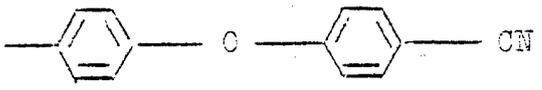
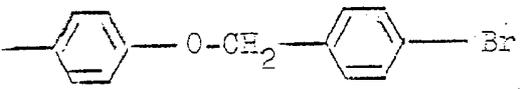
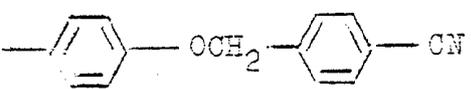
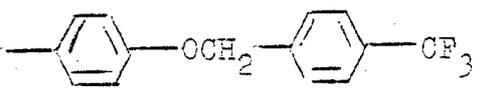
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch verschiedene Synthese-Routen hergestellt werden, umfassend an sich bekannte Verfahrensstufen, und unter Verwendung handelsüblicher Reaktionsteilnehmer oder Reaktionsteilnehmer, die selbst leicht hergestellt werden können. Die später angegebenen Beispiele erläutern derartige Syntheseverfahren.

Verbindungen von besonderem Interesse als Antikoagulans-Rodentizide sind solche der allgemeinen Formel:



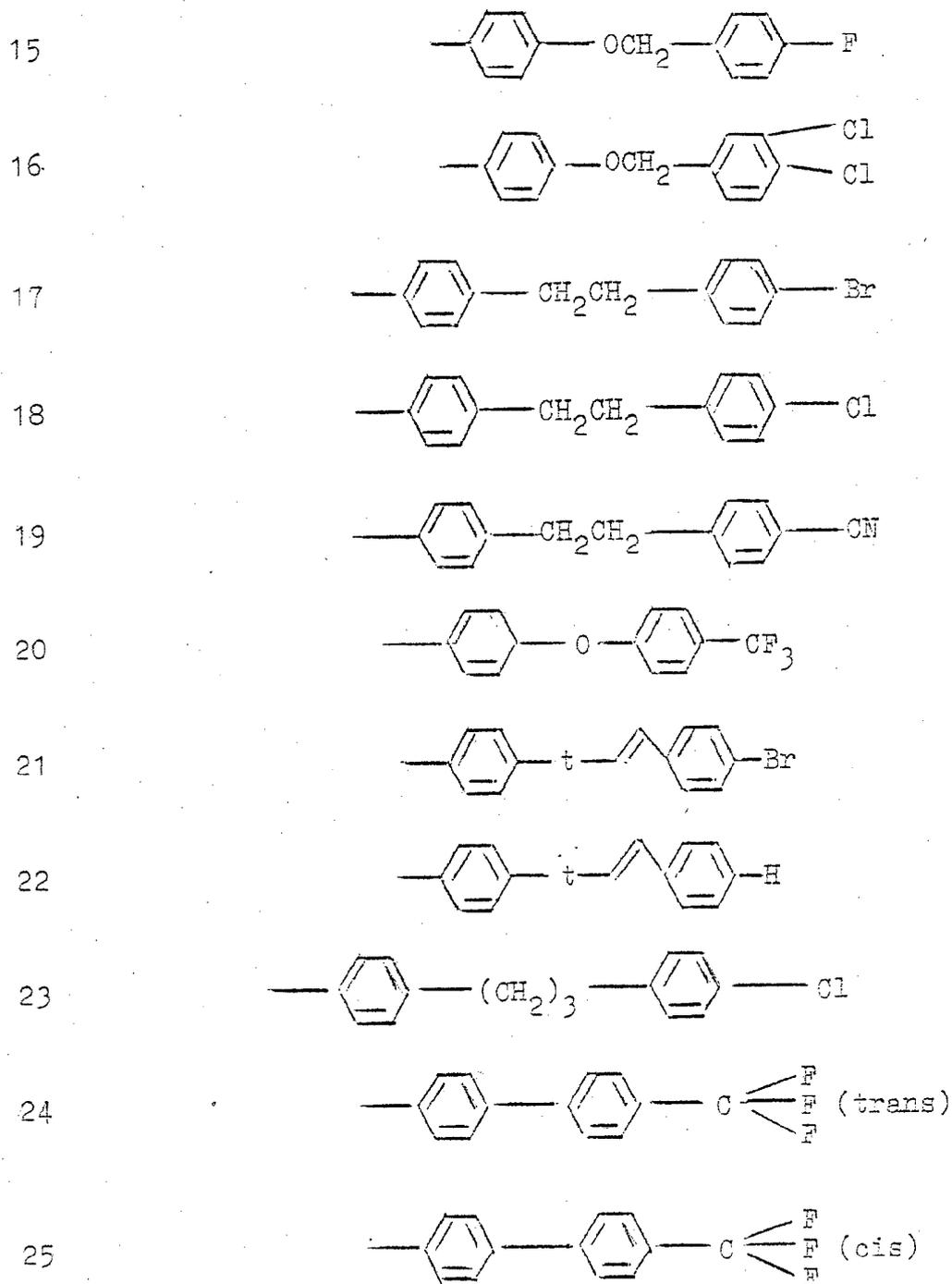
Alle Verbindungen cis/trans, soweit nicht anders angegeben

in der R^4 eine der in der folgenden Tabelle angegebenen Bedeutung hat.

Verbindung Nr.	R ⁴
1	
2	
3	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

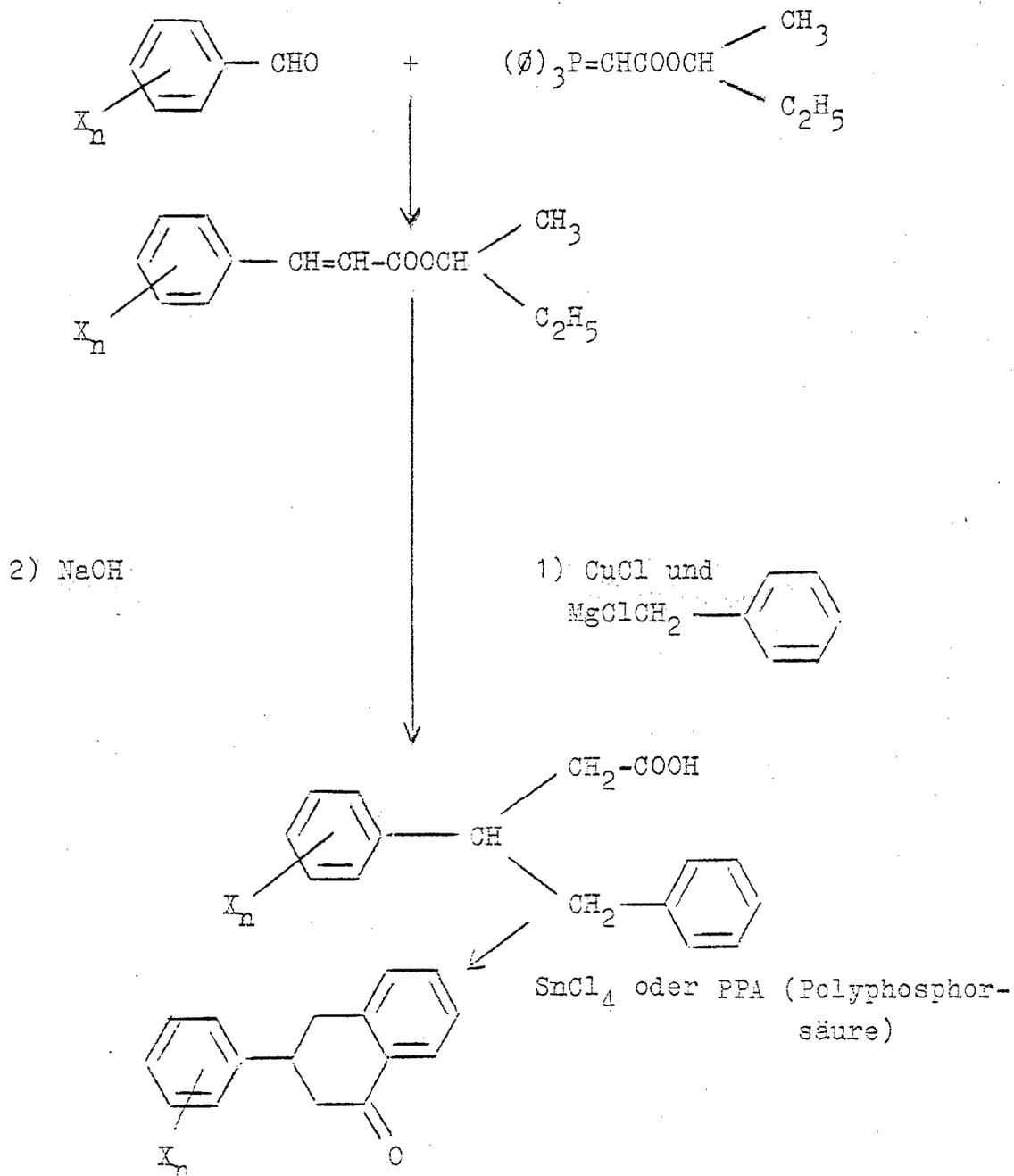
Verbindung Nr.

R⁴



Im folgenden ist eine detaillierte beispielhafte Darstellung eines erfindungsgemäßen Synthese-Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen angegeben. Ein im folgenden als Route A bezeichneter Weg geht von dem entsprechenden Aldehyd aus.

Route A



Die erhaltenen Tetralone können dann mit NaBH_4 zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden. Das kann bei Raumtemperatur in Ethanolösung erreicht werden. Erfindungsgemäße Verbindungen können hergestellt werden aus den Alkoholen durch Kupplung dieser mit 4-Hydroxycumarin.

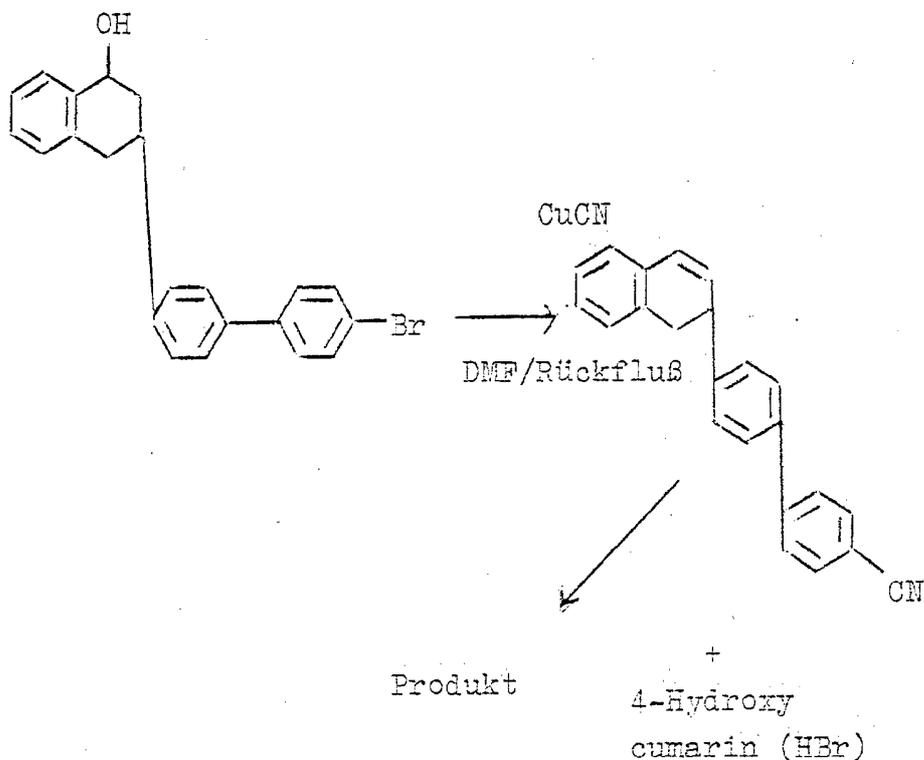
Das kann erreicht werden durch Erhitzen auf eine Temperatur in der Größenordnung von 160 bis 170 °C (sh. in diesem Zusammenhang R.S. Shadbolt, D. Woodward, P. J. Birchwood, J. C. S. Perkins, 1190, 1976.

J. S. Gillespie, S. P. Acharga, D. A. Shamblee, R. E. Davis, Tetrahedron, 31, 3, 1975. R. Sarges, J. Org. Chem., 40 (9), 1216, 1975).

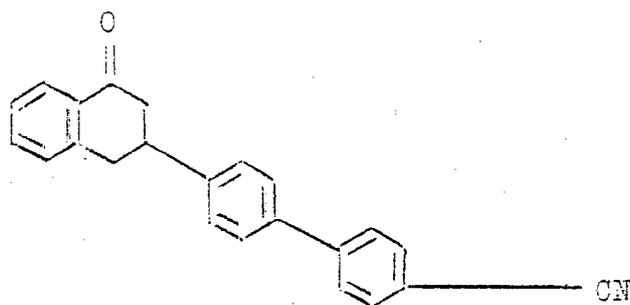
Bei Anwendung der Route A müssen die nicht im Handel erhältlichen Benzaldehyde synthetisiert werden. Das stellt jedoch keine Probleme dar. Z. B. kann man, wenn das angebracht ist, die Sommelet-Reaktion unter Verwendung von Hexamethylentetramin anwenden und zur Herstellung des Aldehydvorläufers für die erfindungsgemäßen Verbindungen, die Furanylringe enthalten, z.B. die Verbindung 8, kann die Vilsmeier-Formylierung (Phosphorylchlorid/Dimethylformamid) von beispielsweise 1-Brom-4-furanylbenzol durchgeführt werden, das erhalten worden ist durch Behandlung von p-Bromanilin mit NaNO_2/HCl und anschließende Umsetzung mit Furan.

Ein alternativer Weg (im folgenden als Route B bezeichnet), der die Empfindlichkeit der CN-Gruppen berücksichtigt, ist im folgenden angegeben. Die Ausgangsverbindung kann nach der für Brodifacoum angegebenen Synthese der US-PS 3 957 824 durchgeführt werden.

Route B

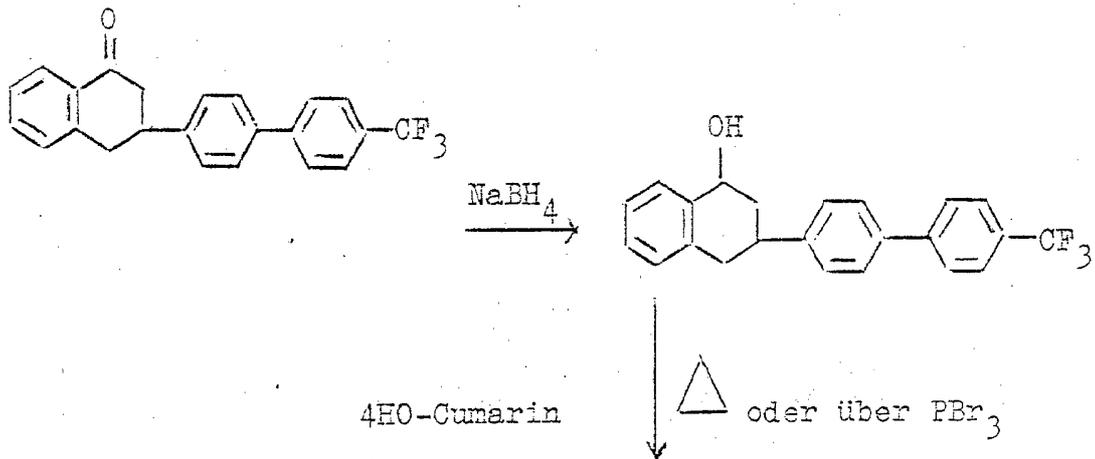


Das Produkt wird hergestellt durch Kupplung des Cyano-olefins mit 4-Hydroxycumarin und zwar günstigerweise durch das in der GB-PS 1 518 858 angegebene Verfahren. Das Alkohol-Ausgangsmaterial kann über die Route A hergestellt werden. Wahlweise ist bei einer modifizierten Route B das Ausgangsmaterial das entsprechende Keton, das mit CuCN in Dimethylformamid (DMF) bei beispielsweise 160 °C umgesetzt wird, unter Bildung des entsprechenden Cyanotetralons, z.B.



das dann zu dem Alkohol reduziert wird, der später mit 4-Hydroxycumarin unter Bildung des gewünschten Produktes (wie bei Route C) gekuppelt wird.

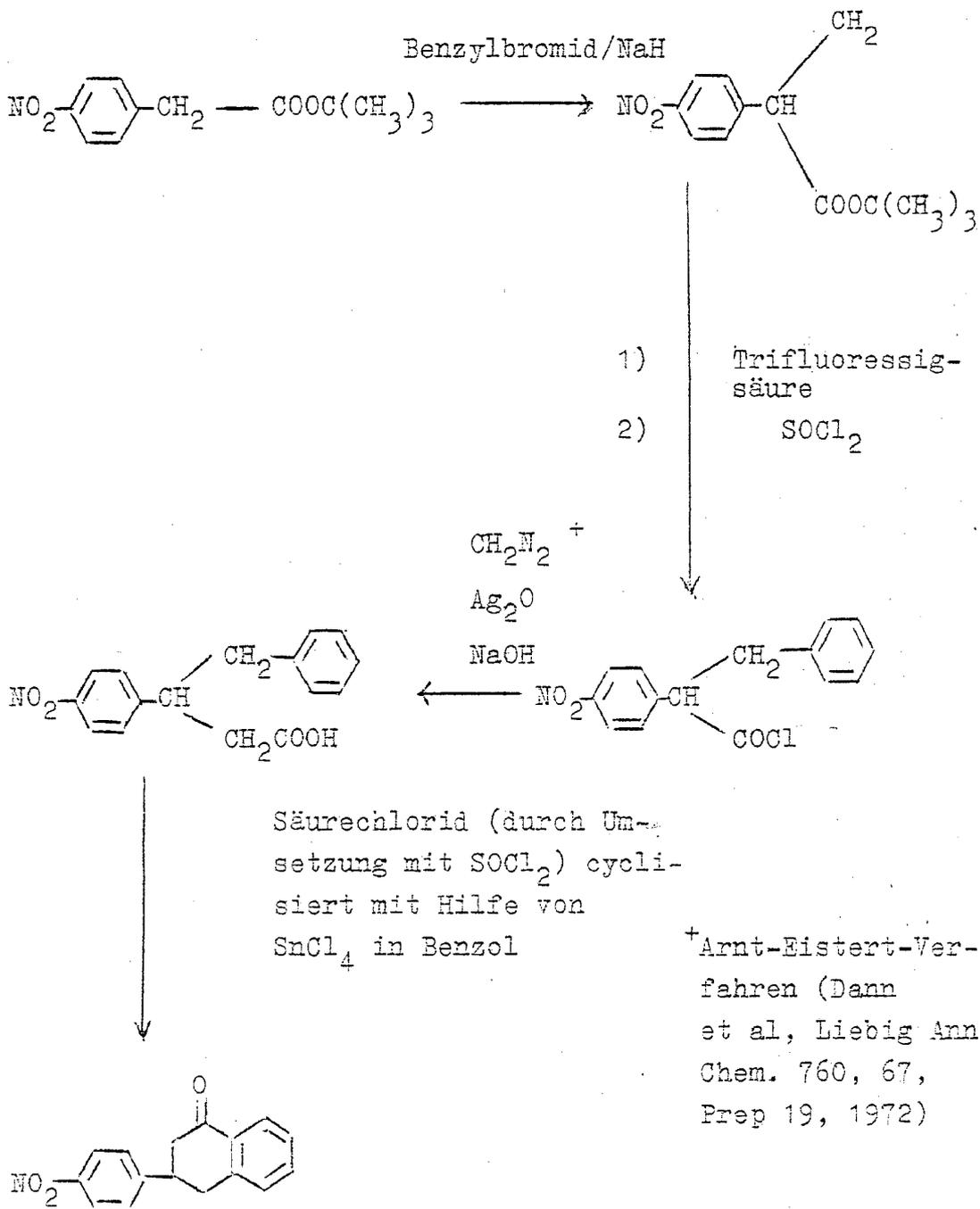
Route C



Verbindung (24) + (25)

Die folgende zu den Tetralonen führende Route D ist von Interesse zur Herstellung der NO₂-substituierten Verbindungen, bei denen die Empfindlichkeit der NO₂-Gruppe berücksichtigt worden ist.

Route D



Anschließend folgt das Verfahren der Reduktion und Kondensation (mit 4-Hydroxycoumarin) entsprechend Route C.

Die oben angegebenen Synthesewege werden beispielhaft durch die Herstellung der folgenden Verbindungen gezeigt.

Verbindungen 1 und 2

Die Herstellung wurde über die Route B vorgenommen und eine Auftrennung in die cis- und trans-Isomeren wurde durch Chromatographie erreicht. Die oben beschriebene modifizierte Route B wurde auch zur Herstellung der Verbindung 1 angewandt.

Verbindungen 3, 5 und 6

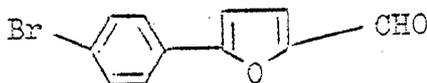
Die Verbindungen wurden nach der Route A hergestellt.

Verbindung 7

Diese Verbindung wurde aus p-Brombenzaldehyd durch eine Kombination der Routen A und B erhalten.

Verbindung 8

Diese Verbindung wurde über die Route A hergestellt, ausgehend von p-Bromanilin aus dem der Aldehyd



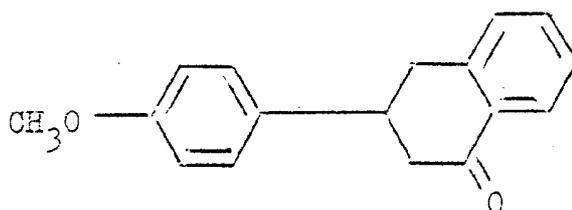
der für die Route A erforderlich war, hergestellt wurde.

Verbindung 9

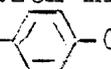
Diese Verbindung wurde über die Route D hergestellt.

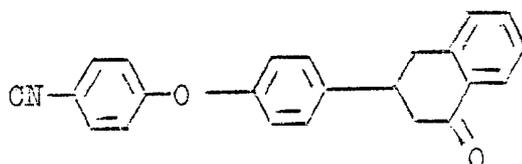
Verbindung 10

Diese Verbindung wurde hergestellt aus Anisaldehyd über die Route A bis zu dem Tetralon



das nach Demethylierung zu dem Hydroxytetralon durch Erhitzen mit HBr unter Rückfluß umgesetzt wurde mit

Cl--CN unter Bildung des Derivats



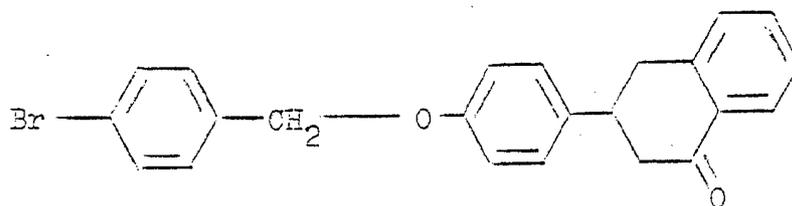
Anschließend folgten die Reduktion und Kondensation (mit 4-Hydroxycumarin) entsprechend Route A, wie in Route C beispielhaft angegeben.

Verbindung 11

Diese wurde ebenfalls aus Anisaldehyd hergestellt wie die Verbindung 10, wobei das Hydroxytetralon umgesetzt wurde mit



unter Bildung des Derivats

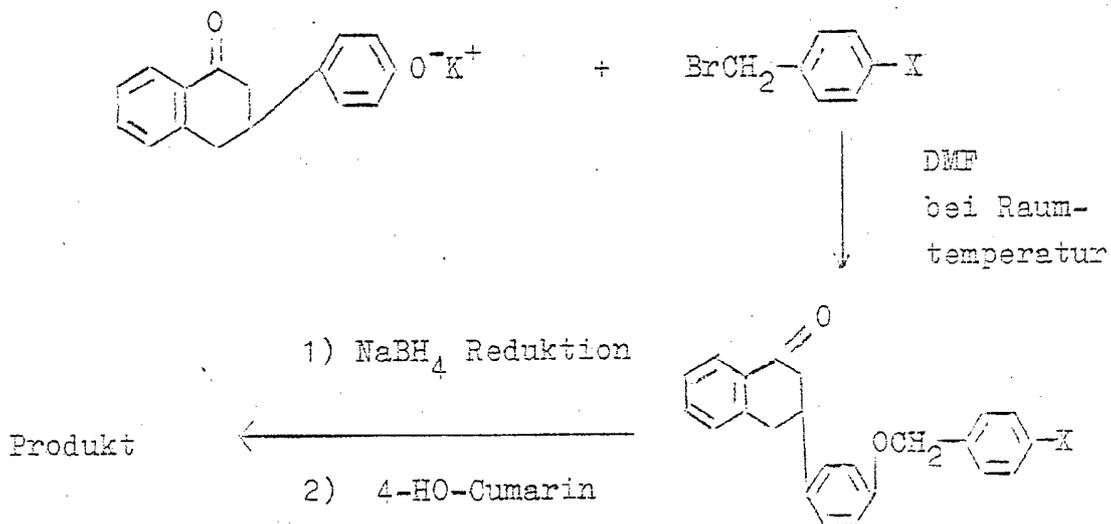


Anschließend folgten die Reduktion- und Kondensationsstufen der Route A.

Verbindungen 12 bis 16

Diese wurden erhalten über eine modifizierte Route A, bei der ein Tetralol-Zwischenprodukt über die Route A gebildet und dann mit dem entsprechenden Benzylhalogenid durch Rühren des Kaliumsalzes mit dem Benzylhalogenid in DMF bei Raumtemperatur alkyliert wurde. Die gewünschten Alkylierungsprodukte konnten leicht durch Kristallisation des rohen Produktes isoliert werden. Im Falle der Verbindung 12 wurde die p-Cyanogruppe eingeführt unter Anwendung von 4-Brombenzylbromid als Benzylhalogenid-Reaktionsteilnehmer und anschließendes Erhitzen des erhaltenen Zwischenproduktes mit CuCN in DMF.

Route A bis



Das letzte Keton wurde in die gewünschte 4-Hydroxycumarin-Verbindung umgewandelt durch Reduktion und Kondensation mit 4-Hydroxycumarin wie in Route A (wie beispielhaft bei Route C angegeben).

Verbindungen 17 bis 19

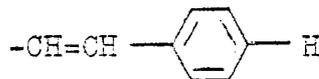
Die als Zwischenprodukt auftretenden Schlüsselketone, die für diese Verbindungen erforderlich sind, wurden erhalten durch ähnliche Verfahren, wie sie für Brodifacoum in der US-PS 3 957 824 angegeben sind.

Verbindung 20

Diese wurde über die Route A hergestellt unter Anwendung des Sommelet-Verfahrens für den Ausgangsaldehyd.

Verbindungen 21 bis 22

Diese wurden über die Route A erhalten unter Anwendung der Wittig und Sommelet-Reaktionen zur Herstellung des Ausgangsaldehyds. Es ist festzustellen, daß bei der Verbindung 22 die



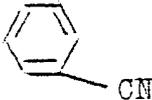
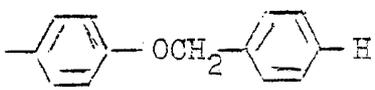
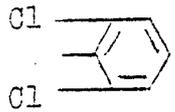
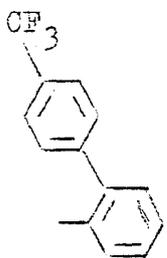
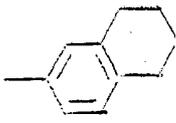
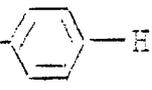
Gruppe als eine solche

angesehen wird, die eine Elektronen abziehende Gruppe in p-Stellung liefert.

Verbindungen 23 bis 25

Der Ausgangskohlenwasserstoff zur Herstellung der Verbindung 23 nach dem für Brodifacoum angegebenen Verfahren wurde erhalten durch Umsetzung eines Säurechlorids mit der entsprechenden Cadmiumverbindung wie folgt (sh. K.M. Patel et al, Tet. Letters, 45, 4015, 1976):-

Die mit Verbindungen außerhalb des Rahmens der Erfindung erhaltenen Vergleichsdaten sind von Bedeutung zur Stütze der erfindungsgemäßen Auswahl an charakterisierenden Merkmalen, wie sie oben näher erläutert sind, und die die Gruppe von erfindungsgemäßen 4-Hydroxycumarinverbindungen definieren. Insbesondere wird auf die folgenden Verbindungen Bezug genommen.

Verbindung Nr.	R ⁴
4	 (trans Isomer)
14	
26	
27	
28	
29	$-(\text{CH}_2)_3-$  -H
30	$-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$

Die Verbindung 14 führte zu unerwarteten Ergebnissen bei der Untersuchung, da sie eine wesentlich geringere Aktivität zeigte als das Difenacoum mit ähnlicher Struktur, das ebenfalls keine Elektronen abziehende Gruppe in p-Stellung besitzt. Das ist vermutlich ein biologischer Effekt. Da die Verbindung 14 jedoch nicht unter die Erfindung fällt, wäre eine weitere Untersuchung dieser Tatsache lediglich von akademischem Interesse.

Es liegen deutliche Anzeichen vor für die Vorteile, die erreicht werden durch (1) einen terminalen p-Substituenten in dem Substituenten R^4 in 3-Stellung des Tetralinringes, der ein "schwach" Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe ist, z.B. $-CF_3$; (2) einen R^4 -Substituenten, der zwei Phenylreste umfaßt, die in p/p-Stellung miteinander verbunden sind und vorzugsweise über eine lineare aliphatische Kette und (3) die Abwesenheit von "Volumen" ("bulk") in dem Substituenten R^4 wie es auftreten würde, wenn das Volumen durch o- oder m-Substituenten und/oder eine nicht lineare Konfiguration der aliphatischen Kette vergrößert würde. (Es wird angenommen, daß nur die verhältnismäßig geringe Zugabe des Volumens, die mit einem kleinen Seitenketten-Substituenten, wie z.B. Methyl oder wie in Verbindung 16 einem kleinen terminalen m-Substituenten auftritt, als annehmbar angesehen werden kann).

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

Die folgende Tabelle 2 enthält Testdaten von erfindungsgemäßen Verbindungen, die auf die folgende Weise erhalten wurden zusammen mit ähnlich erhaltenen Vergleichsdaten.

Ein Vorversuch wurde durchgeführt, um die potentiellen Rodentizide bezüglich ihrer Antikoagulanswirkung zu ordnen. Das angewandte Verfahren umfaßte die Messung der Prothrombinzeit (als Maß für die Blutgerinnungseigenschaften) entsprechend dem Verfahren wie es beschrieben ist von Quick, A. J., Stanley-Brown, M. und Bankhoft, F. W. in "Study of Coagulation Defect in Haemophilia and in Jaundice" in American Journal of Medical Science, Bd. 190, S. 501 - 511, 1935. Die Verbindungen wurden in einem 1:9 (Vol./Vol.)-Gemisch von Triethanolamin und Polyethylenglykol (Molgewicht 200) gelöst und in Reihe verdünnt, um die entsprechenden Dosen in 1 ml/kg Körpergewicht des Versuchstiers zu erhalten. Die Dosen wurden dem Versuchstier intraperitoneal injiziert. 3 Tage nach der Injektion wurde durch Herzpunktion Blut entnommen, während die Versuchstiere (200 bis 250 g schwere männliche Wistar Ratten) unter "Halothan"-Anästhesie gehalten wurden.

3 Ratten wurden für jeden Versuch für eine bestimmte Verbindung verwendet und drei Bestimmungen der Prothrombinzeit an jeder Blutprobe durchgeführt. Die Prothrombinzeiten wurden bestimmt unter Anwendung des modifizierten Einstufenverfahrens nach Quick. Die prozentuale Verlängerung jeder Prothrombinzeit wurde bestimmt, indem man eine willkürlich gewählte Prothrombinverweilzeit von 12 Sekunden als 0 % Verlängerung bezeichnet und eine auf einen willkürlichen Wert von 212 Sekunden festgelegte Prothrombinzeit als 100 % Verlängerung. Die Ergebnisse wurden auf ein logarithmisches Papier aufgetragen, die beste Kurve durch diese Punkte gezogen und ED_{50} -Werte für die Prothrombinzeit von der Kurve abgelesen.

LD_{50} -Werte wurden auch zumindest für einige Verbindungen bestimmt und sind ebenfalls in Tabelle 2 angegeben. Die LD_{50} -Werte für männliche Wistar-Ratten wurden auf übliche Weise erhalten, indem den Ratten oral verschiedene Dosen

verabreicht wurden und eine Regressions-Analyse der Ergebnisse durchgeführt wurde, um die Dosis zu erhalten, bei der 50 % der Tiere starben.

Tabelle 2

<u>Verbindung Nr.</u>	<u>3-Tage ED₅₀ mg/kg</u>	<u>LD₅₀</u>
1	0,45	0,68
2	0,31	0,68
3	0,59	0,68
5	0,71	-
6	1,80	-
7	0,54	6,8
8	0,78	-
9	0,80	-
10	0,41	1,00
11	0,27	1,00
12	0,80	-
13	0,32	0,46
15	0,47	-
16	0,43	-
17	0,37	0,82
18	0,27	0,68
19	0,90	-
20	0,23	0,32
21	0,80	-
22	0,80	-
23	0,23	-
24	0,47	-
25	0,46	-

Tabelle 3 (Forts.)

<u>Verbindung Nr.</u>	<u>3 Tage</u> <u>ED₅₀ mg/kg</u>	<u>LD₅₀</u>
<u>Vergleichsdaten</u>		
Brodifacoum	0,28	0,27
Difenacoum	0,56	1,80
Warfarin	5,2	-
4	7,0	-
14	4,3	-
26	10	-
27	10,0	-
28	10,0	-
29	14,1	-
30	14	-

Daraus geht hervor, daß von den bekannten Verbindungen nur Brodifacoum eine besondere Aktivität besitzt, während Difenacoum nur ungefähr 36 % seiner Aktivität zeigt. Bei rückblickender Betrachtung könnte man den Schluß ziehen, daß die Gruppierung  von besonderem Wert

ist, wenn sie in dem Substituenten R⁴ in 3-Stellung des Tetralinringes vorhanden ist. Daß ist natürlich eine rückblickende Betrachtungsweise, da - wie oben angegeben - die Lehre in Bezug auf Antikoagulantien vom Brodifacoum typ (US-PS 3 957 824) keinen Hinweis darauf enthält oder auch nur auf die Möglichkeit, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Antikoagulanswirkungen haben können. Tatsächlich zeigen die schlechten Ergebnisse für Verbindungen mit offensichtlich ähnlicher Struktur wie der Verbindungen der US-PS 3 957 824 deutlich, daß ohne die Lehre der vorliegenden Erfindung die den zusätzlichen Bereich, in dem aktive Verbindungen gefunden werden (und die rückblickend einen

gewissen Einblick ermöglichen, warum die bekannten Verbindungen, wie sie in der US-PS 3 957 824 angegeben sind, aktive Verbindungen darstellen), daß es nicht möglich ist, aus dem Stand der Technik vorherzusagen, welche Verbindungen aktiv sein können und welche nicht, selbst wenn man voraussetzen würde, daß der Durchschnittsleser der US-PS 3 957 824 annehmen würde, daß ungeachtet der speziellen Art der in den bekannten Patentschriften angegebenen Verbindungsgruppen noch weitere aktive Verbindungen existieren könnten.

Die vorliegende Erfindung liefert nicht nur eine weitere neue Gruppe von wirksamen 4-Hydroxycumarinverbindungen, sondern innerhalb dieser Gruppe auch Verbindungen mit einer höheren Aktivität als Brodifacoum, z.B. die Verbindungen 11, 18, 20 und 23 wie oben angegeben, bei denen jeweils nicht nur die beiden Phenylreste in dem Substituenten R⁴ vorhanden sind, sondern diese auch miteinander verbunden und in einem Abstand voneinander gehalten werden durch ein Sauerstoffatom oder einen Methylenrest oder eine Kette von Methylenresten.

Beispiel 2

Entsprechende Mengen der Verbindungen 1 und 3 und 5 wurden in Aceton gelöst und in Reihe verdünnt und mit gemahlenem Hafer vermischt, um Konzentrationen in den Ködern von 5,0, 2,0, 0,5 bzw. 0,2 ppm für die Verbindung 1 und 20,0, 10,0 5,0 bzw. 2,0 ppm für die Verbindungen 3 und 5 zu ergeben. Jeder Köder wurde 5 Tage als einzige Nahrung einer Gruppe von 5 männlichen Wistar-Ratten, die einzeln in Käfigen gehalten wurden, zur Verfügung gestellt. Die Ratten wurden weitere 21 Tage beobachtet und die Anzahl der toten Tiere notiert.

<u>Verbindung</u>	<u>Konzentration im Köder</u>	<u>Anzahl der toten Tiere bei 21 Tagen</u>
	ppm	
1	5,0	5/5
	2,0	5/5
	0,5	5/5
	0,2	0/5
5	20,0	5/5
	10,0	5/5
	5,0	5/5
	2,0	5/5
3	20,0	5/5
	10,0	5/5
	5,0	5/5
	2,0	5/5

Beispiel 3

Entsprechende Mengen der Verbindungen 1, 2, 3 und 5 wurden in Aceton gelöst und mit gemahlenem Hafer vermischt, um Konzentrationen von 20 ppm für die Verbindungen 1 und 2 und 50 ppm für die Verbindungen 3 und 5 pro Köder zu erhalten. Jeder Köder wurde 24 Stunden als einzige Nahrung fünf in einzelnen Käfigen gehaltenen weiblichen Homozygoten-resitenten Welsh-Ratten zur Verfügung gestellt sowie Gruppen von fünf in einzelnen Käfigen gehaltenen männlichen und weiblichen Mäusen (Cambridge Cream Resistant). Die Ratten und Mäuse wurden weitere 21 Tage beobachtet und die Anzahl der toten Tiere notiert.

Verbindung	Konzentration im Köder PPM	Anzahl der toten Tiere bis 21 Tage	
		Ratten	Mäuse
2	20,0	5/5	4/5
1	20,0	5/5	5/5
5	50,0	5/5	4/5
3	50,0	5/5	3/5

Im folgenden ist eine genauere Beschreibung der Herstellung von erfindungsgemäßen Verbindungen angegeben. Die Analyse und Schmelzpunkte der Verbindungen 1 bis 3, 5, 7 bis 13 und 15 bis 25 sind in der Tabelle am Ende der Beschreibung angegeben.

Verbindung 20

Route A

1. Ein Gemisch von 30 g 4-(p-Trifluormethylphenoxy)-benzaldehyd und 50 g sek.-Butyloxycarbonyl-methylen-triphenylphosphoran in Dichlormethan wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der weiße Feststoff mit Petrolether verrieben, wobei man eine Lösung erhielt, die beim Eindampfen 40 g sek.-Butyl-4-(p-trifluormethylphenoxy)-cinnamat Kp. 150 °C/0,0093 mbar ergab.
berechnet: für $C_{20}H_{19}O_3F_3$ C, 65,9; H, 5,2; F, 15,6
gefunden: C, 66,1; H, 5,5.
2. Eine Lösung aus 35 g sek.-Butyl-4-(p-trifluormethylphenoxy)-cinnamat in 200 ml Diethylether wurde innerhalb von 0,5 Stunden unter Rühren zu einer Lösung von Benzylmagnesiumchlorid (aus 30 g Benzylchlorid in 500 ml Diethylether), enthaltend 100 mg CuCl zuge-

tropft. Eine gesättigte Lösung von Ammoniumchlorid wurde zugegeben und die Etherauszüge mit Wasser gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und zur Trockne eingedampft. Man erhielt 25 g sek.-Butyl-3-(4(p-trifluormethylphenoxy)phenyl)-4-phenylbutyrat Kp. $180^\circ C/0,0093$ mbar.

berechnet: für $C_{27}H_{27}O_3F_3$ C, 71,0; H, 5,9; F, 12,5
gefunden: C, 70,9; H, 6,0.

3. Ein Gemisch aus 25 g sek.-Butyl-3-(4(p-trifluormethylphenoxy)phenyl)-4-phenylbutyrat und 21 g Kalilauge in Ethanol wurde 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen der Lösung auf ein kleines Volumen wurde Wasser zugegeben und die Lösung mit Ether extrahiert. Die Etherauszüge wurden verworfen und die wässrige Lösung angesäuert. Die Etherextraktion ergab dann einen weißen Feststoff, der charakterisiert wurde als 3-(4(p-Trifluormethylphenoxy)phenyl)-4-phenyl-buttersäure (23 g) Fp. $74-75^\circ C$.

berechnet: für $C_{23}H_{19}O_3F_3$ C, 69,0; H, 4,7; F, 14,2
gefunden: C, 68,6; H, 4,7.

4. 23 g 3-(4-(p-Trifluormethylphenoxy)phenyl)-4-phenyl-buttersäure wurden in Benzol mit 46 ml Thionylchlorid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde dann zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 23 ml Benzol gelöst. Dann wurde unter Rühren eine Lösung von 23 g Zinn-IV-chlorid in 46 ml Benzol bei $0^\circ C$ zugegeben. Die Lösung wurde 0,5 Stunden bei $0^\circ C$ gerührt. Dann wurden nacheinander Eis, Wasser, Diethylether und verdünnte Salzsäure zugegeben. Die Etherauszüge wurden mit Kalilauge gewaschen und zur Trockne eingedampft. Man erhielt 3-(4-(p-Trifluormethylphenoxy)phenyl)-tetralon Fp. $136-137^\circ C$ (Ethanol).

berechnet: für $C_{23}H_{17}O_2F_3$ C, 72,2; H, 4,4; F, 14,9
gefunden: C, 71,6; H, 4,5.

Route B

1. 20 g 3-(4'-Brom-4-biphenyl)tetralin-1-ol wurden in 7 ml Dimethylformamid mit 5,45 g Kupfer-I-cyanid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine wässrige Lösung von 21 g Eisen-III-chlorid in 30 ml H₂O, enthaltend 5 ml Salzsäure, zugegeben und das Gemisch 0,5 Stunden auf 60 bis 70 °C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert. Man erhielt 18 g eines Feststoffs, der durch Chromatographie über Silicagel mit Dichlormethan gereinigt wurde. 7,1 g davon wurden identifiziert als 3-(4'-Cyano-4-biphenyl)-3,4-dihydronaphthalin, Fp. 137-138 °C.
berechnet: für C₂₃H₁₇N C, 89,9; H, 5,6; N, 4,6
gefunden: C, 90,4; H, 5,6; N, 4,6.
2. 13 g 3-(4'-Brom-4-biphenyl)tetralin-1-on wurden ähnlich erhitzt mit CuCN. Man erhielt 9,3 g 3-(4'-Cyano-4-biphenyl)-tetralin-1-on, Fp. 197 °C.
berechnet: für C₂₃H₁₇ON C, 85,4; H, 5,3; N, 4,3
gefunden: C, 84,4; H, 5,1; N, 4,5.
Dieses wurde dann durch Reduktion mit NaBH₄ und Kondensation mit 4-Hydroxycumarin, wie in Route C angegeben, in ein Gemisch der Verbindungen 1 und 2 umgewandelt.

Route C

1. 17 g 3-(4'-Trifluormethyl-4-biphenyl)tetralin-1-on, Fp. 132 °C (CH₃OH),
berechnet: für C₂₃H₁₇OF₃ C, 75,4; H, 4,7; F, 15,6
gefunden: C, 75,4; H, 4,8.
wurden in 350 ml Ethanol gelöst. Dann wurden 2,1 g Natrium-tetrahydridoborat in Anteilen zu der Lösung zugegeben und das Gemisch 1,5 Stunden bei 30 °C ge-

rührt. Die Lösung wurde dann auf ein kleines Volumen unter vermindertem Druck eingeengt, Wasser zugegeben und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Beim Eindampfen der Auszüge erhielt man einen weißen Feststoff, der aus Acetonitril auskristallisierte. Man erhielt 10 g 3-(4'-Trifluormethyl-4-biphenyl)-tetralin-1-ol Fp. 171-172 °C,

berechnet: für $C_{23}H_{19}OF_3$ C, 75,0; H, 5,2; F, 15,5
gefunden: C, 74,3; H, 5,2.

2. 3,69 g Phosphortribromid in Dichlormethan wurden zu einer Lösung von 9 g 3-(4'-Trifluormethyl-4-biphenyl)-tetralin-1-ol in 200 ml Dichlormethan bei 0 bis 5 °C zugetropft. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und die abgeschiedene Dichlormethanlösung mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen erhielt man ein Öl, das in 30 ml Eisessig mit 8,1 g 4-Hydroxycumarin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt wurde. Zu dem abgekühlten Gemisch wurde Wasser zugegeben und anschließend mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanauszüge wurden zu einem Feststoff eingedampft, der über eine Silicagelsäule chromatographiert wurde. Es wurde mit Dichlormethan eluiert, wobei man Fraktionen erhielt, enthaltend die isomeren Formen von 3-(4'-Trifluormethyl-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthyl-4-hydroxycumarin. Das erste eluierte Isomer war Verbindung 24, trans bezüglich der 1,3-Stellung des Tetrahydronaphthyls (0,89 g), Fp. 207,5 °C.

berechnet: für $C_{23}H_{23}O_3F_3$ C, 75,0; H, 4,5; F, 11,1
gefunden: C, 74,6; H, 4,6.

Verbindung 25.

Das zweite Isomer war das cis-Isomer (0,69 g), das nach 4,7 g eines Gemisches der Isomeren eluiert wurde. Fp. 212 °C

berechnet: C, 75,0; H, 4,5; F, 11,1
gefunden: C, 73,8; H, 4,8.

Ein Gemisch der Isomeren wurde auch erhalten, wenn das Tetralin-1-ol mit einer äquimolaren Menge 4-Hydroxycumarin erhitzt wurde. Diese Verfahren sind im einzelnen beschrieben in J.C.S. Perkin I. 1190, 1976 von R.S. Shadbolt, D.R. Woodward und P.J. Birchwood.

Verbindung 8

1. Eine Lösung von 200 g Natriumnitrit in 290 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 500 g p-Bromanilin in verdünnter Salzsäure (727 ml konz. HCl in 3 150 ml Wasser) bei 5 °C gegeben. Die Zugabegeschwindigkeit wurde so geregelt, daß die Reaktionstemperatur unter 10 °C blieb. Nach vollständiger Zugabe wurde das Gemisch 1 Stunde bei 3 °C gerührt. Dann wurde eine Lösung von 3 969 g Zinkchlorid in 1 000 ml Wasser unter Rühren bei Raumtemperatur zugegeben. Nach weiterem 10 Minuten langem Rühren wurde der ausgefallene Feststoff abfiltriert und in einem Vakuumofen getrocknet. 688 g des Diazoniumzinkchloridsalzes wurden dann ohne weitere Charakterisierung verwendet.
2. 49 g pulverförmiges Natriumhydroxid und 40 g Natriumacetat wurden innerhalb von 0,3 Stunden bei 25 °C und unter Rühren zu einer Suspension des oben unter (1) erhaltenen Salzes in 600 ml Furan zugegeben. Das Gemisch wurde 24 Stunden gerührt und dann mit 200 ml Wasser verdünnt und die organische Schicht abgetrennt. Die wässrige Lösung wurde mit Diethylether extrahiert und mit der Furanlösung zusammengegeben. Die Auszüge wurden mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen der Auszüge erhielt man ein dunkles Öl, das mit Dichlormethan

über Silicagel chromatographiert wurde. Ein Anteil von 32 g wurde durch das NMR Spektrum als 2(4-Bromphenyl)furan identifiziert.

3. Vilsmeier-Verfahren: 12,5 g Phosphoroxychlorid (POCl_3) und 7 ml Dimethylformamid wurden zu 20,4 g 2(4-Bromphenyl)furan in 100 ml Chlorbenzol gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 10°C gerührt. Dann wurden weitere 1,5 g POCl_3 und 0,7 g DMF zugegeben und das Gemisch eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen, mit Natriumcarbonat neutralisiert und der ausgefallene Feststoff aus Chloroform umkristallisiert (119). Dieser Feststoff wurde in Chloroform über Silicagel chromatographiert. Man erhielt 11 g 2(4-Bromphenyl)furfural, Fp. $153,5^\circ\text{C}$.

berechnet: für $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Br}$ C, 52,6; H, 2,3; Br, 31,8
gefunden: C, 52,9; H, 2,5; Br, 31,3.

Verbindung 9 Route D

1. 1,49 g Natriumhydrid wurden zu einer Lösung von 14 g tert.-Butyl-4-nitrophenylacetat in Dimethylformamid gegeben. Nachdem die Wasserstoffentwicklung aufgehört hatte, wurden 11 g Benzylbromid zugetropft und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und das Gemisch mit Dichlormethan extrahiert. Beim Eindampfen der Auszüge erhielt man einen Feststoff, der aus Ethanol auskristallisierte. Man erhielt 3,5 g tert.-Butyl-2-benzyl-4-nitrophenylacetat, Fp. $98-99^\circ\text{C}$.

berechnet: für $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ C, 69,5; H, 6,7; N, 4,2
gefunden: C, 69,9; H, 6,4; N, 4,3.

2. 6 g des obigen Esters wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan gerührt. Nach Eindampfen wurde der Rückstand kristallisiert. Man erhielt 4,8 g 2-Benzyl/4-nitrophenyl/essigsäure, Fp. 163-164 °C,
berechnet: für $C_{15}H_{13}NO_4$ C, 66,4; H, 4,8; N, 5,2
gefunden: C, 66,1; H, 4; N, 5.
3. 4 g 2-Benzyl/4-nitrophenyl/essigsäure wurden umgewandelt in 3,8 g 3(Nitrophenyl)-4-phenylbuttersäure, nach dem Verfahren von Arndt-Listert in Liebig. Ann. Chem. S. 67, 760, 1972. (Präparat 19). Fp. 136-137 °C
berechnet: für $C_{16}H_{15}NO_4$ C, 67,4; H, 5,2; N, 4,9
gefunden: C, 67,2; H, 5,3; N, 5,0.
4. Die Umwandlung von 7,5 g 3(4-Nitrophenyl)-4-phenylbuttersäure in 4,5 g 3-(4-Nitrophenyl)tetralin-1-on, Fp. 162-163 °C
berechnet: für $C_{16}H_{13}NO_3$ C, 71,9; H, 4,8; N, 5,2
gefunden: C, 71,7; H, 4,8; N, 5,2
wurde durchgeführt entsprechend den Bedingungen und Mengenverhältnissen wie oben bei Route A beschrieben.

Verbindung 10

35 g 3(4-Methoxyphenyl)tetralin-1-on, Fp. 94-195 °C
berechnet: für $C_{17}H_{16}O_2$ C, 80,9; H, 6,3
gefunden: C, 80,9; H, 6,4
in 200 ml Eisessig wurden 4 Stunden mit 150 ml 48 %igen HBr unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde Wasser zugegeben und der Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Man erhielt 28 g 3(4-Hydroxyphenyl)tetralin-1-on, Fp. 194-195 °C,
berechnet: für $C_{16}H_{14}O_2$ C, 80,6; H, 5,3
gefunden: C, 80,6; H, 6,1.

Verbindungen 12 bis 16

7 g 3(4-Hydroxyphenyl)tetralin-1-on und 3,3 g Kalium-tert.-butylat wurden in tert.-Butanol vermischt und die Lösung unter vermindertem Druck bei 70 °C zur Trockne eingedampft. Der Feststoff wurde in Dimethylformamid gelöst und 4 g 4-Fluorbenzylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Beim Eindampfen der Auszüge erhielt man einen Feststoff, der aus Ethanol umkristallisierte. Man erhielt 2,3 g 3(p-Fluorbenzyloxyphenyl)tetralin-1-on, Fp. 155-156 °C,

berechnet: für $C_{23}H_{19}O_2F$ C, 79,8; H, 4,4; F, 5,5
gefunden: C, 79,4; H, 5,7.

Verbindungen 17 und 18

Die Ausgangsverbindungen sind bekannt und die Umwandlung in das Tetralon wurde durchgeführt nach dem "Brodifacoum-Verfahren" (wie in der erwähnten US-PS beschrieben) und eine nähere Erläuterung dieser Herstellungsweise erscheint nicht erforderlich.

Verbindung 23

1. 33,7 g Phenylpropionylchlorid in Benzol wurden unter Rühren zu einem Gemisch aus 4-Chlorphenylmagnesiumbromid (erhalten aus 36 g 4-Chlorbrombenzol) und 37 g Cadmiumchlorid in Benzol bei 0 °C zugegeben. Das Gemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eine wässrige Ammoniumchloridlösung zugegeben. Beim Extrahieren mit Ether erhielt man 25 g p-Chlorphenylphenylethylketon, Fp. 78-79 °C,
berechnet: für $C_{15}H_{13}OCl$ C, 73,6; H, 5,3; Cl, 14,5
gefunden: C, 73,2; H, 5,1; Cl, 15,5.

2. 25 g p-Chlorphenyl-phenylethylketon wurden mit 13 g Hydrazinhydrat und 18 g Kaliumhydroxid in Diethylenglykol (Digol) 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann destilliert bis die Destillationstemperatur (Lösungstemperatur im Kolben) 175 °C erreichte. Das Gemisch wurde dann 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, gekühlt, in Wasser gegossen und mit Petrolether (Kp 40-60 °C) extrahiert. Beim Eindampfen der Auszüge erhielt man 1-(4-Chlorphenyl)-3-phenylpropan, Kp. 110 °C/0,0013 mbar,
berechnet: für $C_{15}H_{15}Cl$ C, 78,1; H, 6,5
gefunden: C, 78,3; H, 6,7.

Verbindungen 24 und 25

95 ml (1,55 m)n-Butyllithium in Hexan wurden zu 40 g 4-Brom-4'-trifluormethylbiphenyl in 250 ml THF unter Stickstoffatmosphäre bei -70 °C zugetropft. Nach der Zugabe wurde das Gemisch weitere 10 Minuten gerührt und dann 19,49 g trockenes Dimethylformamid in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch konnte sich dann ohne Kühlung auf Raumtemperatur erwärmen. Nach 1,5 Stunden langem Rühren wurde Wasser zugegeben und das Gemisch mit Ether extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und getrockneten Auszüge wurden eingedampft. Man erhielt 34,5 g p-(4-Trifluormethylphenyl)benzaldehyd, Fp. 70 °C,
berechnet: für $C_{14}H_9OF_3$ C, 65,5; H, 3,8; F, 23,92
gefunden: C, 66,4; H, 3,7.

Analysen

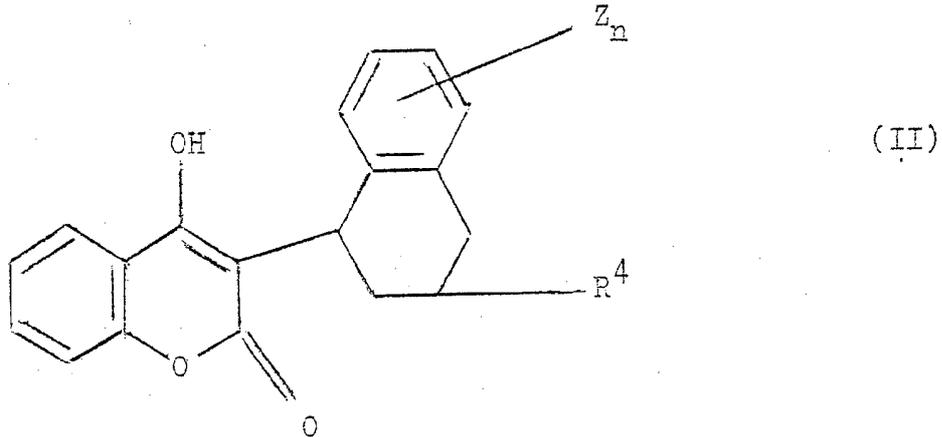
<u>Verbindung Nr.</u>	<u>berechnet</u>	<u>gefunden</u>	<u>Fp. (°C)</u>
1	C 81,8 H 4,9 - N 3,0	81,2) 5,1) C/T 2,7)	214-215
2			249-250
3	C 71,5 H 4,4	71,0 4,2	172-173
5	C 68,7 H 4,2 Cl 16,2	69,0 3,9	207-209 (cis)
7	C 79,4 H 4,9 N 3,5		218-220
8	C 67,8 H 4,1 Br 15,6	66,0 3,7	101-102
9	C 72,6 H 4,6 N 3,9	72,4 4,6 3,7	<u>trans</u> 223-224 <u>cis</u> 265-266
10	C 79,2 H 4,8 N 2,9	79,2 4,9 2,6	187-188
11	C 69,4 H 4,5 Br 14,4	69,1 4,5	173-174
12	C 79,3 H 5,0 N 2,1	78,9 5,0 2,1	207-208

<u>Verbindung Nr.</u>	<u>berechnet</u>	<u>gefunden</u>	<u>Fp. (°C)</u>
13	C 73,0 N 4,6	72,1 4,4	85-86
15	C 78,0 H 5,1	77,8 5,0	149-150
16	C 70,7 H 4,4 Cl 13,1	70,6 4,5	95-96
17	C 71,9 H 4,9 Cl 14,5	71,3 4,6	105-106
18	C 78,2 H 5,4 Cl 7,0	78,0 5,4	170-171
19	C 82,1 H 5,5 N 2,8	81,4 5,4 2,8	109-110
20	C 72,6 H 4,5 F 10,8	73,1 4,4	107-108
21	C 72,1 H 4,6 Br 14,5	71,8 4,5	231-232
22	C 84,2 H 5,6	83,3 5,4	141-142
23	C 78,4 H 5,6 Cl 6,8	78,1 5,6	66-67

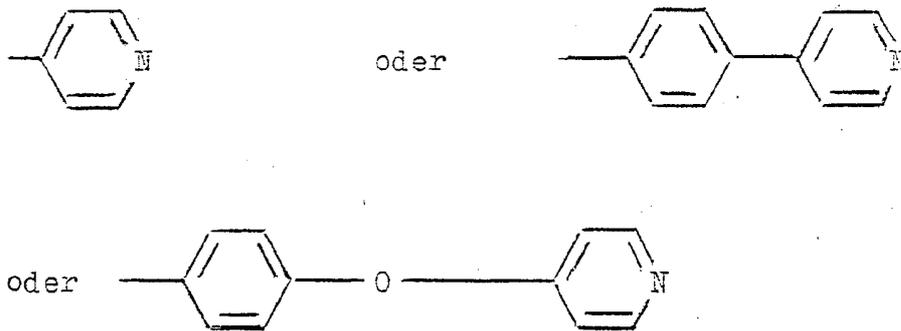
<u>Verbindung Nr.</u>		<u>berechnet</u>	<u>gefunden</u>	<u>Fp. (°C)</u>
24	C	75,0	74,6	209-210
	H	4,5	4,6	
	F	2,4		
25	C	75,0	73,8	212-213
	H	4,5	4,8	
	F	2,4		
(24+25)	C	75,0	74,6	
	H	4,5	4,6	
	F	2,4		

Erfindungsanspruch:

1. Rodentizide Mittel (Köder), gekennzeichnet dadurch, daß es einen Träger in Verbindung mit einer rodentizidwirksamen Menge einer Verbindung mit blut-anti-koagulierenden Eigenschaften der allgemeinen Formel (II)



umfaßt, in der Z ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom bedeutet und n 0, 1 oder 2 ist und R⁴ für entweder (1) eine Gruppe steht, die einen Phenylrest umfaßt, der direkt oder indirekt an einen Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (mit Bezug auf diese Bindung) ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe aufweist, deren Rotationsvolumen im wesentlichen nicht über das einer Phenylgruppe hinausgeht und das (bzw. die) zusammen mit der Phenylengruppe eine polarisierbare Struktur eingeht, oder (2) eine Gruppe ausgewählt aus

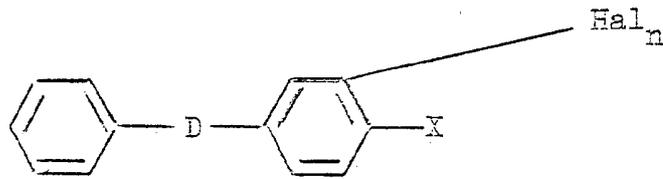


oder (3) für eine Gruppe, die einen Phenylrest umfaßt, der direkt an den Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (mit Bezug auf diese Bindung) einen substituierten Phenyl- oder Thiophenylrest aufweist, der direkt oder über Sauerstoff und/oder Methylen gebunden ist, wobei dieser Furanyl- oder Thiophenylrest ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe als Substituenten in einer Stellung besitzt, die mit dem Furanyl- oder Thiophenylrest eine polarisierbare Struktur ergibt, wobei das Atom oder die Gruppe ein Rotationsvolumen aufweist, das im wesentlichen nicht das einer Phenylgruppe überschreitet.

2. Mittel nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (II), in der Z ein Halogenatom, vorzugsweise ein Chloratom bedeutet und n 0, 1 oder 2 ist und R⁴ für eine Gruppe steht, die einen Phenylrest umfaßt, der direkt oder indirekt an den Tetralinring gebunden ist und in p-Stellung (mit Bezug auf diese Bindung) ein Elektronen abziehendes Atom oder eine solche Gruppe aufweist, deren Rotationsvolumen praktisch nicht das einer Phenylgruppe überschreitet und das bzw. die zusammen mit dem Phenylrest eine polarisierbare Struktur ergibt mit Maßgabe, daß wenn der Phenylrest an den Tetralinring

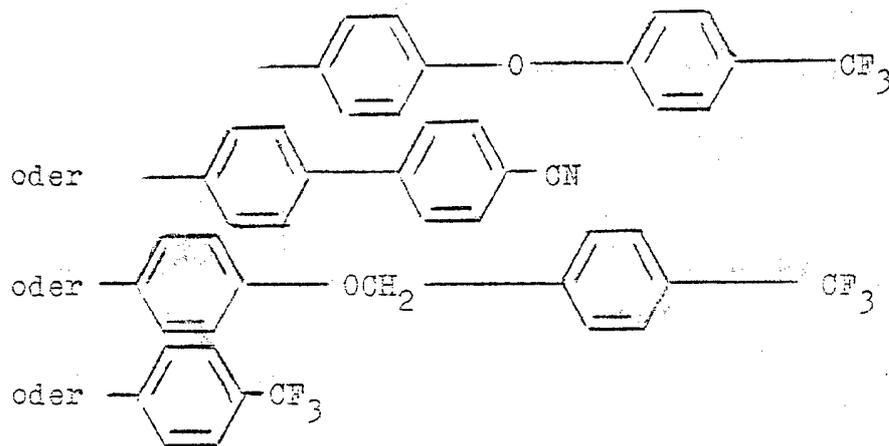
direkt oder nur über einen anderen Phenylrest oder über eine Gruppe gebunden ist, die ein Sauerstoffatom und einen anderen Phenylrest umfaßt, das Elektronen abziehende Atom kein Halogenatom ist.

3. Mittel nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der Formel (II) R^4 zwei miteinander verbundene Phenylreste umfaßt, wobei der äußere Rest an den inneren Rest (der seinerseits in p-Stellung an den Tetralinring gebunden ist) über eine lineare oder im wesentlichen lineare Gruppe, ausgewählt aus $-O-(CH_2)_m-$; $-(CH_2)_m-O-$; $-O(CH_2)_m-O-$; $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$; $-(CH_2)_n-$; und den Schwefelanalogen hiervon in p-Stellung gebunden ist, wobei m 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 und p 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 ist.
4. Mittel nach Punkt 2 oder 3, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) das Elektronen abziehende Atom bzw. eine solche Gruppe ein Halogenatom, vorzugsweise F, Cl oder Br, insbesondere Cl oder Br oder $-CN$, $-CF_3$ oder $-OCF_3$ ist.
5. Mittel nach Punkt 2 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) die Phenylengruppe, die das Elektronen abziehende Atom oder eine solche Gruppe trägt, auch einen Halogensubstituenten, vorzugsweise ein Chloratom (in m-Stellung) trägt.
6. Mittel nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß in der Verbindung der allgemeinen Formel (II) R^4 die Gruppe



ist, in der Hal ein Fluor- oder Chloratom bedeutet und n 0 oder 1 ist, X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine CN-, CF- oder OCF₃-Gruppe ist und D für -OCH₂- oder -(CH₂)_m steht, wobei m 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 4 ist.

7. Mittel nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung der allgemeinen Formel (II) eine 4-Hydroxycumarin-Verbindung ist, in der n = 0 und R⁴ für eine der folgenden Gruppierungen steht,



wobei die Verbindung in cis- oder trans- oder gemischt cis-/trans-Konfiguration vorliegt.

8. Verfahren zur Vertilgung von Nagetieren an einem Ort ihres Vorkommens oder Verhinderung oder Verminderung des Verlustes oder der Beschädigung durch Nagetiere an diesem Ort des Vorkommens, gekennzeichnet dadurch, daß man an diesem Ort einen Köder bereitstellt, der ein rodentizides Mittel nach Punkt 1 bis 7 umfaßt.