

nº 425.728

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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para España,
sus territorios y plazas de soberanía, a
favor de:

ROHM AND HAAS COMPANY

entidad norteamericana, domiciliada en
Independence Mall West, Filadelfia,
U.S.A., relativa a:

"MEJORAS EN LOS METODOS RELATIVOS A COM-
PUESTOS CARBAMATO"

=====

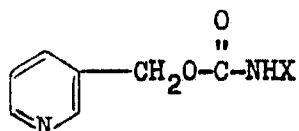
Inventor: Edward E. Kilbourn

Prioridad: Solicitud de patente en U.S.A. nº
352.854 de fecha 18 Abril 1973.

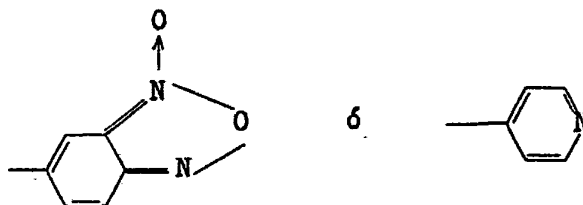
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a la preparación y uso de nuevos 3-piridilmetilcarbamatos N-heterocíclicos. Estos compuestos a que se refiere la invención tienen la fórmula: - - - - -

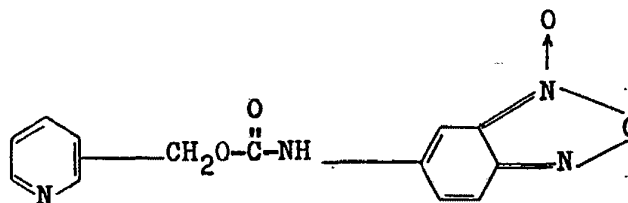
5.



en donde X es: - - - - -



El compuesto - - - - -

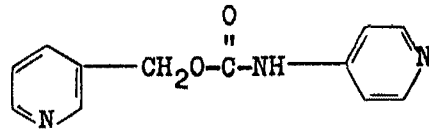


10.

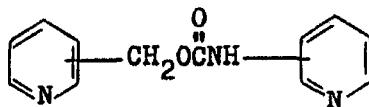
que puede denominarse 3-piridilmetil-6-benzofurazanilcarbama to-1-óxido, es un miembro de la clase de compuestos conoci dos como benzofuroxanos. Específicamente es un derivado del 5-aminobenzofuroxano. La química de los compuestos relaciona

dos se describe en J. Chem. Soc. (C) 1966, 971. - - - - -

El compuesto - - - - -



puede denominarse N-(4-piridil)carbamato de 3-piridilmetilo. Los carbamatos de 3-piridilmetilo relacionados han sido estudiados por una parte de investigadores rusos tales como Novokov et al, por ejemplo véase Chem. Abstracts 70, 77728w (1969). La memoria de la patente británica No. 1.071.035 también describe carbamatos relacionados, incluyendo los de la fórmula: - - - - -



10. Respecto a esto último es notable que los estereoisómeros de uno de los compuestos a que se refiere la invención, a saber el 3-piridilmetil-N-(4-piridil)carbamato, han resultado ser raticidamente ineficaces en comparación con dicho compuesto.

15. En particular, la invención se refiere a la preparación de dichos compuestos por medio de la reacción de 3-piridilcarbinol con un compuesto de la fórmula X-NCO en que X es como se ha definido anteriormente. - - - - -

En los siguientes Ejemplos se darán realizaciones

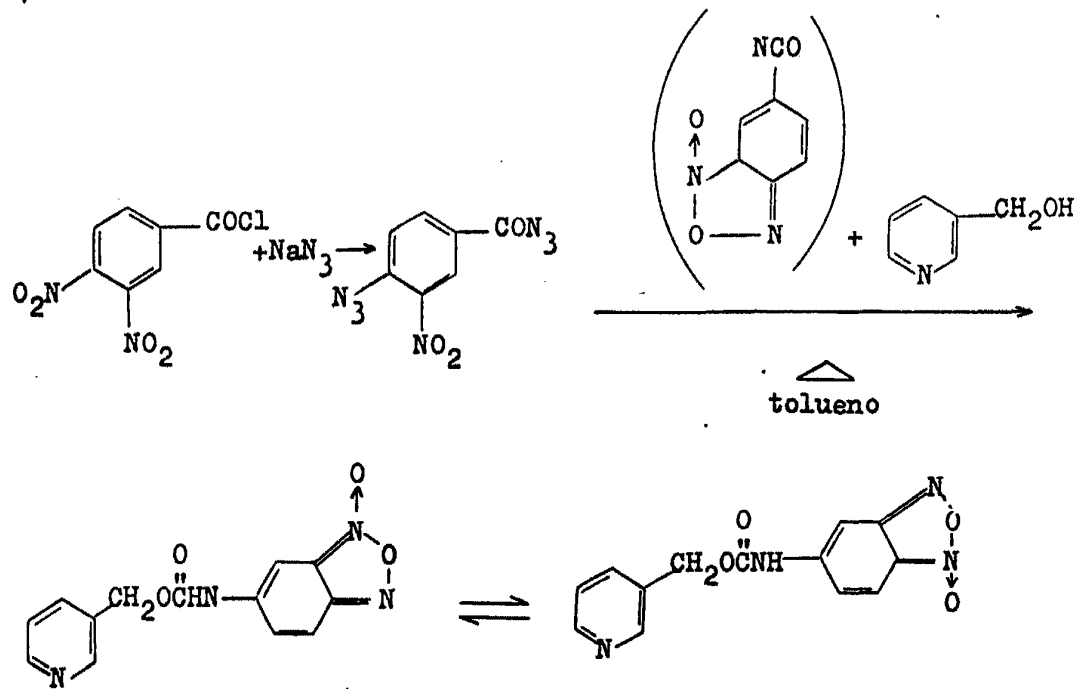
preferidas del procedimiento para la preparación de los compuestos, según la invención, Ejemplos que tienen sólo un carácter ilustrativo. - - - - -

Ejemplo 1

5. Preparación del 6-benzofurazanilcarbamato-1-óxido de 3-piridilmetilo

- Cloruro de 3,4-dinitrobenzoilo (8,65 g, 0,04 mol), preparado a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico mediante tratamiento con cloruro de tionilo, se disolvió en 75 ml de acetona y se agregó goteando a una solución de azida de sodio (3,25 g, 0,05 mol) en acetona (15 ml) y agua (15 ml) a una temperatura que se mantuvo dentro del intervalo de -5° a 0°C . La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 hora; posteriormente, se agregaron agua (150 ml) y tolueno (100 ml).
10. La capa de tolueno se separó después de agitar en un embudo de separación y se desecó sobre sulfato de magnesio anhidro.
15. A la solución de tolueno filtrada y secada se agregó 3-piridilcarbinol (7,25 g, 0,067 mol). Después se sometió a reflujo durante 5 horas, durante la cual operación se forma el isocianato reaccionando con el 3-piridilcarbinol.
20. La solución se dejó reposar durante la noche a la temperatura ambiente. Resultó una suspensión que se filtró para dar lugar a 2,5 g de un sólido cristalino que funde con descomposición a $183-184^{\circ}\text{C}$. La recristalización a partir de etanol proporcionó un sólido que funde con descomposición a 192°C .
25. Por análisis, se encontró que el producto contenía 54,4% de C,

3,5% de H y 19,9% de N; lo calculado para $C_{13}H_{10}N_4O_4$ es 54,6% de C, 3,5% de H y 19,6% de N. La reacción puede describirse como sigue: - - - - -



5. La estructura de benzofuroxano se comprobó por espectrometría de resonancia magnética nuclear. Por conveniencia, el compuesto se nombra en esta memoria considerando que dispone de la estructura 1-óxido, mientras que, de acuerdo con la literatura relacionada con los benzofuroxanos, es bastante probable que se encuentre en equilibrio como se ha indicado antes. - - - - -
- 10.

Alternativamente el isocianato podría haberse producido por preparación de 5-carboxibenzofuroxano que se puede

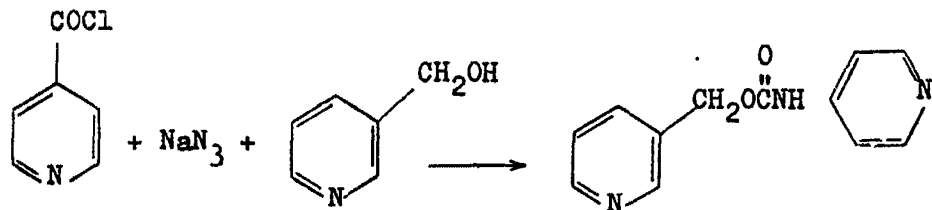
5. preparar mediante la pirólisis en tolueno del ácido 4-azido-3-nitrobenzoico que, a su vez, se puede preparar por medio de la diazotación del ácido 4-amino-3-nitrobenzoico o por reacción del ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico con azida de sodio. El 5-carboxibenzofuroxano podría convertirse en el 5-isocianatobenzofuroxano a través del arreglo de Curtiss (de la azida de ácido) y éste, en presencia de 3-piridilcarbinol, proporcionaría el 5-benzofuranilcarbamato-1-óxido de 3-piridilmetilo. - - - - -

10. Ejemplo 2

Preparación del N-(4-piridil)carbamato de 3-piridilmetilo

15. El cloruro ácido del ácido isonicotínico (5,5 g, 0,04 mol), preparado a través del cloruro de tionilo, se disolvió en 75 ml de acetona y se agregó en un período de tiempo de 30 minutos a una solución de azida de sodio (3,3 g, 0,05 mol) en agua (15 ml) y acetona (15 ml) al tiempo que la temperatura se mantuvo en el intervalo de -5 a 0°C. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 2 horas, después de lo cual se agregó agua (100 ml) y tolueno (200 ml). La capa de tolueno se desecó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se agregó 3-piridilcarbinol (7,25 g, 0,07 mol) al filtrado. Esta solución se sometió a reflujo durante 18 horas durante las cuales se formó 4-isocianatopiridina, reaccionando con el 3-piridilcarbinol. El producto refluído se enfrió y la suspensión se filtró para obtener 0,3 g de un sólido que funde a 165-168°C después de la recristalización a

- partir de tolueno. El filtrado de la etapa de recristalización a partir de tolueno se vertió en un exceso de hexano. Se separó una segunda cosecha que después de la recristalización a partir de tolueno equivalió a 1,3 g con punto de fusión de 164,5-167,5°C. Por análisis se encontró que el producto contenía 62,2% de C, 4,8% de H y 18,3% de N; calculado para $C_{12}H_{11}N_3O_2$, 62,9% de C, 4,8% de H y 18,3% de N. La reacción puede representarse como sigue: - - - - -
- 5.



- Como se verá de estos Ejemplos, el procedimiento de la invención se realiza preferentemente bajo condiciones anhidras. Tiene lugar fácilmente a temperatura ambiente pero puede realizarse, convenientemente, a temperaturas de 0°C a 150°C. - - - - -
- 10.

- Los compuestos preparados según la presente invención pueden formularse para constituir cualquiera de las composiciones rodenticidas o "raticidas" usuales tales como cebos, polvos de rastreo y sprays. Un cebo comprende usualmente un vehículo comestible y el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales tales como conservantes para impedir la infestación por insectos, el desarrollo de mohos o que se vuelva rancio, andherentes, surfac-
- 15.
- 20.

- tantes, aglomerantes y odorantes. El vehículo comestible puede ser cualquier alimento animal, mineral o vegetal para roedores, tal como un material semihúmedo como alimento enlatado para gatos o perros, trigo u otro cereal empapado, tostadas, harina de pescado, vegetales y frutas, o desperdicios tales como de manzanas, huevos, tocino; los aglomerantes adecuados incluyen estearato magnésico y etilcelulosa. En general se prefiere utilizar un vehículo comestible seco puesto que éste permanece en general aceptable durante períodos más largos. El vehículo seco puede ser uno o más de los productos comestibles o de alimentación naturales, tales como carne, pescado o vegetales deshidratados, maíz enterizo molido, avena cortada, azúcar, melazas, jarabes, arroz, aceite vegetal y otros aceites comestibles, sal y frutos deshidratados, harina de pescado, tostadas, pan, harina fina, residuos grasos o trigo. Cuando es necesario para el uso en lugares húmedos, la matriz puede comprender un material repelente del agua tal como cera de parafina o un polímero acrílico. - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Los raticidas pueden incorporarse en formulaciones de cebo ya sea solos ya sea en combinación con otros raticidas u otros materiales pesticidas. Cuando se utilizan como único ingrediente activo de los cebos, los raticidas preparados según la invención pueden utilizarse a cualquier concentración eficaz desde el punto de vista de los roedores. - -
- 20.

- La composición puede contener un formador de película, una cera o un material plástico. - - - - -
- 25.

Las composiciones raticidas preparadas según la presente invención pueden también tomar la forma de artículos a los que los roedores atacan habitualmente por mordido, impregnados con raticidas preparados según la invención. Es-

5. Estos artículos pueden ser por ejemplo cuerda, cordel, saque-
río, plástico, cartón o papel, bolsas, cajas, película u
otros materiales de embalaje, tubos de plástico, tuberías y
equipo de desagüe, hilos, vellones, hojas o telas. Las compo-
siciones pueden ser en forma de composiciones que forman pe-
10. lículas tales como pinturas y barnices o aglomerantes o im-
pregnantes. - - - - -

Según la susceptibilidad de los roedores al tóxico y la cantidad generalmente consumida del cebo compuesto, pue-
den emplearse concentraciones tan bajas como de 0,05% hasta
15. casi 100%. Un cebo típico puede contener entre un 0,5% y un
2,5% del tóxico en peso. - - - - -

- Los polvos de rastreo, que son particularmente efi-
caces contra los ratones, pueden comprender uno o más de los
raticidas en forma de polvo finamente dividido o en mezcla
20. con un vehículo en polvo, por ejemplo, talco, azúcar, polvo
de leche, harina de maíz, harina de pescado, almidón de maíz,
harina fina y bentonita o cualquier combinación de los mis-
mos que tienda a provocar que los animales contaminados con
la preparación se laman más intensamente. En los polvos de
25. rastreo, los compuestos raticidas preparados según la presen-
te invención pueden incorporarse en cantidades de 100% a 0,75%

en peso o algo menos con una formulación adecuada. - - - - -

Los compuestos se evaluaron en forma preliminar en cuanto a su capacidad para matar ratas albino (Rattus norvegicus) por medio de la administración oral a dos ratas a una
5. dosis de 50 mg/kg. El efecto en las ratas se observó 14 días después. Si al menos una de las ratas había muerto, el compuesto se sometió posteriormente a una prueba secundaria. --

Una de las pruebas secundarias más significativas es un estándar conocido como prueba de preferencia acoplada.
10. En esta prueba, se permite que los roedores escojan libremente entre el cebo tratado y el no tratado. Tal prueba se aproxima mucho a las condiciones de uso práctico. - - - - -

Se preparó una ración de base mediante el mezclado de 65 partes de maíz molido crudo, 25 partes de avena cortada, 5 partes de azúcar pulverizado y 5 partes de aceite de
15. maíz. El compuesto se incorporó posteriormente en la ración de base en una cantidad determinada por el porcentaje de ingrediente activo deseado en el cebo. - - - - -

Los roedores se enjaularon individualmente y fueron provistos con copas dobles de alimento y dispositivos de agua separados. La ración básica se ofreció en exceso, con respecto a las necesidades diarias de alimento, en cada uno de los dos alimentadores: uno tratado con el compuesto de
20. prueba y el otro sin el mismo. Para cada prueba se utilizó el mismo número de animales de cada sexo. - - - - -
25.

El peso bruto de cada recipiente de alimento y de su alimento se determinó diariamente y se devolvió al peso original mediante la incorporación de un reemplazo completo de la dieta proporcionada. La posición del cebo y de las copas de dieta de laboratorio en la jaula se invirtieron cada 24 horas para tener en cuenta cualquier hábito de posición de alimentación de la rata. Los roedores de prueba tuvieron la opción libre entre el alimento tratado y el sin tratar durante 72 horas. Se registraron diariamente las mortalidades pero se reportaron para un período de prueba de 8 días. - -

La Tabla I proporciona los resultados de estas pruebas con los compuestos preparados y utilizados según la presente invención. - - - - -

Tabla I

Actividad rodenticida en ratas albino

<u>Ejemplo</u>	<u>Prueba oral aguada a 50 mg/kg</u> <u>No. de muertos/</u> <u>No. ensayado</u>	<u>Prueba de referencia acoplada</u> <u>Nivel de</u> <u>droga %</u>	<u>No. muertos/</u> <u>No. ensayado</u>
1	2/2	0,3	2/2
2	2/2	1	0/2

En una prueba similar a la prueba de preferencia acoplada utilizando ratas de techo (*Rattus rattus*), el compuesto del Ejemplo 1, al nivel de 1%, dio muerte a una rata de cada cuatro. - - - - -

En una evaluación con ratones albino, Mus musculus,

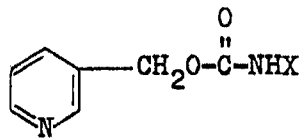
implicando la administración oral durante tres días sucesivos a una dosis de 200 mg/kg, el compuesto del Ejemplo 1 dio muerte a tres de cada cuatro ratones. - - - - -

N O T A

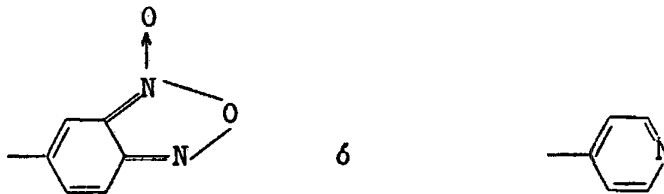
5. Se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las siguientes: - - -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Mejoras en los métodos relativos a compuestos carbamato, particularmente compuestos de la fórmula: - - -



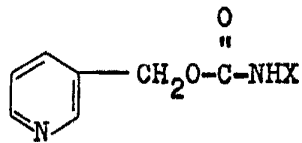
10. en donde X es - - - - -



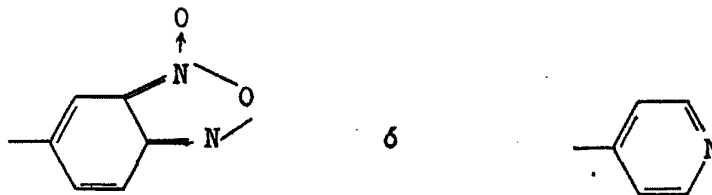
caracterizadas porque, para su obtención, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula X-NCO con 3-piridilcarbinol o un equivalente químico del mismo. - - - - -

15. 2.- Mejoras en los métodos del tipo general enunciado en la reivindicación 1, caracterizadas por formar un

polvo, grageas o gránulos de un compuesto de la fórmula: - -



en donde X es - - - - -



- o mezclar tal compuesto con uno o más miembros del grupo que comprende un diluyente o vehículo sólido comestible, otro
5. pesticida, un agente odorante, un conservante, un aglomerante, un agente adhesivo, un agente de formación de película, un repelente del agua, cera o material plástico o un agente superficialmente activo; o dispersar tal compuesto en una fibra, película, hilo, vellón, hoja, tela, cuerda, cordel u
10. otro material útil en embalaje; o dispersarlo en disolución por un recubrimiento de cualquier artículo configurado útil, en un punto en que el artículo puede estar sometido al ataque de roedores. - - - - -

15. 3.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque la composición recibe forma de cebo que contiene un vehículo sólido comestible. - - - - -

4.- Mejoras según la reivindicación 3, caracteriza

das porque se incorpora en la composición como mínimo 0,05 por ciento en peso de raticida y, preferentemente, de 0,5 a 2,5 por ciento en peso de raticida. - - - - -

5. 5.- Mejoras según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, caracterizadas porque el diluyente o vehículo comestible es uno o más de los siguientes: maíz integral molido, avena cortada, azúcar, melazas, arroz, aceite vegetal, sal, frutos deshidratados, harina de pescado, residuos grasos, trigo, trigo u otro cereal remojado, tostadas u otro alimento de origen animal, mineral o vegetal para roedores, cera de parafina, polímero acrílico o un agente aglomerante o adhesivo. - - - - -

15. 6.- Mejoras según la reivindicación 2, caracterizadas porque la composición recibe la forma de un polvo de rastro. - - - - -

20. 7.- Mejoras según la reivindicación 6, caracterizadas porque se incorpora en la composición de 0,75 a 100 por ciento en peso de raticida comprendiendo el resto, si lo hay, un vehículo en polvo u otro ingrediente sólido de los indicados en la reivindicación 2 y en forma de polvo. - - -

25. 8.- Mejoras según la reivindicación 7, caracterizadas porque el vehículo en polvo incluye talco, azúcar, polvo de leche, harina de maíz, harina de pescado, almidón de maíz, harina fina o bentonita y sus mezclas. - - - - -

9.- Mejoras según la reivindicación 6, caracteriza

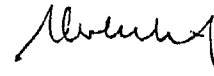
das porque el raticida se dispone en forma de polvo fino. -

10.- "MEJORAS EN LOS METODOS RELATIVOS A COMPUESTOS CARBAMATO". -----

5. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de quince hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

BARCELONA, 18 ABR. 1974

P.A. M. CURELL SUÑOL



maf.