

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11 21 22	NUMERO	10 A1
		FECHA DE PRESENTACION	
		446.592	
		1 ABR. 1976	

PATENTE DE INVENCION

20 PRIORIDADES		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
342.334	19 Marzo 1973	U.S.A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
		424.626
64 TITULO DE LA INVENCION		
"Procedimiento para la preparaci3n de derivados de urea"		
71 SOLICITANTE (S)		
ROHM AND HAAS COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Independence Mall West, Philadelphia, U.S.A.		
72 INVENTOR (ES)		
James Edgar Ware, Edward Essex Kilbourn y David Lee Peardon		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
M. Curell Suñol		

U.S. Serial No. 342.334 Case No. 72-46-SPA (division.)  
EX-GB-II

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

---

por VEINTE años

solicitada en España a favor de ROHM AND HAAS COMPANY, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en Independence Mall West, Philadelphia, U.S.A., por "Procedimiento para la preparación de derivados de urea", con prioridad de la solicitud norteamericana 342.334 de fecha 19 Marzo 1973. -

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. La invención se refiere a la preparación de nuevas 1-(3-piridilmetil)-3-ureas-(4'-fenil- ó naftilsubsti-  
tuidas). Estos compuestos poseen propiedades biológicamen-  
te activas deseables, tales como propiedades bactericidas,  
fungicidas, herbicidas, insecticidas y rodenticidas o "ra-  
ticidas". - - - - -

10. La rata común, Rattus norvegicus, es nefasta y  
plantea constantemente una seria amenaza para la salud y el  
bienestar del hombre. Las ratas y los ratones son animales  
destructores y una seria molestia. - - - - -

- El uso de raticidas, fumigantes, sprays y trampas son los principales métodos empleados para el control de las plagas de roedores. Por "plagas de roedores" se designan aquí no sólo los miembros del orden Rodentia sino también los del orden Lagomorpha, que provocan peligros para la salud, daños o pérdidas económicas a menos que se mantengan bajo control. Los raticidas pueden utilizarse en forma de un polvo de rastreo ("tracking powder") o de un cebo o pueden aplicarse como spray sobre los alimentos naturales de los roedores. Los raticidas utilizados como cebo son de dos clases: de una sola dosis y de varias dosis. Normalmente se han preferido los raticidas de varias dosis en vez de los raticidas de una sola dosis puesto que aquéllos han sido en general más seguros que los raticidas de una sola dosis hasta ahora disponibles. Los raticidas de varias dosis, tales como los compuestos de 4-hidroxicumarina y 1,3-indandiona, son usualmente anticoagulantes. Estos raticidas de varias dosis, cuando se consumen en una pequeña cantidad diaria, tienen un efecto letal (provocado en general por hemorragia interna) sobre las ratas y los ratones después de acabarse las reservas de vitamina K del hígado. Los raticidas del tipo anticoagulante son menos eficaces con los ratones que con las ratas, puesto que se considera que los ratones comen poco y no consumen usualmente una cantidad adecuada de cebo tratado para que se tenga un efecto letal. Es altamente deseable un raticida de una sola dosis que sea relativamente seguro para la persona que manipule el material y
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

para las especies de animales que no se desea destruir y también eficaz contra varios roedores plaga. - - - - -

Existen muchos compuestos tóxicos para los roedores. Sin embargo, muy pocos de estos compuestos son adecuados para utilizar como raticida debido a que es necesario

5. que el roedor plaga consuma voluntariamente una cantidad suficiente del cebo tratado con raticida, prefiriéndolo incluso al alimento no tratado que pueda hallar al mismo tiempo. En los raticidas utilizados como cebo o como spray, 10. la aceptación del alimento es la clave para valorarlos y en todos los raticidas son muy importantes la seguridad y la eficacia. - - - - -

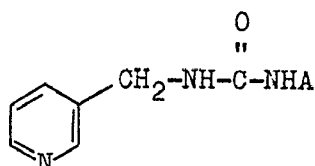
Muchas de las 1-(3-piridilmetil)-3-ureas-(4'-fenil ó naftilsubstituidas) preparadas según la invención son

15. tan altamente tóxicas para una amplia variedad de roedores plaga que una sola dosis puede ser letal; incluso muchas de ellas son relativamente seguras para utilizar en presencia de otras especies de animales que puedan ingerir inadvertidamente cantidades limitadas del raticida. Además, las ratas y otros roedores plaga pueden consumir voluntariamente 20. los compuestos preparados según la presente invención en cantidades suficientemente letales cuando se hallan presentes en los cebos. Alternativamente, los compuestos pueden emplearse en composiciones a aplicar, por ejemplo por spray, 25. a alimentos naturales. Pueden también emplearse como polvo

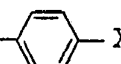
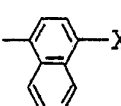
de rastreo, en especial para el uso contra ratones, que habitualmente limpian sus garras lamiéndolas. - - - - -

Los compuestos preparados según la presente invención son 1-(3-piridilmetil)-3-ureas-(4'-fenil- ó naftilsustituidas) de la fórmula: - - - - -

5.

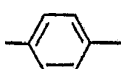


(I)

en la que A es  X ó  X en las que X es uno de

los grupos sustituyentes  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{CF}_3$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$  en la que  $\text{R}_1$  es alquilo en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_4$ ;  $-\text{SR}_2$  en la que  $\text{R}_2$  es hidrógeno o alquilo en  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ ; ó  $-\text{SO}_2\text{Y}$  en la que Y es  $-\text{C}_6\text{H}_5$  ó  $-\text{NR}_3\text{R}_4$  en la que  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son iguales o diferentes e hidrógeno, metilo o etilo. - - - - -

10.

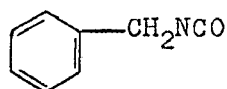
Los compuestos preferidos son aquéllos en los que A es  X y específicamente aquéllos en los que X es  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$  ó  $-\text{SCH}_3$ . El compuesto más preferido es la 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-nitrofenil)urea. - - - - -

15.

Debe observarse que los sustituyentes X en el anillo fenílico o naftílico son altamente extractores de electrones excepto para los grupos  $-\text{SR}_2$ . - - - - -

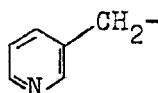
En un proceso según la invención las mencionadas ureas pueden prepararse haciendo reaccionar aproximadamente cantidades equimolares del fenilisocianato sustituido apropiado con 3-aminometilpiridina en presencia de un disolvente inerte, por ejemplo acetonitrilo, benceno, tolueno o 1,2-dimetoxietano (glyme). Los Ejemplos 1, 4 y 10 describen esta forma de preparación a dichos compuestos. La Tabla I, que seguirá, da las constantes físicas de los intermedios arilisocianato (que se preparan a partir de las correspondientes anilinas X-sustituidas) utilizados en estas preparaciones. - - - - -

Alternativamente, puede hacerse reaccionar una arilamina de la fórmula  $A-NH_2$  con 3-piridilmetilisocianato.

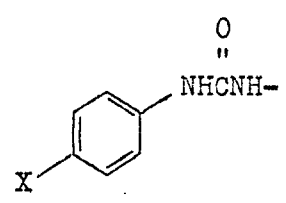


en un disolvente inerte. - - - - -

15. La invención consiste particularmente en un procedimiento para la preparación de dichos derivados de urea, caracterizado por combinar químicamente una porción de la fórmula - - - - -

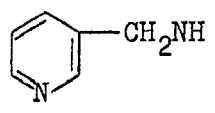


con una porción de la fórmula - - - - -



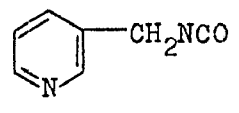
realizándose tal combinación química - - - - -

- (a) haciendo reaccionar un arilisocianato de la fórmula A-NCO con 3-aminometilpiridina de la fórmula - - - - -



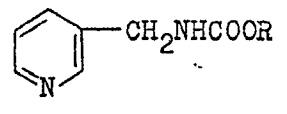
en un disolvente inerte, - - - - -

5. (b) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub> con 3-piridilmetilisocianato de la fórmula - - - - -



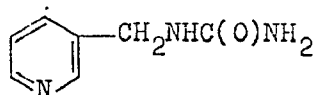
en un disolvente inerte, - - - - -

- (c) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub> con un carbamato de la fórmula - - - - -



en la que R es un grupo alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, fenilo o fenilo sustituido, en un disolvente polar, - - - - -

(d) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub> con 3-piridilmetilurea de la fórmula - - - - -



5. en un disolvente polar. - - - - -

TABLA I  
Intermedios ANCO

<u>Utilizado en el Ejemplo</u>		<u>Punto de fusión (°C) ó punto de ebullición (°C/presión mm)</u>
1	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4	producto comercial
3	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub> -4	78-79/20
4	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SH	56-61/0,85
5	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub> -4	68/0,15
6	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -4	52/60/0,3
7	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (SC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - <u>n</u> )-4	53-54/0,25
8	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>n</u> )-4	105-109/0,35
9	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>sec</u> )-4	110/0,25
10	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>t</u> )-4	86/0,45
11	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (SC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> - <u>n</u> )-4	112-117/0,25
12	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)CH <sub>3</sub>	aceite <sup>a</sup>
13	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	aceite <sup>a</sup>
14	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -4	aceite <sup>a</sup>
15	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4	123-126
16	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> SO <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -4	150-153/0,3
17	4-nitronaftilo	aceite <sup>a</sup>

a) identificados por espectro de infrarrojos, dan todos una fuerte banda -N;C;O a 4,3-4,6  $\mu$ . - - - - -

Alternativamente, las ureas pueden prepararse haciendo reaccionar cantidades aproximadamente equimolares de la anilina X-substituida apropiada y del carbamato apropiado, tal como fenil-N-(3-piridilmetil)-carbamato u otra 3-piridilmetilurea en un disolvente polar tal como etanol. El Ejemplo 2 describe esta forma de preparación de uno de los compuestos preparados según la invención, utilizando el carbamato. - - - - -

5.

10.

Ejemplo 1

Preparación de 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-nitrofenil)urea

Una disolución de 415 g de p-nitrofenilisocianato bruto en 4,5 l de tolueno se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y se eliminaron 35 g de impurezas insolubles. El material en disolución consistía en 380 g (2,32 mol) de p-nitrofenilisocianato purificado. La disolución se agitó bajo nitrógeno seco y se añadió gota a gota 3-(aminometil)-piridina (250 g, 2,32 mol). Se observó una exotermia a 40°C. La suspensión espesa resultante se agitó durante la noche y entonces se filtró al vacío. El producto se lavó con hexano y se secó en una estufa al vacío a 60°C durante la noche, para dar 610,7 g que fundían a 220-221,5°C. El producto obtenido significó un rendimiento del 98% de

15.

20.

1-(3-piridilmetil)-3-(4-nitrofenil)urea. Este producto, después de recristalización a partir de 2-metoxietanol, fundió con descomposición a 223-225°C. - - - - -

Ejemplo 2

5. Preparación de 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-cianofenil)urea

El fenil-N-(3-piridilmetil)carbamato intermedio se preparó como sigue: - - - - -

- Se preparó una disolución de 3-aminometilpiridina (21,6 g, 0,2 mol) y trietilamina (22,2 g, 0,2 mol) en 150 ml de éter anhidro. Una disolución de cloroformato de fenilo (31,4 g, 0,2 mol) en 100 ml de éter seco se añadió gota a gota en 20 minutos. La suspensión resultante se agitó durante otros 30 minutos y luego se filtró al vacío para eliminar hidrocioruro de trietilamina. El filtrado, cuando se enfrió, dio 4,1 g del carbamato deseado que fundía a 88-90°C. El segundo filtrado, cuando se evaporó, proporcionó 25 g del producto en un estado ligeramente impuro que fundía a 75-85°C. El hidrocioruro de trietilamina se disolvió en agua y la disolución acuosa se extrajo entonces con dicloruro de metileno. El extracto de dicloruro de metileno seco se evaporó para dar 11 g de un producto que fundía a 82-85°C. El rendimiento total bruto de fenil-N-(3-piridilmetil)carbamato era de 40,1 g ó 89%. - - - - -

Entonces se preparó la urea a partir del carbamato

como sigue: - - - - -

- A una disolución de fenil-N-(3-piridilmetil)carbama-  
mato (10,9 g, 0,05 mol) en 150 ml de etanol anhidro se le  
añadió p-aminobenzonitrilo (5,7 g, 0,05 mol). La mezcla se  
5. refluyó durante 5 horas, se enfrió y se evaporó bajo pre-  
sión reducida para proporcionar un aceite obscuro. Este  
aceite se disolvió en éter y esta disolución se lavó tres  
veces con porciones de 50 ml de NaOH al 5%. Después del se-  
cado de la disolución en éter y evaporación del disolvente,  
10. se obtuvo un aceite amarillo que se dispuso bajo elevado  
vacío. Se sublimó una pequeña cantidad de material mientras  
que el residuo se cristalizó en el matraz. La recristaliza-  
ción a partir de acetato de etilo dio 5,2 g de cristales  
blancos que fundían a 184-187°C. Esto significó un rendi-  
15. miento del 43% de 1-(3-piridilmetil)-3-(4-cianofenil)urea.-

#### Ejemplo 4

#### Preparación de 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-mercaptofenil)urea

(a) Preparación de 4-mercaptofenilisocianato. - -

- Una mezcla de reacción compuesta por cantidades  
20. molares de t-butilmercaptano, hidróxido potásico y p-cloro-  
nitrobenzeno en 1,2 l de etanol se agitó durante 4 días a  
temperatura ambiente y a 45°C y luego se filtró. El filtra-  
do se vertió en agua y se extrajo con dicloruro de metileno  
para dar 161 g de un aceite pardo lo que significa un rendi

miento del 76% en peso de 4-(t-butilmercapto)nitrobenceno  
bruto. - - - - -

- A una suspensión de 4-(t-butilmercapto)nitrobenceno (52,8 g, 0,25 mol) y polvo de hierro (150 g) en 1 l de agua se le añadió 1 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó 18 horas a 90°C y se filtró. Tanto el residuo como el filtrado se extrajeron varias veces con dicloruro de metileno y los extractos combinados y secos de dicloruro de metileno se concentraron a presión reducida para dar
5. 18,2 g de un aceite pardo. Esto significa un rendimiento del 40% en peso de 4-(t-butilmercapto)anilina. A este aceite, en 100 ml de benceno, se le añadieron entonces, gota a gota, 158 g de una disolución al 12,5% en benceno de fósgeno (0,2 mol) con refrigeración. La mezcla de reacción se
10. agitó durante 1 hora a 10°C, durante la noche a temperatura ambiente y luego durante 7 horas a temperatura de reflujo. Después de reposar durante la noche, se filtró la mezcla de reacción, se concentró el filtrado a presión reducida y luego se destiló al vacío. Se recogieron dos fracciones produc
15. to como - - - - -
- 20.

(1) 2 g que destilaba a 56-61°C/0,85 mm y

(2) 2 g que destilaba a 86°C/0,45 mm

La Fracción 1 es 4-mercaptofenilisocianato y la Fracción 2 es 4-(t-butilmercapto)fenilisocianato. - - - - -

(b) Preparación de 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-mercaptofenil)urea. - - - - -

5. A 4-mercaptofenilisocianato (0,9 g, 0,006 mol) en 50 ml de benceno anhidro se le añadió 3-piridilmetilamina (0,65 g, 0,006 mol). Una reacción exotérmica hizo ascender la temperatura a 40°C y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se calentó momentáneamente a reflujo y luego se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar 1,2 g que fundían a 155-159°C. El producto obtenido significó un rendimiento de 77,5% de 1-(3-piridilmetil)-3-(4-mercaptofenil)urea. - - - - -
- 10.

Ejemplo 10

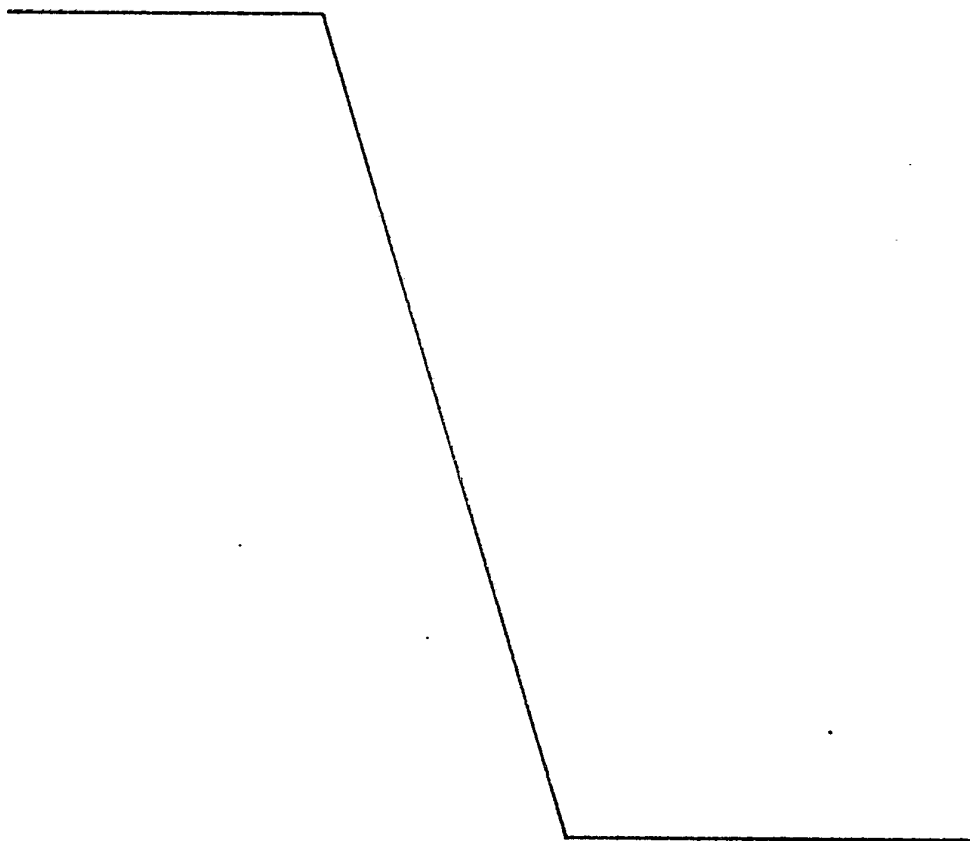
Preparación de 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-t-butilmercaptofenil)urea

15. A un 4-(t-butilmercapto)fenilisocianato (1 g, 0,005 mol, véase el anterior Ejemplo 4) en 50 ml de benceno anhidro se le añadió 3-piridilmetilamina (0,52 g, 0,005 mol). La temperatura ascendió a 40°C y se formó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante un tiempo muy corto y luego se enfrió y se filtró para dar 1,5 g de un sólido que fundía a 154-157,5°C. El producto obtenido significó un rendimiento del 98% de 1-(3-piridilmetil)-3-(4-t-butilmercapto)fenilurea. - - - - -
- 20.

La Tabla II, referente a "Compuestos 3-piridil-

$\text{CH}_2\text{NHC(O)NH-aryl-X}$  da las constantes físicas y los datos analíticos para los ejemplos típicos de los productos preparados según esta invención. En esta tabla, los encabezamientos de las columnas tienen los siguientes significados:

5. "Ej." significa Ejemplo N<sup>o</sup>, "X" significa el sustituyente en la posición 4 del núcleo fenilo (o naftilo para el Ejemplo 17) "P.f." significa punto de fusión (en los Ejemplos 1 y 17 tiene lugar descomposición), "Form. emp." significa fórmula empírica y "%C", "%H" y "%N" son datos analíticos
10. (el número entre paréntesis representa el valor teórico según se calcula a partir de la fórmula empírica). - - - - -



· Tabla II

<u>E.i.</u>	<u>X</u>	<u>P.f. (°C)</u>	<u>Form. emp.</u>	<u>%C</u>	<u>%H</u>	<u>%N</u>
1	NO <sub>2</sub> -4	223-225	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	57,1 (57,3)	4,2 (4,4)	20,8 (20,6)
2	CN-4	184-187	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	66,4 (66,7)	4,9 (4,8)	21,9 (22,2)
3	CF <sub>3</sub> -4	176-178,5	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> O	57,0 (57,0)	4,0 (4,1)	14,1 (14,2)
4	SH-4	155-159	C <sub>13</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS	59,9 (60,2)	4,8 (5,0)	16,0 (16,2)
5	SCH <sub>3</sub> -4	148-150	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS	61,4 (61,5)	5,6 (5,5)	15,5 (15,4)
6	SC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -4	140-143	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> OS	62,5 (62,7)	5,8 (6,0)	14,6 (14,6)
7	(SC <sub>3</sub> H <sub>7</sub> - <u>n</u> )-4	130-133	C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> OS	64,0 (63,8)	6,4 (6,4)	13,9 (13,9)
8	(SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>n</u> )-4	136-137	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	64,8 (64,7)	6,6 (6,7)	13,5 (13,3)
9	(SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>sec.</u> )-4	141-144,5	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	64,7 (64,7)	6,5 (6,7)	13,6 (13,3)
10	(SC <sub>4</sub> H <sub>9</sub> - <u>t</u> )-4	154-157,5	C <sub>17</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> OS	64,5 (64,7)	6,8 (6,7)	13,5 (13,3)
11	(SC <sub>6</sub> H <sub>13</sub> - <u>n</u> )-4	117-119	C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> OS	66,3 (66,5)	7,2 (7,3)	12,6 (12,2)
12	C(O)CH <sub>3</sub>	142-143	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	66,7 (66,9)	5,4 (5,6)	15,8 (15,6)
13	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	157-159	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	67,2 (67,8)	6,0 (6,1)	14,7 (14,8)
14	C(O)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -4	168-170,5	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	68,3 (68,7)	6,4 (6,4)	13,9 (14,1)
15	SO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -4	198-201	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S	62,2 (62,1)	4,7 (4,7)	11,3 (11,4)
16	SO <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -4	122-124,5	C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S	56,1 (56,3)	6,0 (6,1)	15,3 (15,5)
17	(4-NO <sub>2</sub> naftil)	221-223	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	63,4 (63,4)	4,4 (4,4)	17,1 (17,4)

Las nuevas 1-(3-piridilmetil)-3-arilureas preparadas según la invención son biológicamente activas y pueden ser útiles como bactericidas, fungicidas, especialmente para hongos fitopatógenos, insecticidas, raticidas y herbicidas. - - - - -

5.

La siguiente descripción describe el uso, como raticidas, de los compuestos preparados según la invención. -

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, adherentes, surfactantes, aglomerantes y odorantes. El vehículo comestible puede ser cualquier alimento animal, mineral o vegetal para roedores, tal como 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, ta-

10.

15.

20.

25.

- les 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.

- Los raticidas pueden incorporarse en formulaciones de cebo ya sea sólo o 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.
- 10.
15. Un cebo típico puede contener entre un 0,5% y un 2,5% de tóxico en peso, pero según la susceptibilidad de los roedores al tóxico y la cantidad de cebo preparado generalmente consumida, pueden emplearse concentraciones tan bajas como de 0,01%. Se ha hallado que no existe límite superior para la cantidad del compuesto que puede hallarse presente en un cebo y que un cebo constituido casi totalmente por uno de los compuestos presentes puede ingerirse en una cantidad raticidamente suficiente. El Ejemplo 18 describe la formulación de un cebo adecuado, aunque pueden realizarse amplias variaciones de formulación para diferentes condiciones de uso.
- 20.
- 25.

La composición puede contener un formador de peli

cula, una cera o un material plástico. - - - - -

Los polvos de rastreo, que son particularmente eficaces contra los ratones, pueden comprender uno o más de los compuestos preparados según la presente invención en

5. forma de polvo finamente dividido o en mezcla 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 similares o cualquier combinación de los mismos que tienda a provocar que los animales contaminados

10. con la preparación se laman más intensamente. En los polvos de rastreo, los compuestos raticidas preparados según la presente invención pueden incorporarse en cantidades de 100% a 0,75% en peso o algo menos con una formulación adecuada. El Ejemplo 19 describe la preparación de un polvo

15. adecuado de rastreo. - - - - -

Los concentrados para spray pueden prepararse disolviendo los compuestos preparados según esta invención en un disolvente. En general, los 1-(3-piridilmetil)-3-aril-  
ureas tienen una solubilidad limitada, es decir de entre 1

20. y 15%. Los disolventes que son útiles para preparar una disolución de spray incluyen alcoholes, tales como etanol y 2-metoxietanol, cetonas, tales como acetona, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y piridina. En general, se prefiere un disolvente más bien volátil cuando debe dispersarse una

25. disolución por spray sobre una fuente de alimento natural de los roedores, de modo que el disolvente pueda eliminarse rá

pidamente y el tóxico pueda ser depositado en una forma substancialmente no adulterada sobre el alimento. - - - - -

- Las composiciones raticidas pueden también tomar la forma de artículos a los que los roedores atacan habitualmente por mordido, impregnados con raticidas preparados según la invención. Estos artículos pueden ser por ejemplo cuerda, cordel, saquerío, 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 composiciones pueden ser en forma de composiciones que forman películas tales como pinturas y barnices o aglomerantes o impregnantes. - - - - -
- 5.
- 10.

Ejemplo 18

Formulación para cebos

15. Cada uno de los compuestos de los Ejemplos 1 a 17 se mezcló con la ración básica en una mezcladora Waring de laboratorio para formar 50 gramos de una premezcla homogénea. La cantidad de compuesto utilizada está determinada por el porcentaje de material activo deseado en el alimento.
20. La fórmula para la ración básica se indica a continuación, siendo todos los porcentajes en peso: - - - - -

25.	Maíz crudo molido	65%
	Avena cortada	25%
	Azúcar en polvo	5%
	Aceite de maíz	5%

Los 50 gramos de premezcla que contenía el tóxico se añadieron entonces a otra ración básica adicional de 450 gramos y se mezclaron en una mezcladora Ford Lodige pequeña, durante tres minutos. - - - - -

5.

Ejemplo 19

Polvo de rastreo

El compuesto activo se pulveriza finamente con mortero y para formar un polvo de rastreo activo al 10%. Para formar un material activo al 5%, puede mezclarse con 10 veces de azúcar de pastelería a una relación de 1 a 19 y a otras relaciones para otros niveles de compuesto activo.

Valoraciones raticidas

a) Valoraciones preliminares

Una valoración preliminar se realiza sobre el ratón albino (Mus musculus). En este ensayo, cuatro ratones albinos de laboratorio, dispuestos en jaula, se alimentan con una dieta que contiene el compuesto de ensayo a 1000 partes por millón (ppm) durante 14 días. Cada uno de los días 11º, 12º y 13º se administra también oralmente a los ratones supervivientes el tóxico en una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,5% a una dosis de 200 mg/kg. Se registró el número de ratones que murieron en los 10 primeros días de alimentación y el total de los que murieron durante el período de ensayo de 14 días. - - - - -

Los compuestos se valoraron preliminarmente por lo que respecta a su capacidad de matar ratas albino (Rattus norvegicus) por administración oral a dos ratas de una dosis de 50 mg/kg y, algunas veces, de 200 mg/kg. Se observa el efecto sobre las ratas 14 días más tarde. Si por lo menos una de las ratas había muerto, el compuesto se sometió entonces a ensayos secundarios. La Tabla III da los resultados. - - - - -

Tabla III  
Actividad raticida preliminar\*

Ejemplo	Toxicidad oral aguda			
	Ratones albino		Ratas albino	
	Alimentación 10 días a 1000 ppm	+ dosis oral durante 3 días a 200 mg/kg	50 mg/kg	200 mg/kg
1	1/4	4/4	2/2	
2	2/4	4/4	2/2	
3	0/4	2/4	1/2	
4	0/4	0/4	0/2	
5	0/4	1/4	1/2	
6	0/4	0/4	0/2	1/2
7	0/4	0/4	0/2	0/2
8	1/4	3/4	0/2	0/2
9	3/4	3/4	0/2	0/2
10	0/4	0/4	0/2	0/2
11	0/4	-	1/2	
12	-	-	0/2	
13	0/4	0/4	0/2	
14	0/4	-	2/2	
15	0/4	0/4	1/2	
16	0/4	2/4	1/2	
17	-	-	1/2	

\* Datos dados como roedores muertos/roedores ensayados. - -

b) Valores secundarios

5. Uno de los ensayos secundarios más significativos es un ensayo normalizado conocido como el ensayo de preferencia acoplada. En este ensayo, los roedores pueden elegir libremente entre el cebo tratado y el no tratado. Tal ensayo se aproxima mucho a las condiciones prácticas de uso.

10. Los roedores se enjaularon individualmente y se dotaron de dos tazas dobles de alimentos y de dispositivos independientes para agua. Se les ofreció la ración básica en exceso respecto a las necesidades de alimentación diarias en cada uno de los dos alimentadores: el uno estaba tratado con el compuesto de ensayo y el otro no. Para cada ensayo, se utilizaron números iguales de cada sexo. - - - -

15. El peso bruto de cada recipiente de alimentación y su carga se determinaron diariamente y se devolvieron al peso de partida por adición de una sustitución completa de la dieta dada. La posición del cebo y de las tazas 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 bajo ensayo podían elegir libremente entre la alimentación tratada y la no tratada. - - - -

Las mortalidades se registraron diariamente. - -

Tabla IV

Ensayos de preferencia acoplada

<u>Ejemplo</u>	<u>Roedor</u>	<u>Compuesto en ración básica (ppm)</u>	<u>Roedores muertos/roedores ensayados</u>
1	rata albina ( <u>Rattus norvegicus</u> )	100.000	1/4
		50.000	1/2
		10.000	2/2 y 3/4
		3.000	2/2
		1.000	1/2 y 1/4
		500	0/2
		100	3/4
1	rata noruega ( <u>Rattus norvegicus</u> )	10.000 <sup>a</sup>	9/10 <sup>a</sup>
1	rata de tejados ( <u>Rattus rattus</u> )	10.000	3/4
1	ratón silvestre ( <u>Mus musculus</u> )	10.000 <sup>b</sup>	1/4
		10.000 <sup>c</sup>	4/4
1	ratón corredor ( <u>Peromyscus pennsylvanicus</u> )	10.000	4/4
1	rata de agua ( <u>Microtus leucopus</u> )	10.000	0/4
2	rata albina	3.000	1/2
3	rata albina	3.000	0/2
5	rata albina	50.000	1/2
		10.000	2/2
		3.000	1/2
16	rata albina	3.000	0/2

a) Esta valoración se realizó en un ensayo de un solo día y con una sola taza.

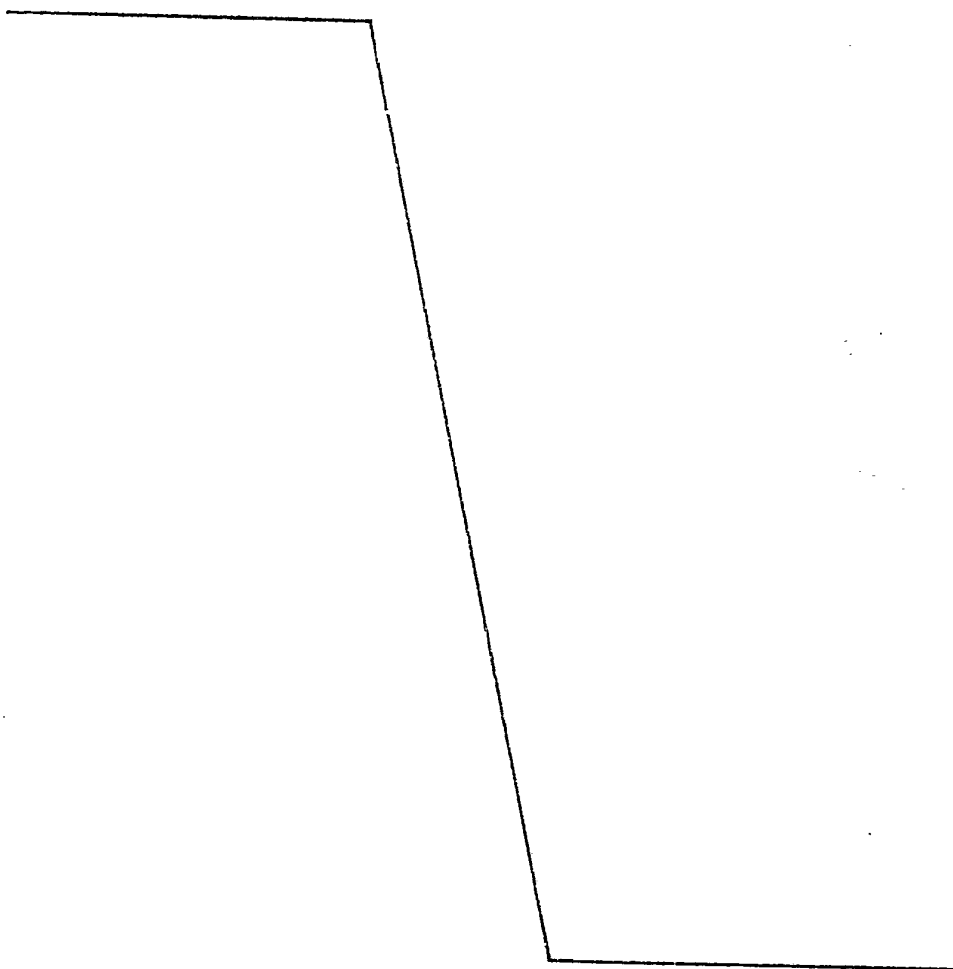
b) Este cebo utilizaba el producto del Ejemplo 1 que funde a 220-221,5°C.

c) Este cebo utilizaba el producto del Ejemplo 1 que funde a 223-225°C.

Para cumplir con los criterios de un producto de una sola dosis, un raticida debía matar, en este ensayo inicial, 75% de las ratas dentro de 8 días, hallándose disponible el cebo veneno durante las primeras 72 horas de este período. - - - - -

5.

Los resultados de los ensayos representativos de preferencia acoplada con varios ejemplos en roedores enjaulados individualmente se dan en la Tabla IV. - - - - -



Cuando se valoraron, por la técnica de valoración preliminar descrita anteriormente, las siguientes estructuras, muy estrechamente relacionadas con el Ejemplo 1 altamente activo, 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-nitrofenil)urea, se observó que estaban desprovistas de actividad: - - - - -

5.

1-(2-piridilmetil)-3-(4-nitrofenil)urea

1-(4-piridilmetil)-3-(4-nitrofenil)urea

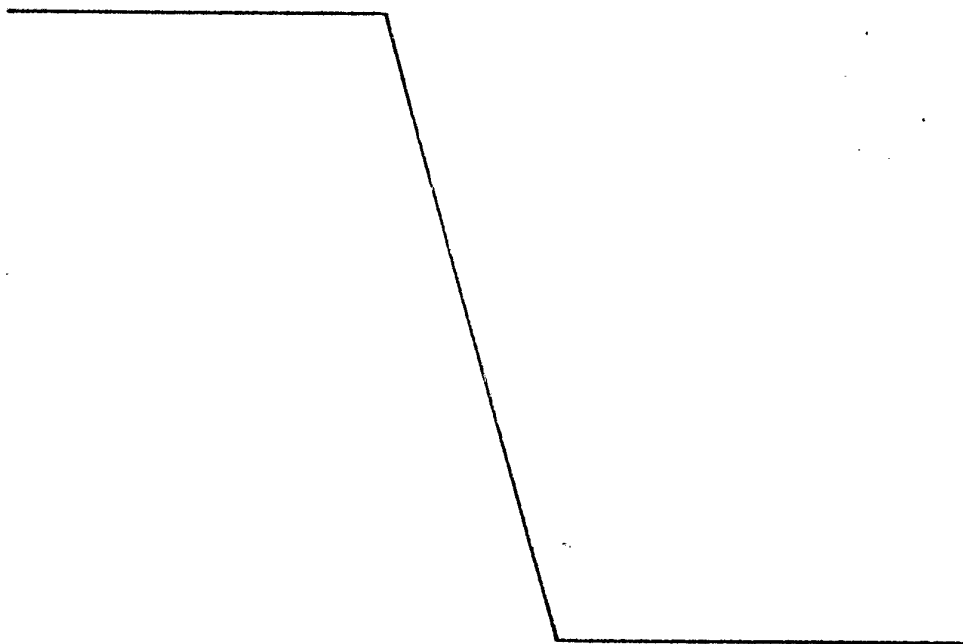
1-(3-piridilmetil)-3-(4-nitrofenil)tiourea

1-metil-1-(3-piridilmetil)-3-(4-nitrofenil)urea

10.

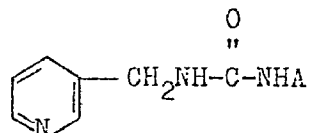
1-(3-piridilmetil)-3-metil-3-(4-nitrofenil)urea

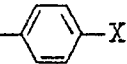

A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -

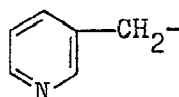


REIVINDICACIONES

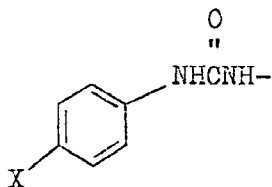
1.- Procedimiento para la preparación de derivados de urea, particularmente de un compuesto de la fórmula general - - - - -



5. en la que A es  ó  en las que X es -NO<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C(O)R<sub>1</sub> en la que R<sub>1</sub> es alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, -SR<sub>2</sub> en la que R<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> ó -SO<sub>2</sub>Y en la que Y es C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ó -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> en la que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales o diferentes y son hidrógeno, metilo o etilo, caracterizado por combinar químicamente una porción de la fórmula - - - - -
- 10.

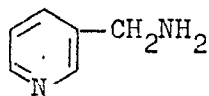


con una porción de la fórmula - - - - -



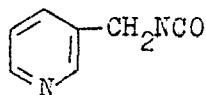
realizándose tal combinación química - - - - -

- (a) haciendo reaccionar un arilisocianato de la fórmula  
A-NCO con 3-aminometilpiridina de la fórmula - - - - -



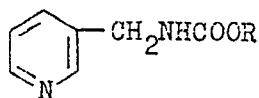
en un disolvente inerte, - - - - -

5. (b) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub>  
con 3-piridilmetilisocianato de la fórmula - - - - -



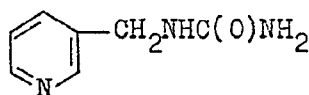
en un disolvente inerte, - - - - -

- (c) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub>  
con un carbamato de la fórmula - - - - -



10. en la que R es un grupo alquilo en C<sub>1</sub> a C<sub>12</sub>, fenilo o fe  
nilo sustituido, en un disolvente polar, - - - - -

- (d) haciendo reaccionar una arilamina de la fórmula A-NH<sub>2</sub>  
con 3-piridilmetilurea de la fórmula - - - - -



en un disolvente polar. - - - - -

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R es un grupo alquilo en C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, clorofenilo o nitrofenilo. - - - - -

5. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se actúa de modo que el producto obtenido sea 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-nitrofenil)urea. - - - - -

10. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se actúa de modo que el producto obtenido sea 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-cianofenil)urea. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se actúa de modo que el producto obtenido sea 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-metilmercaptofenil)urea.

15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque se actúa de modo que el producto obtenido sea 1-(3-piridilmetil)-3-(4'-n-propilcarbonilfenil)urea. - - - - -

7.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE UREA". - - - - -

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

MADRID, 1 ABR. 1976

P.A. M. CURELL SUÑOL

