



198918

CERTIFICADO

DE

ADICION 198918

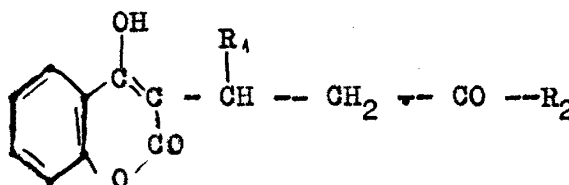
por "MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL, Nº 195.972", por "Procedimiento para la preparación de 4-oxi-cumarinas-3-substituidas", a favor de la firma suiza, J.R. GEIGY A.-G, de Basilea (Suiza).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente principal, nº 195.972, y en el primer certificado de adición, está descrita la preparación de 4-oxi-cumarinas, 3-substituidas de la fórmula general

5.



en la cual significan

10.

R₁ un radical fenilo, o-metilfenilo, halógenosubstituido, y

R₂

un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o-fenilalquilo, substituido eventualmente por halógeno, grupos metilo, o-metoxi.

15.

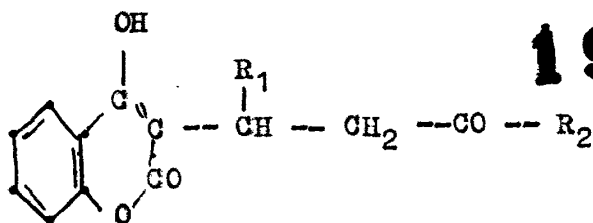
Ahora bien, en el desarrollo ulterior fué encontrado,



que también nitrocompuestos de la fórmula general

198918

5.



en la cual significan

R₁ un radical fenilo, -metilfenilo, o -halógenofenilo, substituído por uno o varios grupos nitro, y

10.

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o -fenilalquilo, eventualmente substituído por halógeno, grupos metilo, -metoxi, o -nitro,

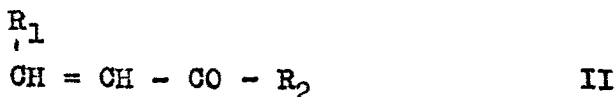
surten, con ingestión repetida de dosis muy pequeñas, igualmente, un efecto tóxico muy intenso. Por otra parte, resulta la toxicidad aguda de elevadas dosis individuales, aun considerablemente más reducida que con los mencionados compuestos, conocidos hasta el presente, lo cual constituye una ventaja esencial de los nuevos compuestos. En virtud de élllo, constituyen los mismos agentes muricidas eficaces e inofensivos, y satisfacen en alto grado las exigencias de la práctica.

15.

20.

Los nuevos compuestos pueden prepararse por una reacción de acumulación, si se hace reaccionar 4-oxi-cumarina con halógeno-estirilcetonas de la fórmula general

25.



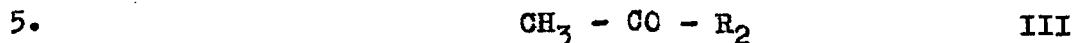
en la cual R₁ y R₂ tienen la significación indicada al principio, eventualmente en presencia de medios de condensación básicos, como por ejemplo, piridina o alcoholato alcalino, o

30.

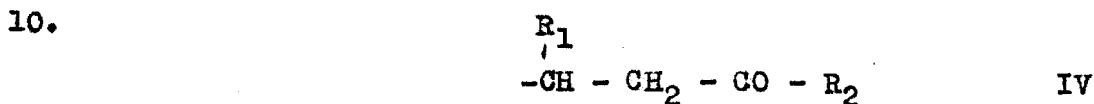


198918²⁴

disolventes o diluentes inertes, como alcohol o agua. Las nitro-estiril-cetonas resultan fácilmente accesibles por condensación de benzaldehidos substituidos del modo correspondiente, con cetonas de la fórmula general

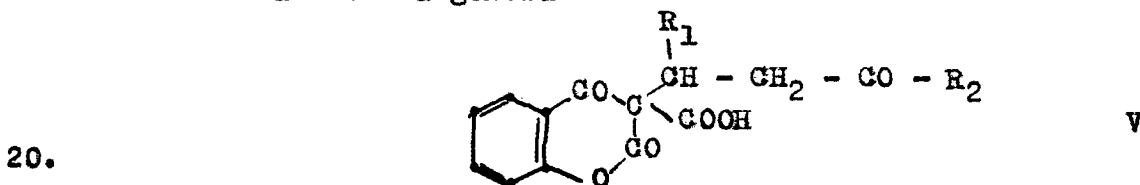


Además, se puede condensar también halogenuros de ácido acilsalicílico, con derivados funcionales de ácidos malónicos, cuyo grupo metileno ya está substituido por un radical de la fórmula general



en la cual R₁ y R₂ tienen el significado arriba indicado, como ésteres dietílicos de ácido malónico, o ésteres cianacéticos, substituidos del modo respectivo, saponificando y des

15. carboxilando los derivados funcionales de ácidos 2.4-dioxo-cromán-3-carboxílicos, 3-substituidos, que se han originado, de la fórmula general



Los derivados de ácido malónico substituidos que se necesitan como materias de partida, resultan obtenibles, por ejemplo, por acumulación de derivados de ácidos malónicos en nitro-estirilcetonas de la fórmula general II.

25. Las nuevas combinaciones pueden transformarse, eventualmente, en forma de sus sales alcalinas, con los medios de cebo usuales, como por ejemplo, granos de cereales o granos conteniendo fécula, artificiales, pan, harina, grasa, carne, pescados, o agua, en cebos tóxicos. Puesto que el
30. riesgo de habituación por ingestión de dosis excesivamente

24



198918

reducidas, queda excluido; por otra parte, pueden utilizarse, asimismo, como materias activas para productos de espolvoreamiento que contienen las substancias activas en combinaci3n con substancias de vehiculo inorgánicos apropiadas, como

5. por ejemplo, talco, bentonita, piedra caliza molida, o creta lavada, o materias de vehiculo orgánicas, como harina de madera o harina de maiz. Por espolvoreamiento de pistas y pasos se logra con 3llo un espolvoreamiento directo de los animales, por el cual pueden combatirse, especialmente, las especies acaparadoras de roedores nocivos más eficazmente, y disminuirse ulteriormente el arriesgamiento de aves de corral y pájaros.

15. Los ejemplos siguientes est3n destinados para dilucidar más detenidamente la invenci3n. Partes significan en los mismos, siempre partes en peso, las indicaciones de temperaturas se refieren a grados centígrados.

EJEMPLO 1.

20. 16 partes de 4-oxi-cumarina y 19 partes de 3-nitro-benzalacetona son hervidas en 75 partes de piridina durante 24 horas bajo reflujo. Seguidamente es vertida la soluci3n obtenida en agua, mezclada con 3cido clorhídrico hasta que se presenta la reacci3n 3cida al congo, y el líquido acuoso es separado del producto reaccional resinoso. Este es lavado con agua, secado y cristalizado de metanol, o de metanol-agua.
25. Se obtiene la 3- α (3'-nitro-fenil)- β -acetil-etil-4-oxi-cumarina del punto de fusi3n 186-190°.

EJEMPLO 2.

30. 16 partes de 4-oxi-cumarina y 19 partes de 4-nitro-benzalacetona son hervidas en 75 partes de piridina durante 24 horas bajo reflujo. Se vierte la soluci3n obtenida en agua.

198918

24



- se pone la suspensión con ácido clorhídrico ácida al congo y se separa el líquido acuoso del producto reaccional resinoso. Este es disuelto en lo menos posible de acetona y esta solución es disuelta paulatinamente bajo agitación en una
5. lejía a base de 6 partes de hidróxido sódico en, aproximadamente, 400 partes de agua, y la mezcla es agitada durante media hora. Seguidamente se adiciona poco carbón animal, se agita aún 15 minutos, se mezcla con alrededor de 400 partes de agua y se separa por aspiración del carbón y de lo no
10. disuelto. La solución clara es acidulada al congo con ácido clorhídrico conc., y el producto segregado es separado por aspiración. Después del secado se recristaliza de metanol, o toluol, y se obtiene la 3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina del punto de fusión 196-199°.

15.

EJEMPLO 3.

- 16 partes de 4-oxi-cumarina y 19 partes de 4-nitro-benzalacetona son íntimamente mezcladas y calentadas en un baño de aceite durante 12-14 horas a 135-140° de temperatura de baño. Después del enfriamiento se disuelve la fusión en poca acetona, terminando la preparación como se describe en
20. el Ejemplo 2. Sin embargo, puede utilizarse, asimismo, el producto bruto directamente como materia activa para agentes muridicidas.

- De un modo análogo pueden prepararse, por ejemplo,
25. 3- α -(2'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(3'-nitro-4'-metil-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(3'-nitro-4'-cloro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,
30. 3- α -(2'.4'-dinitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-propionil-etil-4-oxi-cumarina,

198918



3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-propionil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-trimetilacetil-etil-4-oxi-cu-
marina,

5. 3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-isovaleroil-etil-4-oxi-cumarina
3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-(beta',beta'-dimetil-acroil)-
-etil-4-oxi-cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-benzoil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-benzoil-etil-4-oxi-cumarina,
3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-(2-cloro-benzoil)-etil-4-oxi-
10. cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-(4-cloro-benzoil)-etil-4-oxi-
cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-(3'.4-dicloro-benzoil)-etil-4-
-4-oxi-cumarina,

15. 3- α -(4'-nitro-fenil)-beta-(4"-metil-benzoil)-etil-4-oxi-
-cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-(4"-metoxi-benzoil)-etil-4-
-oxi-cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-(4"-nitro-benzoil)-etil-4-
20. -oxi-cumarina,

3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-fenacetil-etil-4-oxi-cumarina

EJEMPLO 4.

1 parte de 3- α -(3'-nitro-fenil)-beta-acetil-etil-4-oxi-cumarina es finamente molida con 99 partes de talco.

25. Una parte de talco puede reemplazarse, asimismo, por substan-
cias que inducen los animales espolvoreados a un lamido aumen-
tado, como azúcar, endulcorantes artificiales, polvo de le-
che, harina de maíz, o harina de pescado. Para la caracteri-
zación del producto de espolvoreamiento pueden adicionarse,

30. por ejemplo, 0.5 partes de un colorante. Este polvo resulta

198918^{24J}



apropiado para combatir ratones y ratas en casa, jardín y campo.

5. En vez de utilizar el polvo como tal, puede emplearse el mismo también para la preparación de cebos, si se mezcla el mismo, por ejemplo, con granos de cereales, harina o grasa, o aplicándolo a pan.

10. La invención, dentro de su esencialidad, podrá llevarse a la práctica en otras variantes que no alteren la esencia del invento. Podrá, pues, realizarse, empleando los medios manuales o mecánicos más adecuados, con las proporciones, tiempos y temperaturas más convenientes para lograr el fin propuesto: por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

N O T A

15. Hecha la descripción del presente invento, se hace constar que esta solicitud se acoge a los derechos de prioridad de la patente suiza nº 58.812, depositada el 25 de julio de 1950, y se declaran como nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

20. 1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, por "Procedimiento para la preparación de 4-oxi-cumarinas-3-substituídas", caracterizadas porque se hace reaccionar 4-oxi-cumarina con nitro-estirilcetonas de la fórmula general



198918



en la cual significan

R₁ un radical fenilo, -metilfenilo, o-halógenofenilo, sustituido por uno o varios grupos nitro, y

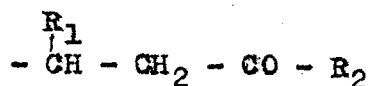
R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o -fenilalquilo, sustituido, eventualmente, por halógeno, o grupos metilo, -metoxi, o -nitro.

5.

2ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente

principal, nº 195.972, caracterizadas porque se condensa ha logenuros de ácido acilsalicílico con derivados funcionales

10. de ácidos malónicos, cuyo grupo metileno está sustituido por un radical de la fórmula general



en la cual significan

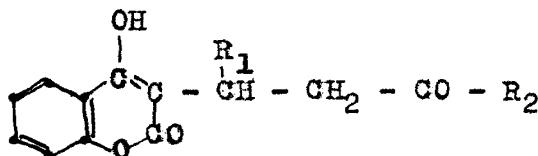
15. R₁ un radical fenilo, -metilfenilo, o -halógenofenilo, sustituido por uno o varios grupos nitro, y

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo, o-fenilalquilo, sustituido, eventualmente por halógeno, grupos metilo, -metoxi, o -nitro,

20. saponificando y descarboxilando los derivados funcionales obtenidos de los ácidos 2.4-dioxo-cromán-3-carboxílicos, 3-substituidos.

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, caracterizadas porque el agente muridi

25. cida contiene compuestos de la fórmula general



en la cual significan

30. R₁ un radical fenilo, -metilfenilo, o -halógenofenilo, sustituido por uno o varios grupos nitro, y

R₂ un radical alquilo inferior, o un radical fenilo,

198918



o -fenilalquilo, substituído eventualmente por halógeno, grupos metilo, -metoxi, o -nitro, por sí solo, o en combinación con materias de vehículo apropiadas o agentes de cebo convenientes.

5. 4^a.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal, nº 195.972, por "Procedimiento para la preparación de 4-oxi-cumarinas-3-substituídas".

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

10.

Madrid, a 23 de Julio de 1951.-

G E I G Y A.-G.

p.a.

JAIMÉ ISERN MIRALLA