

Int. Cl. A01N 23/00

454839

MEMORIA DESCRIPTIVA
de una Patente de Invención a nombre de:
BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK -
G.m.b.H., de nacionalidad alemana, domi-
ciliada en D-7750 Konstanz, Byk-Gulden-
Strasse 2 (ALEMANIA); por: "PROCEDIMIEN-
TO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES
ANTIARRUEDORES".

-----ooo000ooo-----

CONCEDIDA

28 JUN. 1976

El invento concierne a un procedimiento para la preparación de nuevas composiciones antirroedores, que contiene dos componentes, componente 1 y componente 2. El componente 1 es una sustancia activa, que después de haber sido administrada por vía oral inhibe la coagulación de la sangre de animales mamíferos, especialmente de animales roedores, o prolonga el tiempo de coagulación. El componente 2 es una sustancia activa, que después de ser administrada por vía oral a animales mamíferos, especialmente a animales roedores, provoca lesiones hemorrágicas en el estómago y en los intestinos.

Estas nuevas composiciones, debido a la cooperación de ambos componentes, desarrolla efectos especiales y contiene, referido al contenido total de componentes 1 y 2 establecido como igual a 100% en peso, contiene 5 a 95% en peso del componente 1 y 95 a 5% en peso del componente 2. Se prefieren composiciones con 20 a 90% en peso de componente 1 y 80 a 10% en peso de componente 2, siempre referido al contenido total de componentes 1 y 2 establecido como igual a 100% en peso. De las composiciones de materia preferidas hay que hacer resaltar especialmente las que tienen 35 a 75% en peso de componente 1 y 75 a 25% en peso de componente 2.

Las nuevas composiciones de materia pueden consistir exclusivamente en los componentes 1 y 2. No obstante, dichas nuevas composiciones de materia pueden poseer también un contenido total de componentes 1 y 2 de solamente 10-³% en peso. No obstante, se prefieren composiciones de materia con un contenido

total de componentes 1 y 2 mayor de 10^{-3} % en peso, y se prefieren especialmente composiciones de materia con un contenido total de componentes 1 y 2 mayor de 10^{-2} % en peso. Las proporciones de los componentes 1 y 2 individuales se calculan a partir
5 de los datos precedentemente establecidos. La proporción de los componentes entre sí, es decir las porciones del componente 1 o del componente 2, serán escogidas por el técnico en la materia de acuerdo con puntos de vista conocidos, por ejemplo aspectos comerciales y económicos; así, eventualmente el componente más
10 barato se emplea en un exceso. Además de ello las nuevas composiciones de materia pueden contener también otras sustancias activas y sustancias auxiliares, que se explicarán en la memoria descriptiva que sigue.

Preferiblemente, las nuevas composiciones de materia
15 se presentan en forma sólida. Entonces éstas o bien consisten exclusivamente en las dos sustancias activas o bien contienen las sustancias activas en las concentraciones arriba indicadas junto con otras sustancias activas sólidas o con sustancias auxiliares sólidas.

20 Composiciones de materia sólidas pueden presentarse, por ejemplo, en forma de partículas esferoidales, en forma de un polvo, de nódulos, en forma de un granulado, como material granular, en forma de partículas revestidas con una película o en forma de una pasta densa.

25 Se prefieren composiciones de materia sólidas en las que ambas sustancias activas están distribuidas en la composición de materia total en la proporción ponderal deseada con una concentración lo más uniforme que sea posible.

Además de ello, las nuevas composiciones de materia pueden presentarse también en forma líquida (por ejemplo disueltas en un disolvente) o en forma suspendida (por ejemplo suspendidas en agua, en un aceite mineral, en un aceite de sero
5 o en miel).

El componente 1 incluye todos los agentes anticoagulantes que interfieren en la síntesis de protrombina, o que eliminan la protrombina que circula en la sangre de animales mamíferos.

10 Ejemplos del componente 1 son, sobre todo, derivados de la 1,3-indandiona, derivados de la cumarina, benzhidril-cetonas y benzhidril-carbinoles sustituidos con 2-azacicloalcoholmetilo, así como sales de metales de tierras raras, especialmente de neodimio y cerio.

15 De modo preferible, dentro del sentido del presente invento encuentran utilización las siguientes 1,3-indandionas :
2-(β -metilbutiril)-1,3-indandiona (cuya preparación ha sido descrita en J. Org. Chem. 25, 1860 (1962), 2-fenil-1,3-indandiona (Chem. Ber. 47, 1439 (1914), 2-(para-clorofenil)-1,3-indandiona
20 (patente británica número 748.251), 2-(α,α,α -trifluoro-para-tolil)-1,3-indandiona (memoria de publicación holandesa número 6.511.171), 2-(para-bromofenil)-1,3-indandiona (memoria de patente de los Estados Unidos número 2.847.747), 2-(para-metoxifenil)-1,3-indandiona (memoria de patente de los Estados Unidos
25 número 2.899.358), 2-(difenilacetil)-1,3-indandiona (memoria de patente de los Estados Unidos número 2.672.483), 2- $\overline{1}$ -(para-bromofenil)-1-fenil $\overline{7}$ -acetil-1,3-indandiona (patente francesa número 1.269.638), 2- $\overline{1}$ -(para-tolil)-1-fenil $\overline{7}$ -acetil-1,3-

-indandiona (patente rusa número 145.417) y 2-fenil-2-morfolino-
metil-1,3-indandiona (DAS número 1.919.895), 2-hidroxi-metil-
2-fenil-1,3-indandiona (Compt. Rend. 257 (4), 933-36 (1963)),
2-(1-naftil)-1,3-indandiona (memoria de patente francesa número
1.085.097), 2- α -(para-etilfenacetil)-bencil $\bar{7}$ -1,3-indandiona
5 (Zh.Obshch. Khim. 35 (1), 184-85 (1965)), 2-pivaloil-1,3-indan-
diona (Ind. Eng. Chem. 34, 494-97 (1941)).

Los agentes anticoagulantes a base de cumarine prefe-
ridos son: 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno (memo-
ria de patente de los Estados Unidos número 2.723.276), 4-hidroxi
10 -2-oxo-3-(3-oxo-1-fenil-butil)-2H-cromeno (patente de los Este-
dos Unidos número 2.427.578) y su sal sódica (patente de los Es-
tados Unidos número 2.765.321), 4-hidroxi-2-oxo-3- $\bar{3}$ -oxo-1-(para-
clorofenil)-butil $\bar{7}$ -2H-cromeno, 4-hidroxi-2-oxo-3- $\bar{3}$ -oxo-1-(para-
nitrofenil)-butil $\bar{7}$ -2H-cromeno (patente de los Estados Unidos
15 número 2.648.682), 2-metoxi-5-oxo-2-metil-4-fenil-3,4-dihidro
-2H. 5H-pirano $\bar{3}$.2-c $\bar{7}$ $\bar{1}$ $\bar{7}$ benzopirano (J. Am. Chem. Soc. 66,
902-906 (1944), 4-hidroxi-2-oxo-3- $\bar{4}$ -hidroxi-2-oxo-2H-cromenil-(3)
-metil $\bar{7}$ -2H-cromeno (arquiv. inst. biol. (São Paulo) 14, 293-309
20 (1943)- 4-hidroxi-2-oxo-3-{1- $\bar{4}$ -hidroxi-2-oxo-2H-cromenil-(3) $\bar{7}$
-etil}-2H-cromeno (patente checa número 85.918), 4-hidroxi-2-
oxo-3-{2-metoxi-1- $\bar{4}$ -hidroxi-2-oxo-2H-cromenil-(3) $\bar{7}$ -etil}-2H-
cromeno (Rec. trav. chim. 72, 358-64 (1953)), 4-hidroxi-2-oxo
-3-{3-metilmercapto-1- $\bar{4}$ -hidroxi-2-oxo-2H-cromenil-(3) $\bar{7}$ -propil}
25 -2H-cromeno (proc. Intern. Conf. Thrombosis and Embolism, 1ª,
Basilea, 1954, 223-7 (publicado en 1955)), etil-bis- $\bar{4}$ -hidroxi-
2-oxo-2H-cromenil-(3) $\bar{7}$ -acetato (patente de los Estados Unidos nú-
mero 2.482.510), 3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-4-oxicumarina

(patente alemana número 1.014.551), 3- α -(2-furil)- β -acetil-
etil-4-oxicumarina (patente alemana número 947.164), β -diethyl-
aminoetilamida de ácido 4-hidroxi-cumarin-3-carboxílico (patente
francesa número 1.369.991), 4-hidroxi-3-(3,5-xilil)-cumarina (Sci.
5 Communs. Research Dept., N.V. Koninkl. Pharm. Fabrieken v/h Bro-
cades-Stheeman & Pharmacia 10, 7-78 (1960-61)), 3- β -(para-cloro-
fenil)-propil-4-hidroxicumarina (patente británica número
734.823), 3-(1-naftil)-4-hidroxicumarina (patente de los Estados
Unidos número 2.723.276), 3- β -(para-yodofenil)-3-oxobutil-4-
10 hidroxicumarina (patente belga número 626.118), 4-hidroxi-3-
 β -(para-nitrofenil)-3-oxopentil-cumarina (patente de los Esta-
dos Unidos número 2.648.682) y 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilpentil)-
-cumarina (Izv. Vysshikh Uchebn. Zavedenii, Khim i Khim Tekhnol.
5 (1), 107-111 (1962)).

15 En calidad de agentes anticoagulantes pueden encontrar
utilización también los siguientes benzhidril-cetonas y benzhidril-
-carbinoles sustituidos con 2-azacicloalcoholmetilo : 1-fenil-3-
(2-piperidil)-1-(para-tóilil)-2-propanona; 3,3-difenil-1-(pirro-
lidinil)-2-pentanona; 1,1-difenil-3- β -(hexahidro-1H-azepinil)-
20 -2-propanona; 1-(4-fluorofenil)-1-fenil-3-(2-piperidil)-2-propano-
na; 1-(4-metiltiofenil)-1-fenil-3-(5,5-dimetil-2-pirrolidinil)-2-
propanona; 1-(para-cumenil)-1-fenil-3-(4-ter.-butil-2-piperidínil)-
-2-propanona; 3,3-difenil-1- β -(hexahidro-1H-azepinil)-2-butanona
3-(2,4-diclorofenil)-3-fenil-1-(2-piperidil)-2-heptanona; 1,1-
25 difenil-3-(5-metil-2-pirrolidinil)-2-propanona; 3,3-difenil-1-
(2-piperidil)-2-butanona; α -(α -metil- α -fenilbencil)-2-piperidino-
etanol; α -(α -etil- α -fenilbencil)-2-pirrolidinoetanol; 2-(2,5-
dimetil- α -fenilbencil)-2-piperidinoetanol y α -(difenilmetil)-

-2-(hexahidro-1H-azepino)etanol y sus sales, que están descritos en la DT-OS 2.417.783, así como 4'-(fluorofenil)-2-(2-pirrolidinil)-acetofenona, 4'-fenil-2-(5,5-dimetil-2-pirrolidinil)-acetofenona, 4'-[para-(trifluorometil)-fenil]-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(para-butoxifenil)-2-(4-ter.-butil-2-piperidil)-acetofenona, 2'-fenoxi-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(para-fluorofenoxi)-2-(5,5-dimetil-2-pirrolidinil)-acetofenona, 4'-(para-clorofenoxi)-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-[meta-(trifluorometil)-fenoxi]-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(para-butoxifenoxi)-2-(2-pirrolidinil)-acetofenona, 2-(2-piperidil)-4'-(trans-para-tolilvinilen)-acetofenona, 2-(2-hexahidro-1H-azepinil)-4'-(trans-estiril)-acetofenona, 4'-(meta-metoxifenilvinilen)-2-(2-pirrolidinil)-acetofenona, 2-(2-piperidil)-4'-[para-metiltio]-fenilvinilen]-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(3-fenoxipropoxi)-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(4-fenilbutil)-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-(α,α -dimetilbencil)-2-(2-piperidil)-acetofenona, 4'-fenetil-2-(3,5-dietil-2-piperidil)-acetofenona, 4'-fenil-2-(2-pirrolidinil)-acetofenona, α -[2-(2-fenil-etoxi)-fenil]-2-piperidinoetanol, α -(para-fenoxifenil-2-pirrolidinoetanol, α -[4-(4-bromofenoxi)-fenil]-6-metil-2-piperidinoetanol, α -(para-fenetil)-fenil-2-pirrolidinoetanol, α -para-bifenil-2-hexahidro-1H-azepinoetanol, α -[3-(4-fenoxibutoxi)-fenil]-2-piperidinoetanol y α -(4-bencil)-fenil-2-piperidinoetanol y sus sales, que están descritos en la DT-OS 2.418.480.

Las siguientes sales de metales de tierras raras pueden ser utilizadas asimismo como agentes anticoagulantes: dihidroxibencenodisulfonato de dineodimio (Acta physiol. Acad. Sci. Hungar. 24, 373), 3-sulfonato-piridin-carboxilato-(4) de dineodimio y tris-(4-eminobencenosulfonato) de cerio (trivalente).

Dentro del marco del invento se prefieren de modo especial los agentes anticoagulantes que son conocidos como sustancias activas raticidas o roedoricidas usuales en el comercio y bien asequibles.

5 El segundo componente activo (b) de las nuevas composiciones de materia está caracterizado porque - administrado solo - después de una sola administración por vía oral en ayunas de una dosis inferior a 50 mg/kg, provoca lesiones hemorrágicas en el estómago y en los intestinos en una rata Sprague-Dawley
10 en ayunas.

Se prefieren componentes 2, que - administrados solos ya después de una sola administración por vía oral de una dosis inferior a 15 mg/kg provocan lesiones hemorrágicas en el estómago y en los intestinos de una rata de Sprague-Dawley en ayunas.

15 Los componentes 2, que por la cooperación con el componente 1 desarrollan intensos efectos deseables, son compuestos que - administrados solos - ya después de dosis de administración inferiores a 5 mg/kg de rata provocan lesiones hemorrágicas en el estómago y en los intestinos.

20 Para la determinación de las lesiones en el estómago y en los intestinos se puede hacer uso del método descrito por los autores K.P. Bhargava, M.B. Gupta y K.K. Tangri en European J. Pharmacol. 22 (1973), 191-195.

No obstante, una selección de los compuestos que entran en consideración como componente 2 puede efectuarse de manera más sencilla mediante una determinación de la DL₅. En este caso se determina cada vez la dosis de una sustancia después de cuya administración mueren 5% de los animales tratados $\bar{L} = DL_5$;
25

determinación de acuerdo con J. T. Litchfield y F. Wilcoxon en J. Pharmacol, exp. 96, 99 (1949)] como consecuencia de lesiones hemorrágicas masivas en el estómago y en los intestinos, es decir por perforación del tracto gastrointestinal. La comprobación y determinación de la causa de la muerte se efectúa por disección de los animales muertos.

Para la determinación de las dosis letales indicadas en la siguiente memoria descriptiva se mantienen ratas Sprague-Dawley en ayunas (machos, hembras; peso : 150 a 250 g; alimentación: pienso normal usual en el comercio y agua ad libitum en cada caso en grupos de 5 ó 4 animales en jaulas de material sintético del tipo M III (temperatura ambiente, aproximadamente 23°C). Los animales reciben los compuestos especificados (por ejemplo componente 1 o componente 2 o la nueva composición de materia) en un volumen de líquido de 5 ml/kg de rata en una sola vez por vía oral mediante una sonda de gargante en dosis variables. El componente 2 es administrado como sal sódica en solución acuosa. Se determina el número de los animales que han muerto en el espacio de 10 días después de haberse administrado la sustancia.

Las dosis letales especificadas (DL_5 , DL_{50} y DL_{100} en mg/kg son determinadas mediante regresión lineal sencilla, y los límites de confianza lo son de acuerdo con Litchfield y Wilcoxon.

En el caso de la comprobación de las lesiones en el estómago y en los intestinos o en el caso de la determinación de las dosis letales, especialmente de la DL_5 , debe utilizarse una familia de ratas cuya DL_{50} para 4-butil-1,2-difenil-3,5-pirazolidindione (= fenilbutazona) se encuentre en un valor de

600 mg/kg de rata, y cuya DL_5 para ácido 1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético (= indometacina) se encuentre en un valor de aproximadamente 7 mg/kg de rata.

5 Con estos cómodos criterios de selección para el componente 2 (determinación de las lesiones en el estómago y en los intestinos, o de la DL_5) se comprobó que especialmente compuestos aromáticos y heteroaromáticos ácidos con un peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 500 con 1 a 5 anillos y 6 a 30 átomos de carbono, y un índice pK_A de 1,5 a 5,5, especialmente de aproximadamente 2 a 5 (extrapolado * o convertido por cálculo ** a medio acuoso) constituyen representantes sobresalientes del componente 2.

Entre estos compuestos ácidos se han de resaltar:

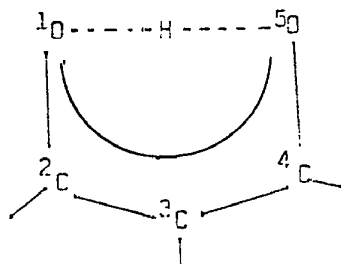
- a) Ácidos carboxílicos;
- 15 b) Enoles
- c) Compuestos NH-ácidos
- d) Sales o derivados de los compuestos a hasta c, que en el margen del pH de los jugos estomacales de animales mamíferos son desdoblados con liberación del compuesto ácido.

20 Los componentes 2 a base de ácidos carboxílicos están caracterizados porque el radical de ácido carboxílico consta de 1 a 4 átomos de carbono y está unido directamente a un anillo aromático o heteroaromático

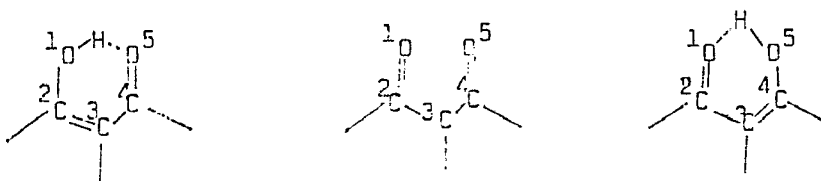
Observaciones: * $\log. pK_A$ extrapolado en una serie de diluciones a una solución con agua pura en calidad de disolvente.

** J. Am. Chem. Soc. 87, 5275 (1965)

El componente 2 a base de compuestos enólicos ácidos está caracterizado por el sistema conjugado que contiene 5 átomos



que representa las siguientes estructuras límite



5 Representantes especialmente apropiados del componente 2 están caracterizados porque los átomos de carbono 2, 3 o 4 constituyen componentes de otros sistemas conjugados.

Los componentes 2 a base de compuestos NH-ácidos están caracterizados por grupos tales como, por ejemplo, el grupo $\text{-NHSO}_2\text{CHF}_2\text{-}$ o el grupo $\text{-NHSO}_2\text{CF}_3\text{-}$. Los índices pK_A de estos compuestos se encuentran entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.

Se ha encontrado que los efectos biológicos de los componentes 1 y 2 se potencian mutuamente, es decir se influyen de modo sinérgico. El modo de la potenciación se explicará en la memoria descriptiva que se da seguidamente. Se observó que

el grado de la potenciación está pronunciado de la manera más intensa en el caso de componentes 2 a base de ácidos carboxílicos.

5 Acidos carboxílicos aromáticos y heteroaromáticos y compuestos enólicos preferidos dentro del sentido del invento son compuestos que contienen 9 a 25 átomos de carbono. El esqueleto carbonado de radicales de ácidos carboxílicos preferidos unidos a compuestos aromáticos o a compuestos heteroaromáticos, contiene 1 a 3, pero especialmente 2 átomos de carbono. De acuerdo con el invento entran en consideración sólo los ácidos carboxílicos cuyo doble enlace C=O en el radical de ácido carboxílico está separado por al menos dos enlaces simples C-C del siguiente
10 doble enlace C=C, es decir cuyos enlaces C=O no se encuentran en conjugación con un doble enlace.

15 Representantes del componente 2, preferidos dentro del sentido del invento, son ácidos arilacéticos, ácidos α -aril- α -metilacéticos, ácidos arilpropiónicos, ácido heteroarilacéticos, ácidos α -heteroaril- α -metilacéticos o ácidos heteroarilpropiónicos.

20 El radical arilo (abreviadamente: Ar) unido al radical de ácido carboxílico es preferiblemente un radical arilo (abreviadamente: Ar¹) que contiene 6 a 20 átomos de carbono. En este dato del número de los átomos de carbono no se cuentan sustituyentes situados junto al radical arilo.

25 El radical heteroarilo (abreviadamente : Het) unido al radical de ácido carboxílico es preferiblemente un radical heteroarilo (abreviadamente: Het¹) que contiene 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 15 átomos decarbono. En este

dato del número de los átomos de carbono no se cuentan sustituyentes situados junto al radical heteroarilo.

Radicales Het^1 preferidos contienen en el anillo 1 ó 2 átomos de nitrógeno, o 1 átomo de oxígeno, o 1 átomo de azufre, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de oxígeno, o 1 átomo de nitrógeno y 1 átomo de azufre.

Representantes sobresalientes del componente 2 son ácidos arilcarboxílicos o ácidos heteroarilcarboxílicos, que contienen un radical Ar^1 o Het^1 monocíclico unido al radical de ácido carboxílico. Un ejemplo de uno de dichos radicales Ar^1 es el radical fenilo. Ejemplos de uno de dichos radicales Het^1 son los radicales pirrolilo, tienilo, furilo, pirazolilo, tiazolilo, piridilo y oxazolilo. En muchos casos estos radicales (Ar^1 o Het^1) llevan otros sustituyentes, por ejemplo 1 a 3 radicales alcohilo de bajo peso molecular y/o radicales alcoxi de bajo peso molecular y/o un radical alcanilo con hasta 12 átomos de carbono y/o un radical aroilo con hasta 12 átomos de carbono y/o un grupo nitro y/o 1 a 3 átomos de halógeno, especialmente 1 a 3 átomos de flúor, cloro o bromo. La expresión "de bajo peso molecular" en unión con estos sustituyentes incluye sustituyentes cuyo esqueleto carbonado contiene 1 a 4 átomos de carbono.

Otros representantes sobresalientes son compuestos con un radical Ar^1 o Het^1 condensado, que está caracterizado porque al menos 2 anillos del radical Ar^1 o Het^1 condensado tienen en común al menos 2 átomos. Ejemplos de radicales Ar^1 condensados son los radicales naftilo, indenilo, antrilo, acenaftilo, fluorenilo, indanilo y bifenilenilo. Ejemplos de radicales Het^1 condensados son los radicales benzo b-tiofenilo, tioxantenilo,

fenoxatinilo, indolizínilo, indolilo, 2H-isoindolinilo, indazolilo, carbezolilo, fenotiazínilo y benzoxazolilo. En muchos casos, estos radicales Ar^1 o Het^1 condensados llevan otros sustituyentes, por ejemplo 1 a 3 radicales alcohilo de bajo peso molecular y/o radicales alcoxi de bajo peso molecular y/o un radical alcanóilo con hasta 12 átomos de carbono y/o 1 a 3 átomos de halógeno, especialmente 1 a 3 átomos de flúor, cloro o bromo y/o un radical aroilo con hasta 12 átomos de carbono y/o un grupo nitro.

10 Junto al radical Ar^1 o Het^1 unido al radical de ácido carboxílico, algunos representantes de éste contienen otros anillos isocíclicos o heterocíclicos saturados o insaturados. Ejemplos de radicales isocíclicos saturados son los radicales ciclohexilo, ciclopentilo, cicloheptilo y ciclopropilo. Ejemplos de radicales isocíclicos insaturados son los radicales fenilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y naftilo. Ejemplos de radicales heterocíclicos saturados son los radicales piperidilo y pirrolidinilo. Ejemplos de radicales heterocíclicos insaturados son los radicales pirrolinilo, pirrolilo, tienilo, furilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, benzotiazolilo y benzoxazolilo.

20 Por lo tanto, otros representantes sobresalientes del componente 2 son ácidos arilcarboxílicos o heteroarilcarboxílicos, cuyo radical Ar^1 o Het^1 unido al radical de ácido carboxílico está unido con uno o varios (hasta 4) anillos directamente mediante enlaces simples a un sistema de anillo "ring assembly" de acuerdo con la regla IUPAC A-51). Tal "ring assembly" (sistema de anillo) contiene 4 a 26 átomos de carbono, contándose en ellos los átomos de carbono de los sustituyentes. Estos "ring

assemblies" (sistemas de anillo) son designados en lo que sigue por R_a . El radical R_a es designado como carbocíclico o heterocíclico aromático cuando contiene un radical Ar^1 , es decir cuando el radical de ácido carboxílico está unido con el radical aromático. El radical R_a es designado como heteroaromático cuando -
5 tiene un radical Het^1 , es decir cuando el radical de ácido carboxílico está unido con el radical heteroaromático. Ejemplos de radicales R_a aromáticos no sustituidos son los radicales 4-ciclohexilfenilo, 4-bifenililo, 3-bifenililo, 5-ciclohexil-1-indenilo,
10 4-(1-ciclohexen-1-il)-fenilo, 4-(3-pirrolin-1-il)-fenilo, 4-(1-piperidil)-fenilo, 4-(2-tienil)-fenilo y 5-fenil-1-naftilo.

Ejemplos de radicales R_a heteroaromáticos son los radicales 1,3,5-trifenil-4-pirazolilo, 1-fenil-3,5-di(2-tienil)-4-pirazolilo, 2,4,5-trifenil-3-tienilo, 1,3,4-trifenil-5-pirazolilo,
15 2,4-difenil-5-tiazolilo, 2-fenil-4-(2-tienil)-5-tiazolilo y 3-ciclohexil-1,5-difenil-4-pirazolilo.

En muchos casos los radicales R_a llevan 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1 a 3 radicales alcoholo y/o alcoxi de bajo peso molecular y/o 1 a 3 átomos de halógeno, especialmente 1 a
20 3 átomos de flúor, cloro o bromo y/o un radical alcanilo con hasta 12 átomos de carbono y/o un radical aroilo con hasta 12 átomos de carbono, y/o un grupo nitro.

Ejemplos de radicales R_a sustituidos son los radicales 1,3-difenil-5-(para-metoxifenil)-4-pirazolilo, 3,5-difenil-1-(para-metoxifenil)-4-pirazolilo y 3-(para-clorofenil)1,5-difenil-4-pirazolilo.
25

Ejemplos de componentes 2, que en las nuevas composiciones de materia poseen el factor de potenciación más intenso, son:

- ácido 1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético y sus sales;
- ácido 3-cloro-4-ciclohexil- α -metil-fenilacético, preferiblemente su isómero d (+), y sus sales;
- 5 ácido 1,3,5-trifenil-4-pirazolil-acético y sus sales;
- ácido 1,3,4-trifenil-5-pirazolil-acético y sus sales;
- ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético y sus sales;
- ácido 1-para-clorofenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético;
- ácido 1,5-difenil-3-(para-clorofenil)-4-pirazolil-acético y sus sales;
- 10 sales;
- ácido 3-ciclohexil-1,5-difenil-4-pirazolil-acético y sus sales;
- ácido 1,3-difenil-5-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético y sus sales;
- ácido 3,5-difenil-1-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético y sus sales;
- 15 sales;
- ácido 6-cloro-5-ciclohexilindan-1-carboxílico, preferiblemente su isómero (1S)-(+) y sus sales;
- ácido β -(3-cloro-4-ciclohexilfenil)- β -metil-propiónico y sus sales;
- 20 sales;
- ácido 4-(2-cloro-4'-flúor-bifenilil)- α -metil-acético y sus sales;
- ácido 4-(2-cloro-2', 4'-diflúor-bifenilil)- α -metil-acético y sus sales;
- sales;
- ácido 4-(2,2', 4'-triflúor-bifenilil)- α -metil-acético y sus sales;
- ácido α - $\overline{4}$ -(1-oxo-2-isoindolinil)-fenil $\overline{7}$ -propiónico y sus sales;
- 25 ácido d(+)- α -(5-fenil-1-naftil)-propiónico y sus sales;
- ácido α -(2-fluorofenil)-propiónico y sus sales;
- ácido $\overline{1}$ -(para-cloro-benciliden)-2-metil-5-metoxi-indenil $\overline{7}$ -3-acético;
- ácido orto-(2,6-dicloro-anilino)-fenil-acético y sus sales;

ácido 2-(5H-1] benzopirano/2,3-b]piridin-7-il)-propiónico y sus sales.

ácido 5-(para-cloro-benzoil)-1,4, α -trimetilpirrol-2-acético;

ácido 5-(para-fluorobenzoil)-1,4-dimetilpirrol-2-acético.

5 Los siguientes compuestos enólicos ácidos han de mencionarse especialmente en calidad de componente 2:

N-(2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1,-dióxido;

10 N-(4-metil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido;

N-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido;

N-(2-benzotiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido -1,1-dióxido;

15 N-(2-piridil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido;

N-(6-metil-2-piridil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido;

20 Las carboxemidas seguidamente mencionadas pueden ser formuladas también en la correspondiente forma ceto, según la página 10.

N-(2-tiazolil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido;

25 N-(4-bromofenil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido;

N-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido;

N-(2-metil-4-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido;

1-metil-2',4'-difluoroxindol-3-carboxanilida.

Todos los representantes del componente 2 enumerados pueden ser preparados de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía (véanse, entre otras, patente de los Estados Unidos 3.161.654; memoria de publicación holandesa 6608311, memoria de publicación alemana 2.123.705; memoria de publicación holandesa 7016787, memoria de patente belga 796.465, patente griega número 41.535, J. med. chem., 15, 1297-1306 (1972), Angew. Chem. 84, 512-526 (1972), memoria de patente 7201706, memoria de patente belga 704.182, J. med. Chem. 16, 490-493 (1973), memoria de publicación alemana (DT-OS) número 2.143.600, memoria de patente belga 633.314, J. med. chem. 16, 172-174 (1973), J. med. chem. 16, 493-496 (1973), J. med. chem. 14, 973-977 (1971), Compt. Rend. Ser. D, 273, 911 (1971), J. med. Chem. 16, 131-134 (1973), memoria de patente belga 802.258, memoria de publicación holandesa 6604752.

15 Propiedades biológicas

Las nuevas composiciones de materia poseen sobresalientes propiedades biológicas. Ya la administración por vía oral en una sola vez de pequeñas dosis de las nuevas combinaciones de sustancias provoca en las membranas mucosas del tracto gastrointestinal de animales mamíferos úlceras hemorrágicas y perforaciones que conducen a la muerte de los animales por hemorragia interna. Por consiguiente, las nuevas composiciones de materia son utilizables como agentes para combatir y reprimir animales roedores perjudiciales, es decir especialmente en cantidad de roedoricidas.

Las nuevas composiciones de materia muestran no sólo una elevada actividad contra ratas domesticadas (rata Sprague-Dawley) sino también contra ratas silvestres (por ejemplo Rattus

rattus, Rattus norvegicus, Rattus alexandrinus), y además contra Mus musculus, Bendicota bengalensis, Geomys spp., Thomamys spp. y Citellus spp. y otros roedores.

La nueva combinación de sustancias activas puede ser
5 administrada como roedoricida aplicable en una sola vez o en varias veces.

Investigaciones con ratas domesticadas y con ratas silvestres indicaron que los efectos mortales de los dos componentes 1 y 2 descritos se potencian mutuamente, es decir, influyen sinérgicamente uno sobre otro. Las lesiones hemorrágicas en
10 el estómago y en los intestinos provocadas por el componente 2 dan lugar a que el componente inhibidor de la coagulación sanguínea ya provoque después de una sola toma del roedoricida, con seguridad, la muerte de animales roedores, especialmente de ratas y ratones, por hemorragia en el tracto gastrointestinal.
15

Los nuevos roedoricidas, en comparación con muchos roedoricidas activos de modo agudo, por ejemplo derivados de tiourea, ésteres de ácido fosfórico, o compuestos orgánicos o inorgánicos de metales pesados, tienen la ventaja de que son
20 relativamente poco tóxicos para los hombres y los animales domésticos y que la intoxicación, que se inicia más lentamente, puede ser limitada por administraciones de vitamina K.

Además de ello, la utilización de los nuevos roedoricidas toma en consideración la pronunciada capacidad de memoria
25 y el elevado coeficiente de inteligencia de las ratas. En el caso de venenos con efecto rápido, las ratas son capaces de asociar el efecto tóxico de los mismos con el tipo y la localización del cebo, y de avisar a sus congéneres. Por lo tanto,

las acciones de destrucción de ratas con tales agentes consti-
tuyen con frecuencia fracasos totales.

Los roedoricidas a base de agentes anticoagulantes
que hasta ahora se han utilizado, tienen ciertamente la ventaja
5 de que las hemorragias que aparecen después de una toma repetida
de los agentes anticoagulantes comienzan sólo después de algunos
días y no pueden ser identificadas por las ratas con el efecto
del veneno y los congéneres no pueden ser alarmados por cadáve-
res situados en la proximidad del alimento, pero tienen una
10 ve desventaja. El veneno actúa la mayor parte de las veces de
modo mortal sólo cuando es ingerido varias veces por la rata
(efecto acumulativo). Esto debilita considerablemente, según se
ha podido comprobar en la experiencia, el éxito de dichas accio-
nes de erradicación de ratas, a pesar de todas las ventajas que
15 ofrecen los agentes anticoagulantes.

El nuevo roedoricida, en comparación con la utiliza-
ción de un roedoricida conocido, que sólo contiene agentes anti-
coagulantes como sustancia activa, tiene la ventaja de que ya
una sola ingestión del veneno por parte de la rata ya es mortal,
20 pero el efecto mortal aparece sólo algunos días después de la
ingestión. Por consiguiente, los animales no son capaces de re-
conocer ninguna relación entre el veneno y el efecto. Por lo
tanto, la nueva combinación de sustancias activas cumple todas
las condiciones previas establecidas para un raticida seguro.

Además de ello, puede excluirse el peligro de un en-
venenamiento de hombres o animales domésticos mediante la nueva
combinación de sustancias activas, por el hecho de que se provee
por ejemplo al núcleo de un nódulo que contiene la combinación

de sustancias activas, con una envolvente insoluble en los jugos estomacales pero soluble en los jugos intestinales, que a su vez está provista con una capa que contiene un agente vomitivo. La capa más superior es insoluble en la saliva, insípida, pero soluble en los jugos estomacales. Si se efectúa la ingestión por parte de animales domésticos o por hombres, la capa más superior del nódulo es disuelta en el jugo estomacal y se descubre la capa que contiene el agente vomitivo. Después de ello, los animales domésticos o los hombres vomitan los nódulos, mientras que las ratas o los ratones no son capaces de hacer lo mismo.

Objeto del invento es también un nuevo agente roedoricida que contiene la nueva composición de materia, la utilización de la nueva composición de materia o de los dos componentes contenidos en ella para combatir y reprimir animales roedores indeseables, especialmente ratas y ratones campestres.

La nueva composición de materia puede ser presentada en el comercio en forma de concentrado, que es diluido en el uso con cualesquiera sustancias auxiliares. Los efectos mortales de la nueva combinación de materia ya aparecen, no obstante, cuando una sustancia cualquiera apropiada para la ingestión por vía oral, contiene 10^{-3} hasta 10^{-2} % en peso de componentes 1 y 2, es decir cuando 1 g de la sustancia prevista para la ingestión por vía oral contiene 0,01 a 0,1 mg de la nueva combinación de sustancias. En el caso de concentraciones hasta de 10^{-2} % en peso, no obstante, muchas de las nuevas combinaciones de sustancias actúan sólo después de una ingestión repetida por el animal roedor. Se logra un efecto letal agudo, es decir un grado de

mortalidad de 5 hasta 100% (=DL₅ hasta DL₁₀₀) en el caso de una sola toma, si 1 g de la sustancia prevista para la ingestión por vía oral (por ejemplo un cebo) contiene la nueva composición de materia en una cantidad que corresponde por lo menos a

$$\frac{DL_5}{10} \quad \text{hasta} \quad \frac{DL_{100}}{2} \quad \sqrt{\text{mg}}$$

5 Un efecto letal seguro (=DL₁₀₀) después de una sola ingestión se logra cuando 1 g de la sustancia prevista para la ingestión por vía oral contiene la nueva composición de materia en una cantidad que corresponde por lo menos a

$$\frac{DL_{100}}{10} \quad \text{hasta} \quad \frac{DL_{100}}{2} \quad \sqrt{\text{mg}}$$

10 Por consiguiente, se toma en cuenta el hecho de que la concentración de sustancias activas en el cebo puede ser orientada en caso necesario a animales de diferentes pesos y edades, partiéndose del hecho de que ratas con un peso corporal superior a 500 g se presentan raramente en un sentido relativo.

15 Si la nueva composición de materia se presenta por lo tanto ya en la forma terminada y dispuesta para su utilización, por ejemplo en forma de cebo, dependiendo de la forma de administración, el contenido total de componentes 1 y 2 de esta forma es en general de 10⁻³ hasta 5; preferiblemente de desde aproximadamente 10⁻² hasta 1% en peso. Las porciones de los componentes 1 y 2 individuales se calculan a partir de los datos que se han dado al comienzo. Especialmente en el caso de roedoricidas especialmente activos, ambos componentes se presentan convenientemente en porciones ponderales aproximadamente iguales.

20

En las nuevas composiciones de materia el componente 1 y el componente 2 pueden presentarse uno junto a otro en forma de una mezcla más o menos homogénea, de una composición, en forma de una solución o suspensión o de una emulsión, o también como componentes individuales.

Composiciones de materia roedoricidas preferidas se deducen de la siguiente Tabla 1.

Table 1

Roedoricidas preferidos

Número	Componente 1	Número	Componente 2
1.1	4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno	2.1	Acido 1,5-difenil-3-(para-clorofenil)-4-pirazolil-acético y sus sales
1.2	4-hidroxi-2-oxo-3-(3-oxo-1-fenil-butil)-2H-cromeno		
1.3	2-difenilacetil-1,3-indandiona		
1.4	2-pivaloil-1,3-indandiona		
1.5	2-(4-clorofenil)-1,3-indandiona		
1.6	4-hidroxi-2-oxo-3-(3-oxo-1-(4-nitrofenil)-butil)-2H-cromeno		
1.7	3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-neftil)-4-hidroxi-cumarina		
	1.1. hasta 1.7	2.2	Acido 1,3,4-trifenil-5-pirazolil-acético y sus sales
	1.1. hasta 1.7	2.3	Acido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético y sus sales
	1.1 hasta 1.7	2.4	Acido 1,3,5-trifenil-4-pirazolil-acético y sus sales
	1.1 hasta 1.7	2.5	Acido 1-para-clorofenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético y sus sales
	1.1 hasta 1.7	2.6	Acido 1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético y sus sales
	1.1 hasta 1.7	2.7	Acido 3-ciclohexil-1,5-difenil-4-pirazolil-acético y sus sales

Tabla 1

Reodorizantes preferidos

Número	Componente 1	Número	Componente 2
1.1 hasta 1.7		2.8	Acido 1,3-difenil-5-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético y sus sales
1.1 hasta 1.7		2.9	Acido 3,5-difenil-1-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético y sus sales
1.1 hasta 1.7		2.10	N-(2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1-dióxido y sus derivados
1.1, 1.2 y 1.7		2.11	Acido 6-cloro-5-ciclohexilindan-1-carboxílico/isómero (1S)-(+) y sus sales
1.1, 1.2 y 1.7		2.12	Acido 3-cloro-4-ciclohexil- α -metil-fenil-acético /isómero d(+) y sus sales
1.1 hasta 1.7		2.13	Acido β -(3-cloro-4-ciclohexilfenil)- β -metil-propiónico y sus sales

Se prefieren administraciones del nuevo roedoricida en las que los dos componentes están reunidos en una dosis mortal, que puede ser esparcida directamente, mezclada con sustancias auxiliares o transformada en un cebo. No obstante, puede
5 procederse también aplicando o espolvoreando ambos componentes sobre alimentos o sobre un cebo, por ejemplo de una forma en que ambos componentes son esparcidos como un polvo sobre el alimento o sobre un cebo o de una forma en que se impregnan alimentos o cebos con soluciones, suspensiones o emulsiones de los
10 dos componentes.

Otra variante consiste en llevar a cabo una administración cronológicamente escalonada de ambos componentes a los animales en cualquier orden de sucesión; así, por ejemplo, primero la administración del componente que provoca lesiones intestinales y luego administración del agente anticoagulante, o a la
15 inversa. No obstante, esta forma de administración tiene la desventaja de que hace necesaria una ingestión del raticida en varias veces por parte del animal.

Objeto del invento es además un procedimiento para
20 combatir animales roedores perjudiciales, esencialmente ratas y ratones campestres, que está caracterizado porque a los animales roedores se les administra una dosis mortal de una combinación de una sustancia activa que provoca lesiones intestinales y de una sustancia activa que inhibe la coagulación de la sangre. La dosis mortal o letal (DL_{100} después de una sola administración por vía oral) de las nuevas composiciones de materia se
25 encuentra en muchos casos, referido a una rata Sprague-Dawley, entre aproximadamente 4 y 25 mg/kg, y en el caso de una rata

silvestre (*Rattus norvegicus* y *Rattus rattus*) se encuentra entre aproximadamente 5 y 50 mg/kg.

Representantes especialmente eficaces de la nueva composición de materia tienen una dosis mortal o letal (DL_{100} después de una sola administración por vía oral) entre aproximadamente 4 y 10 mg/kg en el caso de la rata Sprague-Dawley y entre aproximadamente 5 y 20 mg/kg en el caso de la rata silvestre, y por lo tanto son desde aproximadamente 2 hasta más de 25 veces más eficaces que los agentes anticoagulantes usuales en el comercio (referido a una rata Sprague-Dawley y a una rata silvestre).

Otras sustancias activas que pueden estar contenidas en las nuevas composiciones de materia, aparte de los componentes 1 y 2, son, por ejemplo, aditivos que inhiben la síntesis bacteriana de vitamina K en los intestinos, especialmente sulfonamidas tales como, por ejemplo, 3,4-dimetil-5-sulfanilamidoisoxazol, N^1 -(2-quinoxalinil)-sulfanilamida o 2-sulfanilamido-4-metil-pirimidina, antibióticos y sustancias activas antibacterianas, tales como, por ejemplo, 5-hidroxi-tetraciclina, penicilina-G, terramicina, cloramfenicol u otros agentes antagonistas de vitamina K tales como, por ejemplo, 2-metoxi-1,4-naftoquinona, 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona o dihidroxi-fenazino- N,N' -dióxido. Estas sustancias activas pueden presentarse en las nuevas composiciones de materia en porciones ponderales de desde 10^{-4} % en peso hasta aproximadamente las mismas proporciones ponderales que el componente 1 y el componente 2.

Las nuevas composiciones de materia pueden contener, no obstante, como otras sustancias activas, también compuestos

con actividad de vitamina D, por ejemplo ergocalciferol, colecalciferol o compuestos tales como los que se describen en la memoria de publicación holandesa número 73 03 068. Estas sustancias activas pueden presentarse en las nuevas composiciones de materia hasta en las mismas porciones ponderales que el agente anticoagulante.

Las sustancias auxiliares utilizadas para la producción de cebos y concentrados pueden ser, por ejemplo, piensos naturales y artificiales, productos alimenticios, laxantes, colorantes, vehículos inertes o sustancias auxiliares formadoras de película. Los piensos son, por ejemplo, aceite de maíz, cereales, grasa, pescado, carne, pan, arroz, semillas, diferentes clases de harinas, por ejemplo harina de maíz, de almidón, de avena o de pescado, chocolate, polvo de cacao, azúcar o mantequilla. Los laxantes son, por ejemplo, glutamato de sodio, miel, leche y agua y mezclas de estas sustancias. La naturaleza del colorante utilizado no es crítica, pero tienen la preferencia los colorantes azules, ya que actúan de manera especialmente atrayente para las ratas. Las sustancias de vehículo inertes son, por ejemplo, aceites minerales, serrín, talco, bentonita, piedra caliza pulverizada, óxido de aluminio u óxido de magnesio. Las sustancias auxiliares formadoras de película son, por ejemplo, polímeros que forman revestimientos de película insolubles en la saliva o insolubles en los jugos estomacales. Si las nuevas composiciones de materia son transformadas en nódulos, granulados o en material granular, se utilizan las sustancias auxiliares de nodulización o de granulación usuales.

Los componentes 1 y 2 pueden ser utilizados para la

preparación de las nuevas composiciones de materia en forma de cualesquiera sales. Ejemplos de ellas son sales con amoníaco o con cualesquiera bases inorgánicas, que se derivan de metales alcalinos, metales alcalino-térreos, metales térreos o metales pesados. Como agentes formadores de sales son apropiadas, no obstante, también cualesquiera bases orgánicas, por ejemplo aminas alifáticas o aromáticas.

Ejemplo 1.

El ejemplo muestra el modo en que se lleva a cabo la selección de compuestos ácidos, que son apropiados como componentes 2 para las nuevas composiciones de materia.

En ratas Sprague-Dawley, de acuerdo con la metodología de ensayo indicada en la descripción que antecede, se determinan los valores de DL₅ para las siguientes sustancias.

- 15 A) Acido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético
- B) Acido 1,5-difenil-3-(para-clorofenil)-4-pirazolil-acético
- C) Acido 1,3,5-trifenil-4-pirazolil-acético
- D) Acido 1-para-clorofenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético
- E) Acido 1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético
- 20 F) Acido 3-ciclohexil-1,5-difenil-4-pirazolil-acético
- G) Acido 1,3-difenil-5-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético
- H) Acido 3,5-difenil-1-(para-metoxifenil)-4-pirazolil-acético
- I) Acido salicílico
- K) Acido acetilsalicílico
- 25 L) N-(2-tiazolil)-4-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-3-carboxamido-1,1-dióxido
- M) 1-orto-clorofenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolacético
- N) Acido 3-cloro-4-ciclohexil- α -metil-fenilacético

- O) Acido 1-fenil-3,5-di-(2-furil)-pirazol-4-acético
P) 1-metil-2',4'-difluoroxindol-3-carboxanilida
Q) N-(4-bromofenil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido
5 R) N-(4-nitrofenil)-3-hidroxi-2-metil-2H-1,2-benzotiazin-4-carboxamido-1,1-dióxido.

Además de ello, por disección de los animales muertos, se comprueba la causa de la muerte. En el caso de los compuestos A hasta H y L hasta R se podían comprobar en los animales muertos, después de una sola dosis por vía oral en el margen hasta 10 de 50 mg/kg de rata, lesiones hemorrágicas masivas en el estómago y en los intestinos. Los valores de DL₅ se encontraban, en el caso de este grupo de compuestos, por debajo de 50 mg/kg de rata.

15 Para los compuestos A, B, C y D se miden valores de DL₅ hasta de aproximadamente 5 mg/kg de rata, y para los compuestos E, F, G, H, M y N se miden valores hasta de aproximadamente 15 mg/kg de rata y para el compuesto L, O, P, Q y R se mide un valor de DL₅ inferior a 50 mg/kg de rata. Los valores de DL₅ 20 para los compuestos I y K se encuentran muy por encima de 100 mg/kg de rata. Por lo tanto, los compuestos I y K son inapropiados como componentes 2 de las nuevas composiciones de materia, lo cual se demostró por determinación de la actividad roedoricida de combinaciones de I y de K con agentes anticoagulantes. 25 En estos casos, con el fin de comprobar efectos roedoricidas - potenciados en algún modo, deben utilizarse porciones tan elevadas de ácido salicílico o de ácido acetilsalicílico que queda excluida expresamente la formación de un roedoricida practicable a base de estos compuestos.

Para la investigación de la actividad roedoricida de las nuevas composiciones de materia se determinan los valores de DL_{100} de las combinaciones de los compuestos A hasta H y L hasta R, en cada caso con 2 mg/kg de rata de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno de acuerdo con la metodología de ensayo que se indica en la memoria descriptiva que antecede. En este caso los compuestos A hasta H así como L hasta O y Q son administrados en forma de sales sódicas en solución acuosa en un volumen de líquido de 5 mg/kg de rata y el 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno es administrado en estado suspendido en tilosa ^(R) al 1% (=carboximetilcelulosa) en un volumen de líquido de 5 ml/kg de rata. Los compuestos P y R son empleados en forma de suspensiones acuosas en tilosa ^(R). Se determina el número de los animales muertos dentro del espacio de 10 días después de haberse efectuado la administración de sustancia. La siguiente Tabla 2 muestra los resultados de ensayo.

Tabla 2

Aumento del efecto roedoricida de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilbronil)-2H-cromeno (2 mg/kg) por ediciones de componente 2, después de administración por vía oral en una sola vez a una rata Sprague-Dawley.

Componente 2	Dosis mg/kg	Número de los animales	% de animales muertos	DL ₁₀₀ (interpolado)		
A	0,01	40	13	~ 2,0		
	0,05	20	25			
	0,1	30	27			
	0,5	60	30			
	1,0	60	55			
	1,5	44	95			
B	2,0	44	98	1,5		
	0,05	40	8			
	0,1	20	15			
	0,2	40	28			
	0,5	50	40			
	1,0	70	81			
	1,5	40	95			
	2,0	20	100			
	C	0,5	30		7	3,0
		1,0	30		27	
2,0		30	87			
3,0		20	100			
5,0		10	100			

Tabla 2

Aumento del efecto roedoricida de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno (2 mc/kg) por adiciones de componente 2, después de administración por vía oral en una sola vez a una rate Sprague-Dawley.

Componente 2	Dosis mg/kg	Número de los animales	% de animales muertos	DL ₁₀₀ (interpolado)
D	0,1	10	0	5,0
	0,2	20	10	
	0,5	20	45	
	2,0	20	70	
	5,0	10	100	
E	1	30	3	7,5
	2	50	22	
	5	40	52	
	7,5	40	100	
F	0,5	10	0	7,5
	1,0	20	15	
	2,0	30	13	
	3,5	10	60	
	5,0	20	95	
	7,5	10	100	
	10,0	30	100	
G	2,0	30	3	10,0
	5,0	20	25	
	7,5	10	70	
	10,0	30	97	
H	2,0	10	20	10,0
	5,0	20	40	
	10,0	10	100	

Tabla 2

Aumento del efecto roedoricida de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno (2 mg/ka) por adiciones de componente 2, después de administración por vía oral en una sola vez a una raza Sorague-Dawley.

Componente 2	Dosis mg/kg	Número de los animales	% de animales muertos	DL ₁₀₀ (interpolado)
L	2,0	20	35	≤ 20
	5,0	20	60	
	20,0	20	100	
M	2	10	10	~ 10 - 50
	5	20	25	
	10	10	80	
N	1	20	5	~ 5 - 10
	2	30	63	
	5	20	95	
	10	10	100	
O	5	30	7	~ 50
	10	30	17	
	20	20	35	
	50	20	100	
Q	5	10	10	~ 50
	10	10	40	
	20	20	30	
	50	10	100	

1
3
1

La Tabla 2 muestra que el componente 2 potencia inequívocamente el efecto del componente 1. La DL_{100} del 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno se encuentra en 17 mg/kg en el caso de la rata Sprague-Dawley.

Ejemplo 2.

La Tabla 3 muestra la dosis letal media (DL_{50}) de algunos agentes anticoagulantes por sí solos y en combinación con ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-4-acético (componente 2) después de una sola administración por vía oral a una rata Sprague-Dawley.

Tabla 3

Componente 1	7L50 mg/kg por vía oral ¹	
	Solo	En combinación con componente 2 1 mg/kg
4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno	3,0	1,7
4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-cromen-2-ona	7,0	4
2-difenilacetil-1,3-indandiona	3,5	0,5
2-pivaloil-1,3-indandiona	>>5	-
3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-neftil)-4-oxicumarina	4	-
2-fenil-indandione-(1,3)	>>100	-
4-hidroxi-2-oxo-3-(3-oxo-1-(4-nitrofenil)-butil)-2H-cromeno	>100	-
		0,55
		0,4
		0,3
		>>1
		~ 0,5
		~50
		1,3

Observación 1. Volumen de inyección : 5 ml/kg, duración de observación : 10 días

Ejemplo 3.

Utilizando la metodología de ensayo del Ejemplo 1 con ratas silvestres machos y hembras que no están en ayunas (*Rattus norvegicus* y *Rattus rattus*), con un peso de aproximadamente 150 a 350 gramos, se comprobó que las siguientes combinaciones de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno (componente 1) con ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético (componente 2) conducen ya a la muerte después de un tiempo de observación de 10 días tras de una sola administración por vía oral en el 100% de los animales investigados (DL₁₀₀):

Componente 1 (mg/kg de rata)	Combinado con	Componente 2 (mg/kg de rata)
45		0
4		1,5
3		2
2		3
0		7

De esto puede observarse que el componente 2 por sí solo ya posee una elevada actividad roedoricida. No obstante, de esto se pone de manifiesto también que los efectos de los dos componentes de la nueva composición de materia se potencian mutuamente en elevado grado, es decir influyen entre sí sinérgicamente.

Ejemplo 4.

0,05 partes en peso de ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético y 0,05 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-

-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas entre sí, molidas finamente y suspendidas en 4,9 partes en peso de sebo de carnero fundido. Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 95 partes en peso de copos de avena. Para ello se utiliza como útil mezclador un cortador cizallador rápido. Esta mezcla es un roedoricida altamente eficaz y dispuesto para el uso.

En lugar de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno se transforman en un roedoricida dispuesto para el uso y eficaz, en iguales proporciones cuantitativas, 4-hidroxi-2-oxo-3-(3-oxo-1-fenil-butil)-2H-cromeno, 2-difenilacetil-indandiona-(1,3) o 3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-naftil)-4-oxicumerina.

Ejemplo 5.

0,5 partes en peso de ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético y 0,5 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas, molidas finamente y suspendidas en 4,0 partes en peso de una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos vegetales saturados con C_8 , C_{10} y C_{12} (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor KG., Aulendorf in Würtemberg, 1971, página 382, columna 2, 4ª referencia). Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 95 partes en peso de harina de maíz. Como útil mezclador se utilizan máquinas mezcladoras o amasadoras. La mezcla obtenida constituye un concentrado de un roedoricida y es añadido a piensos en la proporción ponderal de 1:5 hasta 1:10.

En lugar de ácido 1-fenil-3,5-di-(2-tienil)-4-pirazolil-acético se emplea ácido 1,5-difenil-3-(para-clorofenil)-4-pirazolil-acético en iguales partes ponderales y se le trans-

forma con 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno en un concentrado roedoricida extremadamente eficaz.

Ejemplo 6.

0,05 partes en peso de ácido 1-(para-clorobenzoil)-5-
5 metoxi-2-metil-indol-3-acético y 0,05 partes en peso de 4-hidroxi
-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son suspendidas en 4,9 partes en peso de aceite de parafina. Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 5 partes en peso de azúcar de caña y 90 partes en peso de copos de avena. La mezcla constituye un roedoricida eficaz y dispuesto para el uso.

Ejemplo 7.

0,5 partes en peso de ácido 1-(para-clorobenzoil)-5-
metoxi-2-metil-indol-3-acético y 0,5 partes en peso de 4-hidroxi
-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas homogéneamente
15 con una parte en peso de glutamato de sodio y 93 partes en peso de harina de maíz y son humedecidas bien con una solución de 5 partes en peso de goma arábica en 20 partes en peso de agua.

Una parte de la mezcla en polvo húmeda es comprimida a través de un tamiz granulador con una anchura libre de 1,8 mm y el granulado húmedo es secado a 40°C en la estufa de secado en hogar o según el procedimiento de lecho fluidificado. El granulado obtenido constituye un roedoricida especialmente eficaz.

La parte restante de la mezcla en polvo húmeda es transformada según el procedimiento de Marumerizer en nódulos
25 con un diámetro de 1,2 a 1,6 mm, que constituyen un roedoricida dispuesto para el uso, que es ingerido fácilmente por las ratas.

Ejemplo 8.

0,05 partes en peso de ácido 1,5-difenil-3-para-

-clorofenil-4-pirazolil-acético y 0,05 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas entre sí, molidas finamente y suspendidas en 4,9 partes en peso de sebo de carnero fundido. Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 95 partes en peso de copos de avena. Para ello se utiliza como útil mezclador un cortador cizallador rápido. Esta mezcla es un raticida altamente eficaz y dispuesto para el uso. En lugar de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno se transforman en un raticida eficaz dispuesto para el uso, en iguales proporciones cuantitativas, 4-hidroxi-2-oxo-3-(3-oxo-1-fenil-butil)-2H-cromeno, 2-difenilacetil-indandiona-(1,3) o 3-(1,2,3,4-tetrahidro-1-neftil)-4-oxicumarina.

Ejemplo 9.

0,4 partes en peso de ácido 1,5-difenil-3-para-clorofenil-4-pirazolil-acético y 0,6 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas, molidas finamente y suspendidas en 4,0 partes en peso de una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos vegetales saturados con C₈, C₁₀ y C₁₂ (véase H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor KG., Aulendorf in Württemberg, 1971, página 382, columna 2, 4ª referencia). Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 95 partes en peso de harina de maíz. Como útil mezclador se utilizan máquinas mezcladoras o amasadoras. La mezcla obtenida constituye un concentrado de un roedoricida y es añadida a piensos en la proporción ponderal de 1:5 hasta 1:10.

En lugar de ácido 1,5-difenil-3-(para-clorofenil)-4-pirazolil-acético se emplea, en iguales partes ponderales, ácido

1-orto-clorofenil-3,5-di-(2-tienil)-pirazolacético y se transforma con 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno en un concentrado roedoricida extremadamente eficaz.

Ejemplo 10.

5 0,07 partes en peso de ácido 1-(para-clorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-indol-3-acético y 0,03 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son suspendidas en 4,9 partes en peso de aceite de parafina. Esta suspensión es mezclada homogéneamente con 5 partes en peso de azúcar de caña y 90 partes en peso de copos de avena. La mezcla constituye un roedoricida eficaz y dispuesto para el uso.

Ejemplo 11.

15 0,6 partes en peso de ácido 1,5-difenil-3-para-clorofenil-4-pirazolil-acético y 0,4 partes en peso de 4-hidroxi-2-oxo-3-(1-fenilpropil)-2H-cromeno son mezcladas homogéneamente con una parte en peso de glutamato de sodio y 93 partes en peso de harina de maíz y son humedecidas bien con una solución de 5 partes en peso de goma arábiga en 20 partes en peso de agua.

20 Una porción de la mezcla en polvo húmeda es comprimida a través de un tamiz granulador con 1,8 mm de anchura libre y el granulado libre es secado a 40°C en la estufa de secado en hogar o según el procedimiento de lecho fluidificado. El granulado obtenido constituye un roedoricida especialmente eficaz.

25 La porción restante de la mezcla en polvo húmeda es transformada según el procedimiento de Marumerizer en nódulos con un diámetro de 1,2 a 1,6 mm, que constituyen un roedoricida dispuesto para el uso que es ingerido fácilmente por las ratas.

N O T A

Se reivindica como nuevo y de propia invención.

5 1.-Procedimiento para la preparación de composicio-
nes antirroedores, caracterizado porque un componente 1 que -
inhibe la coagulación de la sangre de animales mamíferos, es-
pecialmente roedores, a base de la 1,3-indendiona, de la cuma
rina o de una benzhidrilcetona o un benzhidrilcarbinol susti-
tuída o sustituido con 2-azacicloalcoholmetilo o de una compo
sición de estos, se combina con un componente 2 que provoca -
10 lesiones hemorrágicas en el estómago y en los intestinos de
dichos mamíferos y que está formado por un compuesto aromáti-
co o heteroaromático ácido, con un peso molecular de aproxima
damente 200 hasta aproximadamente 500, con uno hasta cinco -
anillos y 5 hasta 30 átomos de carbono y un índice pK_A de 1,5
15 a 5,5, preferiblemente de 2 a 5, o una sal o un derivado de -
éstos compuestos ácidos o mezclas de ámbos, que se desdoblan
con liberación de compuestos ácidos en la zona de pH de los
jugos estomacales.

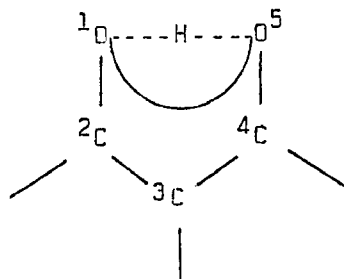
20 2.- Procedimiento, según reivindicación anterior, -
caracterizado porque el radical ácido carboxílico aromático o
heteroaromático o de su sal o derivado consta de 1 a 4, prefe
riblemente 2 átomos de carbono que está unido directamente -
con un anillo aromático o heteroaromático, estando separado
el doble enlace $C=O$ del radical de ácido carboxílico por al -
25 menos dos enlaces simples $C-C$ del siguiente doble enlace $C=C$.

3.- Procedimiento, según reivindicaciones anterior-

res, caracterizado porque el ácido es un ácido arilacético, α -aril- α -metilacético, arilpropiónico, heteroarilacético, α -heteroaril- α -metilacético o heteroarilpropiónico o sus sales o una mezcla de estos componentes, estando previsto que el radical arilo unido con el radical de ácido carboxílico contiene de 6 a 20 átomos de carbono y el radical heteroarilo contiene oxígeno y/o nitrógeno y/o azufre y de 3 a 15 átomos de carbono.

4.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el radical arilo o heteroarilo unido con el radical de ácido carboxílico está enlazado con uno o varios anillos directamente por enlaces simples para formar un sistema de anillo con 4 hasta 26 átomos de carbono, estando previsto que dicho radical arilo o heteroarilo esté sustituido.

5.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se preve como componente ácido un compuesto enólico con el sistema conjugado.



o una sal de dicho compuesto enólico o una mezcla de ambos, - estando también prevista la hidroxibenzotiazincarboxamida.

5 6.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se adicionan a los componentes principales una o varias sustancias activas que inhiben la síntesis bacterial de vitamina K en los intestinos y/o una o varias sustancias activas con actividad de vitamina D.

10 7.- Procedimiento, según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido total de componentes 1 y 2 es mayor de 10^{-3} % en peso, preferiblemente mayor de 10^{-2} % en peso de la composición final preparada, de modo que dicho contenido total está repartido en 5 a 95% en peso de componente 1 y en 95 a 5% en peso de componente 2 estando previsto en 35 a 75% en peso del componente 1 y en 65 a 25% en peso de componente 2.

15 8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES ANTIRROEDORES".

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva, que consta de cuarenta y tres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

18 FEB. 1975

CARLOS FERRER
