

Brevet N° **85762** GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG
 du **6 février 1985**
 Titre délivré : **2 SEP. 1986**



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: MAY & BAKER Ltd, à DAGENHAM ESSEX RM10 7XS, (1)
 Grande-Bretagne, représentée par Monsieur Jacques de Muyser,
 agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce six février 1985 quatre-vingt-cinq (3)
 à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
"Rodenticides à base de dérivés de la phénylpropargylamine". (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de DAGENHAM le 17 janvier 1985
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. // planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 6 février 1985

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
Leslie Roy HATTON, 553, Galleywood Road, à CHELMSFORD - (5)
ESSEX, Grande-Bretagne

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet déposée(s) en (7) Grande-Bretagne
 le 8 février 1984 (No. 84.03362) et le 12 décembre 1984 (8)
 (No. 84.31375)

au nom de la déposante (9)
son fils élu(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35, bld. Royal (10)

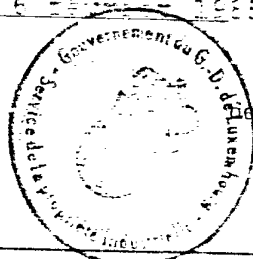
sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
 annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 12 mois. (11)

Le mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
 Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p.d.

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / du modèle / d'invention /

En GRANDE-BRETAGNE

Du 8 février 1984

Du 12 décembre 1984



Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

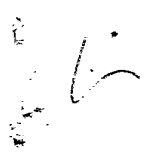
BREVET D'INVENTION

au

Luxembourg

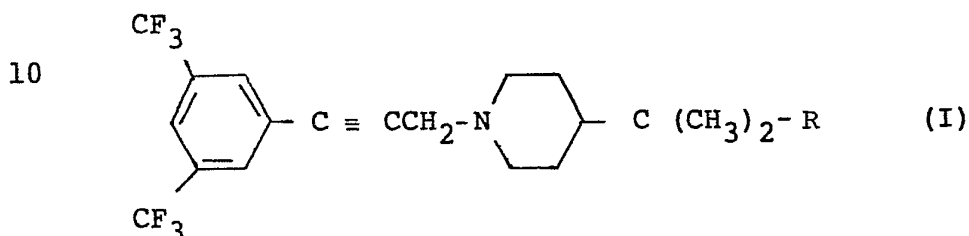
au nom de : MAY & BAKER Ltd.

pour : "Rodenticides à base de dérivés de la phénylpropargylamine



Cette invention concerne de nouveaux dérivés utiles de la phénylpropargylamine et leurs sels par addition d'un acide, ainsi que leurs procédés de préparation et des compositions les contenant destinées à être absorbées oralement par les nuisibles à sang chaud et à les tuer.

Les composés de la présente invention sont les dérivés de la phénylpropargylamine de formule :



15 dans laquelle R représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée, ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe phénoxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alcanoyloxyméthyle, linéaire ou ramifié et ayant de 3 à 10 atomes de carbone, 20 un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et ayant de 2 à 9 atomes de carbone, un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué, le 25 groupe formyle, un groupe aminométhyle éventuellement substitué par un ou 2 groupes alkyle linéaires ou ramifiés, qui peuvent être identiques ou différents et contenir chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe hydroxyiminométhyle, ainsi que les sels par addition d'acide de ces composés.

30 Les sels par addition d'acide peuvent être préparés à partir d'acides minéraux comme les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, sulfamique, ou à partir d'acides organiques, comme les acides acétique, octanoïque, méthanesulfonique, glutamique, hydroxy-2-éthanésulfonique.

35 Dans le présent texte, les groupes phényle éventuellement substitués peuvent être substitués par un ou

plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, le groupe trifluorométhyle, et les groupes alkyle ou alkoxy linéaires ou ramifiés contenant de 1 à 4 atomes de carbone.

5 Parmi les composés de formule générale (I), les composés préférés sont ceux dans lesquels R représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe alkanoyloxyméthyle à chaîne linéaire ou
10 ramifiée contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 2 à 6 atomes de carbone, le groupe formyle ou le groupe hydroxyiminométhyle.

15 Les composés de formule générale (I) et leurs sels par addition d'acide sont hautement toxiques pour les animaux à sang chaud, et plus spécialement les rongeurs, tels que rats et souris, par absorption orale, et on peut les utiliser pour tuer les nuisibles à sang chaud, c'est à
20 dire les animaux à sang chaud indésirables, par exemple pour se rendre maître des infestations de rongeurs.

Il est bien entendu que chaque fois que l'on fait référence, dans le présent exposé, à l'usage de composés de formule générale (I) pour tuer les nuisibles à sang chaud, par exemple comme rodenticide, on doit comprendre que cette
25 référence inclut également les sels par addition d'acide des composés de formule générale (I).

Les composés suivants, qui font partie de la formule générale (I), présentent un intérêt particulier pour tuer les nuisibles à sang chaud par absorption orale :
30 Composé n° :

1 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4
35 piperidino]-3-propyne-1

2 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4
piperidino]-3-propyne-1

3 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
5 phényl]-1-[(diméthyl-1,1 acétyloxy-2 éthyl)-4
piperidino]-3-propyne-1

4 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 oxo-2 éthyl)-4
piperidino]-3-propyne-1

10 5 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 benzoyloxy-2 éthyl)-4
piperidino]-3-propyne-1

6 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 hydroxyimino-2 éthyl)-4
15 piperidino]-3-propyne-1

7 : C'est le [bis(trifluorométhyl)-3,5
phényl]-1-[(diméthyl-1,1 méthylsulfonyloxy-2 éthyl)-4
piperidino]-3-propyne-1

20 L'utilité des composés de formule générale (I) en
tant que rodenticides est démontrée par les tests suivants :

Test 1 : Toxicité orale aigüe chez la souris (race de
laboratoire)

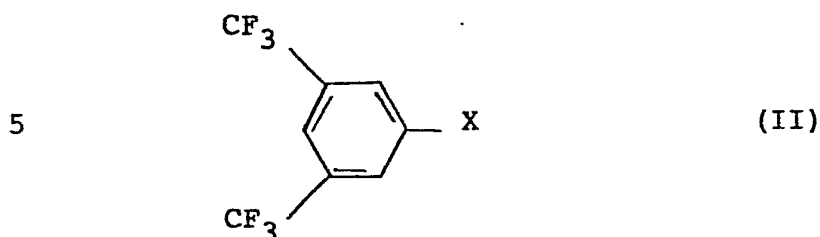
25 On a administré par voie orale à des groupes de
souris des doses progressives du composé expérimental en
suspension aqueuse, et observé ce qui se passe jusqu'à ce
qu'aucun décès n'intervienne pendant au moins 3 jours. La
DL50 (DL = dose létale) orale aigüe, c'est à dire la dose
en mg/kg de poids du corps de l'animal, nécessaire pour
30 tuer 50 % des souris, a été déterminée d'après le nombre de
souris pour chaque dose qui mouraient pendant la période
d'observation, par référence à des tables publiées.

	Composé n°	DL 50	Commentaires
			Aucun signe évident d'em-
5	1) (sous forme de base libre)	78	poisonnement avant la mort, qui est intervenue entre 5 et 6 jours après l'adminis- tration du composé.
10	1) (sous forme de chlorhydrate)	62	
	2) (sous forme de chlorhydrate)	68	
15	3) (sous forme de chlorhydrate)	68	
	4) (sous forme de chlorhydrate)	68	
20	1) (sous forme de nitrate)	72	
25	1) (sous forme de d'acétate)	95	
	1) (sous forme de sulfamate)	72	

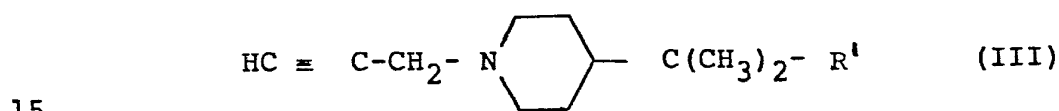
30

On peut préparer les composés de formule générale (I) en appliquant ou en adaptant des méthodes connues pour la préparation des dérivés de phénylpropargylamine, par exemple par l'un des procédés suivants :

1er procédé : Réaction d'un composé de formule générale :



10 (dans laquelle X représente un atome d'halogène, de préférence un atome d'iode ou de brome) avec un composé de formule :



20 dans laquelle R' représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée, ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe phénoxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alcanoyloxyméthyle linéaire ou ramifié ayant de 3 à 10 atomes de carbone, un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et ayant de 2 à 9 atomes de carbone, un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué.

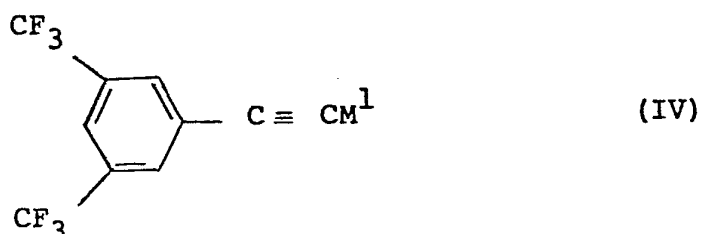
25 La réaction entre un composé de formule générale (II) et un composé de formule générale (III) peut se faire en présence d'un sel de cuivre au degré d'oxydation I, de préférence l'iodure cuivreux, en présence (a) de dichlorure de bis(triphénylphosphine) palladium (II), et

30 éventuellement, une triarylphosphine, de préférence la triorthotolylphosphine ou la triphénylphosphine, ou (b) d'un composé de palladium (II), de préférence l'acétate de palladium, et une triarylphosphine, de préférence la triorthotolylphosphine ou la triphénylphosphine.

La réaction peut avoir lieu éventuellement en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'acétonitrile, en présence d'une base organique, par exemple la diéthylamine, et à une température comprise
 5 entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. La base organique peut commodément servir de solvant dans le procédé ci-dessus.

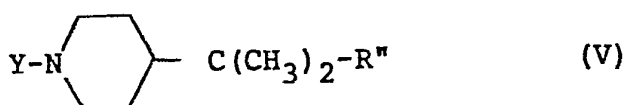
2ème procédé : Réaction d'un composé de formule générale :

10



15

(dans laquelle M^1 représente un atome d'hydrogène ou de métal alcalin, par exemple un atome de sodium, de potassium ou de lithium, ou de métal alcalino-terreux, par exemple un atome de magnésium, ou un atome de cuivre, d'argent ou de
 20 zinc) avec un composé de formule générale :



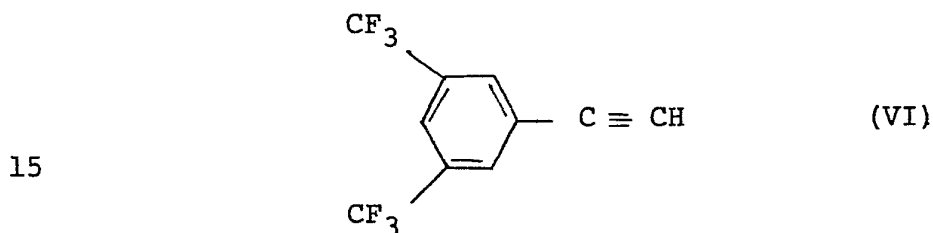
25

(dans laquelle :

- R'' représente le groupe hydroxyméthyle ou un groupe aminométhyle éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle linéaires ou ramifiés, identiques ou
 30 différents, et contenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, et
- Y représente un atome d'hydrogène quand le symbole M^1 de la formule générale (IV) représente un atome d'hydrogène, ou bien Y représente un groupe halogénométhylène, ou un groupe alcoxy-méthylène (1 à 4
 35 atomes de carbone dans le groupe alcoxy) ou un groupe

chloromercuriométhylène ou un groupe alkyl- ou aryl-sulfonyloxyméthylène, par exemple tosyloxyméthylène, lorsque le symbole M^1 dans la formule générale IV représente un atome métallique).

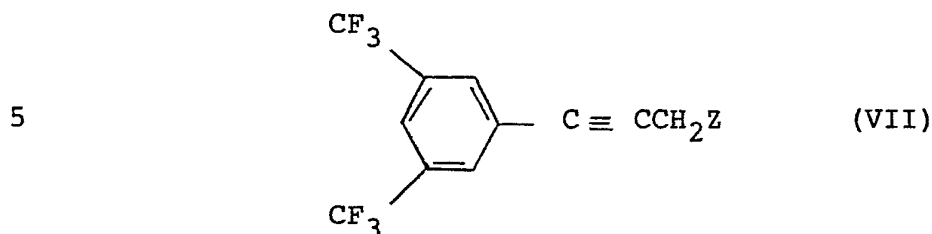
5 Par ailleurs, la réaction entre le composé de formule (IV) et le composé de formule (V) est effectuée en présence d'une source de formaldéhyde lorsque le symbole M^1 dans la formule générale (IV) représente un atome d'hydrogène, c'est à dire quand le composé de formule
10 générale (IV) est un composé de formule :



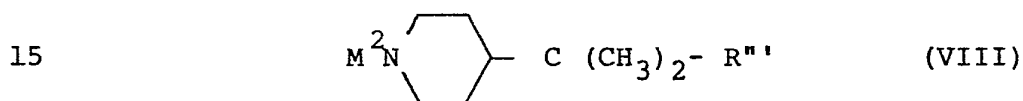
Quand le composé de formule générale (IV) est le composé de formule (VI), la réaction avec le composé de
20 formule générale (V) et la source de formaldéhyde, par exemple le paraformaldéhyde ou le formol en solution, peut s'effectuer en présence d'un sel cuivreux, de préférence le chlorure cuivreux, dans un solvant organique inerte, par exemple le dioxane, et à une température comprise entre la
25 température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel, et de préférence à 100°C.

Quand le composé de formule générale (IV) n'est pas le composé de formule (VI), la réaction avec le composé de formule générale (V) en l'absence d'une source de
30 formaldéhyde s'effectue dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

3ème procédé : Réaction d'un composé de formule générale :



10 (dans laquelle Z représente un atome de chlore, de brome, ou d'iode ou un groupe alkylsulfonyloxy ou un groupe arylsulfonyloxy, par exemple un radical tosyloxy) avec un composé de formule générale :



(dans laquelle :

- 20 - R'' représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alkoxyméthyle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou un groupe phénoxy-méthyle éventuellement substitué,
- 25 - M² représente un atome de métal alcalin, de préférence le lithium, ou, quand le symbole Z de la formule générale (VII) représente un atome de chlore, de brome ou d'iode, M² peut en outre représenter un atome d'hydrogène).

30 La réaction peut être effectuée en présence d'un solvant organique inerte, de préférence l'éther éthylique ou le tétrahydrofuranne (THF) quand le symbole M² dans la formule générale (VIII) représente un atome de métal alcalin, ou par exemple l'acétone quand le symbole M² dans la formule générale (VIII) représente l'atome d'hydrogène.

Quand le symbole M^2 de la formule générale (VIII) représente un atome d'hydrogène, la réaction peut se faire en présence d'une base minérale, comme le carbonate de potassium, à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel.

4ème procédé :

Quand R représente un groupe alkanoyloxyméthyle linéaire ou ramifié contenant de 3 à 10 atomes de carbone ou un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué ou un groupe alkylsulfonyloxyméthyle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 9 atomes de carbone ou un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué, on peut préparer le composé de formule (I) par réaction d'un autre composé de formule (I) dans laquelle R représente le groupe hydroxyméthyle avec l'halogénure d'alcanoyle ou de benzoyle convenable ou l'halogénure d'alkylsulfonyle ou phénylsulfonyle convenable, cet halogénure étant de préférence un chlorure ou un bromure.

La réaction peut être effectuée en présence ou en absence d'un solvant organique inerte, par exemple le dichlorométhane, ou le tétrahydrofurane, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide, par exemple la triéthylamine, et à une température allant de 0°C jusqu'à la température d'ébullition à reflux du mélange réactionnel.

5ème procédé :

Quand R représente le groupe formyle, le composé de formule générale (I) peut être préparé par oxydation du composé de formule n° 1 avec un oxydant adéquat tel que le chlorochromate de pyridinium dans un solvant organique inerte, par exemple le dichlorométhane, à une température allant de 0°C à la température de reflux du mélange réactionnel.

6ème procédé :

Quand R représente un groupe aminométhyle éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle linéaire ou ramifié, identiques ou différents et contenant

chacun de 1 à 4 atomes de carbone, le composé de formule générale (I) peut être préparé par réaction d'un composé homologue de formule (I) (dans laquelle R représente un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant 2 à 9 atomes de carbone ou un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué) avec de l'ammoniac ou une amine appropriée.

7ème procédé :

Quand R représente un groupe hydroxyiminométhyle, le composé de formule (I) peut être préparé par réaction d'un sel d'hydroxylamine avec le composé homologue de formule (I) dans laquelle R représente le groupe formyle.

La réaction peut être effectuée en présence d'un solvant organique inerte, par exemple l'éthanol, éventuellement en présence d'un accepteur d'acide, par exemple la triéthylamine, et à une température allant de la température ambiante à la température d'ébullition à reflux du mélange réactionnel.

On peut préparer les composés de formule générale (III) par la réaction du composé de formule générale (V) dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène (il s'agit alors de la (diméthyl-1,1-hydroxy-2 éthyl)-4 piperidine), avec du bromure de propargyle ou, de manière commode, avec du chlorure de propargyle en présence d'une base minérale ou organique, par exemple du carbonate de potassium ou un excès du composé de formule générale (V) dans laquelle Y représente un atome d'hydrogène.

La réaction peut éventuellement s'effectuer en présence d'un solvant organique inerte, par exemple le méthanol, l'acétone ou l'acétonitrile.

On peut préparer les composés de formule générale (VII) en appliquant ou en adaptant les méthodes décrites dans la littérature spécialisée en chimie, par exemple, quand Z représente un atome d'iode : S. Wallat et W.H Kunau, Chem. Phys. Lipids, 13, 159 (1974) ; quand Z représente un atome de brome : R. Matchinek et W. Luttke,

Synthesis ; 1975, 255 ; et quand Z représente un atome de chlore : M.J. Murray, J. Amer. Chem. Soc., 60, 2662, (1938).

On peut préparer les sels par addition d'acide à partir du composé de formule (I) par des méthodes connues en soi, par exemple, par la réaction de quantités stoechiométriques du composé de formule (I) avec l'acide approprié, par exemple un acide minéral, comme les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique ou sulfamique, ou bien un acide organique, comme les acides acétique, octanoïque, méthanesulfonique, glutamique, hydroxy-2 éthane sulfonique, dans un solvant convenable, tel que l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle ou l'acétone. On peut purifier les sels par addition d'acide par recristallisation dans un, deux ou plusieurs solvants convenables. La formation du sel par addition d'acide est un moyen d'obtenir le composé de formule (I) sous forme pure.

Les composés de formules générales (II), (III), (IV), (V) et (VIII) se préparent par des méthodes connues en soi.

Par le terme "méthodes connues en soi", dans le présent exposé, on entend les méthodes utilisées jusqu'ici ou décrites dans la littérature chimique.

Les exemples suivants et les exemples de référence illustrent la présente invention. Lorsqu'on fait référence à une chromatographie liquide sous moyenne pression, la pression employée était de 5 à 10 livres par pouce carré (3,4 à 6,7 bar) et le support était de la silice (Merck type 9385 ; 230-400 mesh selon les normes relatives aux tamis).

Exemple 1 (Composé n° 1) :

On dissout sous chauffage modéré 10 mg de triphénylphosphine, 5 mg d'iodure cuivreux et 8,75 mg de dichlorure de bis(triphénylphosphine) palladium dans 5 ml de triéthylamine. La solution ainsi obtenue est refroidie à température ambiante et on ajoute sous agitation 0,97 g de

[(diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1.
 On chauffe à l'ébullition à reflux sous agitation et on
 ajoute 1,47 g de bis (trifluorométhyl)-3,5 bromobenzène qui
 peut être préparé comme décrit par E.T. Mc Bee et al. (J.
 5 Am. Chem. Soc. (1950) 72 p 1651). Après 15 minutes on
 filtre le mélange réactionnel. Le précipité est lavé avec 5
 ml de triéthylamine froide. Le filtrat et les eaux de
 lavage sont évaporés de manière à donner un solide brun
 cristallin qu'on agite 30 minutes avec 50 ml d'hexane. La
 10 solution hexanique est décantée, et le résidu est lavé à
 nouveau avec 50 ml d'hexane. La solution hexanique est
 décantée et l'ensemble des fractions liquides hexaniques
 est évaporé à sec ce qui fournit 1,92 g d'un solide
 cristallin jaune pâle fondant à 71-76°C qu'on soumet à
 15 chromatographie liquide sous moyenne pression, l'éluant
 étant un mélange dichlorométhane/méthanol en proportions
 volumiques respectives 95/5. On obtient ainsi 1,56 g de
 cristaux beiges fondant à 85-87°C (composé n° 1).

Exemple 2 (composé n° 2) :

20 A 38 ml de triéthylamine on ajoute 0,076 g de
 triphényl phosphine, 0,033 g d'iodure cuivreux et 0,067 g
 de dichlorure de bis(triphényl phosphine)palladium.

On chauffe à 40°C sous agitation.

On ajoute 7,9 g de [(diméthyl-1,1-méthoxy-2
 25 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1. Après addition de 11,1 g
 de bis (trifluorométhyl)-3,5 bromobenzène, on chauffe la
 solution 1 h à 80°C et on la laisse reposer une nuit à
 température ambiante. Le précipité solide est éliminé par
 filtration et lavé avec 50 ml d'éther diéthylique anhydre.
 30 Le filtrat et les eaux de lavage sont évaporés sous vide
 pour donner une huile brune après addition puis évaporation
 complémentaire de toluène. On ajoute de l'éther de pétrole
 (fraction bouillant à 60-80°C) et on filtre pour éliminer
 les goudrons. On amène la solution à pH = 1 par addition
 35 d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'éther. Le
 solide qui précipite ainsi est filtré, lavé à l'éther de

pétrole et séché ce qui fournit 10,3 g du composé n° 2 sous forme de chlorhydrate fondant à 169-170°C.

Exemple 3 (composé n° 3) :

5 A 1,5 g de composé n° 1 on ajoute 5 ml de chlorure d'acétylène (sous agitation). Il se produit une réaction exothermique qui fournit un produit solidifiant rapidement. Au bout d'une heure, on ajoute ce solide à 30 ml de glace et on extrait à l'aide de 50 ml d'éther diéthylique. On amène l'extrait à pH basique avec une solution aqueuse saturée en Na_2CO_3 et on sépare la couche étherée. La
10 couche aqueuse est extraite à nouveau avec 50 ml d'éther diéthylique ; les différentes solutions étherées sont réunies, et l'ensemble est séché sur MgSO_4 anhydre, filtré, évaporé sous vide. On obtient ainsi 1,7 g d'huile
15 jaune. Cette huile est dissoute dans 20 ml d'éther diéthylique et on ajoute un excès de solution de HCl dans l'éther. Le solide incolore qui précipite est filtré et recristallisé à partir d'un mélange d'alcool isopropylique et d'éther éthylique. On obtient ainsi 1,1 g de cristaux
20 incolore fondant à 182-184°C et constitué de chlorhydrate du composé n° 3.

Exemple 4 (composé n° 4) :

A une solution de 1,75 g de chlorochromate de pyridinium dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute sous
25 agitation une solution de 3 g de composé n° 1 dans 20 ml de dichlorométhane (conditions anhydre). Après 4 h 30 d'agitation, la réaction est achevée et on ajoute 60 ml d'éther diéthylique sec. On filtre 2 fois. Le filtrat est évaporé sous vide. On obtient 2,7 g d'un solide brun qu'on
30 passe en chromatographie sur gel de silice sous pression moyenne et en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle en proportion équivolumique. On obtient 0,9 g d'huile jaune. On mélange une solution d'HCl dans l'éther et une solution dans
35 l'éther de cette huile jaune. On obtient un précipité blanc qu'on filtre après avoir dilué avec 30 ml d'éther de

pétrole. Après séchage on obtient 1 g de produit fondant à 184-186°C (avec décomposition) et constitué de chlorhydrate du composé n° 4.

Exemple 5 : sel par addition d'acide du composé n° 1

- 5 A)- 2 g du composé n° 1 en solution dans un mélange de
20 ml d'éther diéthylique et de 5 ml de CH_2Cl_2
sont traités par 13 ml d'une solution sulfurique
concentré dans l'éther diéthylique (proportions
volumiques 1/25). On évapore le solvant sous
10 pression réduite jusqu'à 0,3 mm Hg. On obtient 2,4
g de sulfate du composé n° 1.
- 15 B)- 2 g du composé n° 1 en solution dans 20 ml
d'acétone sont traités par 19,6 ml de solution
aqueuse d'acide nitrique 0,25 M. Le solvant est
évaporé sous pression réduite jusqu'à 0,3 mm Hg. On
obtient 2,28 g d'un solide brun constitué par le
nitrate du composé n° 1.
- 20 C)- 2 g du composé n° 1 en solution dans 20 ml d'éther
diéthylique sec contenant quelques gouttes
d'éthanol sont amenés à pH = 1 avec une solution
d'HCl gazeux dans de l'éther diéthylique. On dilue
avec 40 ml d'éther de pétrole (fraction bouillant
entre 60 et 80°C). On filtre, lave avec 25 ml d'un
mélange équivolumique éther diéthylique/éther de
25 pétrole. On sèche et obtient 2,1 g de cristaux de
chlorhydrate du composé n° 1 fondant à 183-185°C.
- 30 D)- En opérant comme sous B, on obtient 2,42 g d'huile
brune constituée de sulfamate du composé n° 1 à
partir de 20 ml de solution aqueuse d'acide
sulfamique (0,0237 % en poids/volume).
- 35 E)- En opérant comme sous B, on obtient 2,24 g d'un
solide orange constitué par l'acétate du composé n°
1 à partir de 20 ml de solution d'acide acétique
dans l'éther diéthylique (0,014 % en poids/volume).

F)- En opérant comme sous B, on obtient 2,47 g de gomme orange constituée par du phosphate du composé n° 1 à partir de 20 ml de solution d'acide orthophosphorique dans l'éther diéthylique (0,027 % en poids/volume).

Exemple 6 (Composé n° 5)

A une solution de 3,5 g de composé n° 1 dans 25 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 1,2 ml de triéthylamine. 1,2 g de chlorure de benzoyle est ajouté progressivement en 15 minutes et on porte à l'ébullition à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement à température ambiante, on ajoute encore 1,2 g de chlorure de benzoyle et on porte à reflux pendant 1 h 30 minutes. On refroidit, ajoute un excès de solution aqueuse de bicarbonate de sodium et chauffe 2 heures au bain de vapeur. On refroidit. Le mélange est extrait avec CH_2Cl_2 , séché sur MgSO_4 et évaporé sous vide, ce qui fournit 4,3 g d'huile rouge. On effectue une chromatographie sous pression moyenne sur gel de silice en éluant avec un mélange CH_2Cl_2 /méthanol en proportions volumiques 95/5. On obtient 3 g d'huile brune constituée de composé n° 5.

Exemple 7 (composé n° 6)

A une solution de 1 g de composé n° 4 dans 10 ml d'éthanol on ajoute 0,4 ml de triéthylamine puis 0,18 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. On laisse reposer une nuit à température ambiante puis chauffe 2 heures à reflux. On refroidit, évapore, et chromatographie (sous moyenne pression et sur gel de silice) le solide orange sombre obtenu en éluant avec un mélange 95/5 (en volume) de CH_2Cl_2 et acétate d'éthyle. On obtient 0,9 g de solide fondant à 63-65°C et constitué de composé n° 6.

Exemple 8 (composé n° 7)

A une solution de 3 g de composé n° 1 dans 50 ml de tétrahydrofurame on ajoute 0,75 g de triéthylamine puis 0,85 g de chlorure de méthylsulfonyle. On agite 5 heures, filtre. Le filtrat est évaporé sous vide, ce qui fournit

une gomme brune qu'on purifie par chromatographie sous pression moyenne en éluant avec un mélange en proportions volumiques 85/15 de CH_2Cl_2 et d'acétate d'éthyle ; on obtient 2,4 g de gomme incolore constituée de composé n° 7.

5 Exemple de référence n° 1 :

Préparation de [(diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 :

On ajoute sous agitation et à température ambiante, 1,6 g d'acétate de (diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 piperidine à 6 ml de solution aqueuse de NaOH de concentration 10 % en poids/volume, puis on ajoute encore 0,56 ml de chlorure de propargyle. L'agitation est continuée 6 h à température ambiante, puis on filtre. Le résidu solide huileux est dissous dans 50 ml d'éther éthylique. La solution étherée est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée, évaporée, et on obtient ainsi 1 g d'huile jaune sombre qu'on recristallise dans l'éther de pétrole (fraction de point d'ébullition 60-80°C) ce qui fournit 0,82 g du produit cherché, sous forme de cristaux jaune pâle fondant à 78-82°C.

20 Exemple de référence n° 2 :

Préparation d'acétate de (diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 pipéridine :

3 g de (diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 pyridine (préparée selon Fraenkel et al. J. Am. Chem. Soc. (1971) 25 93 p 7228) sont dissous dans 30 ml d'acide acétique et hydrogénée en présence de catalyseur (oxyde de platine) pendant 10 h à 37°C et sous pression de 34 bars jusqu'à absorption de 100 % de la quantité théorique d'hydrogène. 30 Le mélange réactionnel est filtré, le filtrat est évaporé sous pression réduite (15 mm Hg) ce qui fournit une huile jaune pâle qu'on distille (à 120°C sous 0,2 mm Hg de pression). On obtient ainsi une huile limpide qu'on recristallise dans un mélange éthanol/éther diéthylique et 35 l'on obtient alors 1,8 g du produit cherché sous forme de cristaux incolores fondant à 108-110°C.

Exemple de référence n° 3 :

22 ml de solution aqueuse de NaOH à 10 %
(poids/volume) sont ajouté à 9,6 g de (diméthyl-1,1
méthoxy-2 éthyl)-4 pipéridine à température ambiante et
5 sous agitation. On ajoute 3,8 ml de chlorure de propargyle
et on agite pendant une nuit. Après 2 jours à température
ambiante la solution est diluée avec un excès d'eau et l'on
extraît avec 3 fois 50 ml de dichlorométhane. La phase
organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO_4 anhydre, et
10 évaporé sous vide. On obtient ainsi 10,2 g d'huile brune.
Un échantillon de cette huile est chromatographié sur gel
de silice sous pression moyenne (éluant acétate
d'éthyle/dichlorométhane en proportions équivolumiques). On
obtient 2,6 g d'huile presque incolore. Cette huile est
15 dissoute dans l'éther et amenée à pH = 1 avec une solution
d'HCl dans l'éther de manière à fournir une huile qui
cristallise rapidement. Après filtration et lavage à
l'éther on a obtenu 2 g de cristaux blanc fondant à
152-154°C et constitué de [(diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4
20 piperidino]-3 propyne-1.

Exemple de référence n° 4 :

On hydrogène catalytiquement une solution de 10 g
de (diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4 pyridine dans 120 ml
d'acide acétique ; on opère sur oxyde de platine, sous 2,7
25 bars, pendant 41 h à température comprise entre la
température ambiante et 43°C. A la 24ème heure, puis à la
32ème heure, on a ajouté à nouveau de l'oxyde de platine.
On filtre, le filtrat est évaporé.

On ajoute du toluène et on évapore l'azéotrope avec
30 l'acide acétique. L'huile jaune qui en résulte est dissoute
dans du dichlorométhane et on amène à pH 12 avec de la
soude aqueuse diluée. On sature par NaCl. La phase
organique est séparée et la couche aqueuse est réextraite
avec 5 portions de dichlorométhane. Les solutions
35 organiques sont réunies, séchées sur MgSO_4 et évaporées
sous vide. On obtient 9,7 g d'huile de couleur jaune pâle

constituée de (diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4 piperidine.

Exemple de référence n° 5 :

Une solution de 15 g de (diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 pyridine dans 150 ml de diméthylformamide (DMF) sec est traitée par 3,3 g d'hydrure de sodium (dispersion huileuse à 80 % en poids) sous azote à 0°C et sous agitation. Après 15 minutes à 0°C on refroidit à -20°C et on ajoute goutte à goutte en 5 minutes une solution de 7,4 ml de iodométhane dans 50 ml de DMF sec. Le mélange dans lequel s'est formé un précipité orange est réchauffé lentement jusqu'à température ambiante et on agite une nuit sous azote. On verse dans un excès d'eau et on extrait par 3 portions de dichlorométhane.

L'extrait est lavé 2 fois à l'eau, séché sur $MgSO_4$, évaporé sous vide. On ajoute du toluène, évapore à nouveau et obtient une huile qu'on chromatographie sur gel de silice sous pression moyenne (éluant : mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle en proportions volumiques 2/1). On obtient 11 g d'huile brune constituée de (diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4 pyridine.

Selon une autre caractéristique, la présente invention fournit un procédé pour tuer les nuisibles à sang chaud et plus spécialement les rongeurs, qui consiste à leur administrer par voie orale une dose létale efficace d'au moins un composé de formule (I), ou leurs sels par addition d'acide, plus spécialement dans le but de combattre ou supprimer les invasions de rongeurs, tels que les rats ou les souris, par exemple les espèces Rattus rattus, Rattus norvegicus et Mus musculus. L'administration par voie orale d'une dose létale efficace d'au moins un composé de formule (I), ou sel par addition d'acide, aux animaux indésirables, peut se faire en une dose unique importante du ou des composé(s) de formule (I) ou de leurs sels par addition d'acide (dosage aigu) ou mieux, en plusieurs petites doses (dosage chronique). Quand on emploie les composés de formule (I), ou leurs sels par

addition d'acide, pour tuer les animaux nuisibles indésirables notamment les rongeurs, il convient de respecter les précautions d'usage afin d'éviter de l'administrer accidentellement à l'homme ou aux animaux domestiques, ou encore aux animaux sauvages qu'on ne désire ni combattre ni supprimer.

Les composés de formule (I) et leurs sels par addition d'acide présentent la caractéristique suivante, qui est particulièrement intéressante pour un rodenticide : entre le moment de l'ingestion du produit toxique et l'apparition de symptôme d'empoisonnement ou la mort, il se passe quelque temps, habituellement entre 2 et 9 jours ; pendant cette période, des doses supplémentaires peuvent être ingérées jusqu'à ce que mort s'ensuive (dans le cas des traitements à répétition) et, le rongeur peut quitter le voisinage de l'appât empoisonné et de l'endroit infesté, réduisant ainsi le risque de suspicion et de fuite vis à vis de l'appât parmi les animaux traités et non traités.

Une autre caractéristique intéressante des composés de formule (I) et de leurs sels par addition d'acide, est que le principal symptôme d'empoisonnement est la sédation : l'animal traité meurt tranquillement, sans donner de signes de détresse. Bien qu'il se passe quelques temps entre l'ingestion et la mort, cette période est plus courte qu'avec des rodenticides anticoagulants, et permet de réduire avantageusement les périodes de traitement et d'observation nécessaires pour s'assurer que l'infestation des animaux indésirables notamment les rongeurs, a bien été éliminée.

On utilise couramment des rodenticides anticoagulants, tels ceux du type coumarine, par exemple le coumafène, et ceux du type indanedione, par exemple la chlorophacinone, pour combattre ou supprimer les infestations de rongeurs, mais il est apparu en de nombreux secteurs certaines espèces de rongeurs, en particulier des rats et des souris, qui résistent aux rodenticides

anticoagulants, ce qui limite sérieusement l'efficacité de ces rodenticides. On a découvert que les composés de formule (I) et leurs sels par addition d'acide possèdent une toxicité aussi élevée contre les espèces de rongeurs qui résistent aux rodenticides anticoagulants que contre les espèces de rongeurs qui n'y résistent pas. En conséquence, selon une caractéristique préférée, la présente invention fournit un procédé pour tuer les rongeurs, en particulier les rats et les souris, par exemple les espèces Rattus rattus, Rattus norvegicus et Mus musculus, qui résistent aux rodenticides anticoagulants, et qui consiste à administrer par voie orale à ces rongeurs une dose léthale efficace d'au moins un composé de formule (I), ou de leurs sels par addition d'acide. On peut, si on le désire, administrer cette dose léthale efficace de composé(s) de formule (I) ou de leurs sels par addition d'acide, sous forme pure, aux nuisibles à sang chaud (notamment les rongeurs) que l'on désire tuer, mais on l'administre habituellement sous forme de compositions liquides ou solides se prenant par voie orale, par exemple des appâts empoisonnés, contenant le ou les composé(s) de formule (I) ou leurs sels par addition d'acide, dans ou sur un support consommable adéquat, qui peut être des céréales, par exemple des farines végétales, comme les flocons d'avoine, ou de la farine, comme la farine de blé ou de l'amidon, du pain, du biscuit, du grain, des graines, des fruits, du chocolat, des aliments carnés, des huiles et des graisses animales ou végétales, par exemple de l'huile d'arachide ou de maïs, ainsi que d'autres denrées alimentaires animales ou végétales comme le poisson ou de la nourriture spéciale pour animaux, avec ou sans addition d'adjuvants comestibles comme les arômes, les agents liants, les antioxydants, les agents tensio-actifs, tels les agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, et les colorants signalant le danger du produit. Le chocolat convient particulièrement bien comme support comestible,

soit seul, soit avec d'autres supports comestibles, et il peut être avantageux d'utiliser du sucre avec d'autres supports comestibles, car il attire ces animaux. Les appâts toxiques peuvent garder l'aspect du support comestible employé, par exemple des liquides ou des poudres, ou bien, si on le désire, se présenter sous forme de granulés, de dragées, de pilules, de comprimés ou de pâtes. Les appâts toxiques sous forme de liquide, solide, ou de pâte peuvent si on le désire, être enfermés dans des sachets que les rongeurs peuvent ouvrir facilement. Les appâts toxiques, sous forme adéquate, c'est à dire par exemple les supports comestibles solides, comme la poudre ou la farine végétale, contenant de 2 à 20 % de sucre et/ou d'une huile animale ou végétale, ou du chocolat, peuvent, si on le désire, enrober ou imprégner des supports constitués de particules de matériaux inertes, par exemple des morceaux ou des lamelles de cire, bois, plastique, carton ou papier, le chocolat convenant particulièrement bien pour enrober ces supports.

Les appâts rodenticides qui conviennent particulièrement bien contiennent de 0,001 à 10 % en poids d'au moins un composé de formule (I), ou de leurs sels par addition d'acide, de 85 à 98,999 % en poids d'un support céréalier, de 1 à 5 % en poids d'une huile végétale ou animale, et de 0 à 0,5 % en poids d'un colorant indiquant le danger du produit.

Les compositions selon la présente invention, qui se prennent par voie orale comprennent également au moins un composé de formule (I), ou leurs sels, en association avec des supports solides comestibles en poudre, comme la poudre de talc, que l'on peut utiliser comme poisons de piste. On répand ces poisons de piste en des endroits, en particulier des lieux de passage, habituellement utilisés et fréquentés par les rongeurs, où ils adhèrent aux poils et aux pattes des rongeurs, et sont ingérés par la suite quand l'animal fait sa toilette.

Les compositions liquides et solides selon la présente invention, qui se prennent par voie orale, contiennent de préférence de 0,001 à 10 %, et plus spécialement de 0,05 % à 0,2 %, en poids de composé(s) de formule (I), ou leurs sels par addition d'acide ; elles se préparent en incorporant le ou les composé(s) de formule (I), ou leurs sels par addition d'acides, sous forme non diluée, sur ou dans des vecteurs ou des supports liquides ou solides comestibles (ou ingérables), et de préférence en incorporant sur ou dans des vecteurs ou des supports comestibles (ou ingérables) des concentrés liquides ou solides contenant le(s) composé(s) de formule (I), ou leurs sels par addition d'acide. On peut réaliser l'incorporation des composés de formule (I), ou leurs sels par addition d'acide, sous forme non diluée ou sous forme de concentrés liquides ou solides, sur ou dans des vecteurs ou supports ingérables, à l'aide de techniques classiques, comme le mélange ou le malaxage, ou par l'incorporation d'une solution puis élimination du solvant, notamment par évaporation.

Les compositions liquides ou solides se prenant par voie orale, contenant le(s) composé(s) de formule (I), ou leurs sels par addition d'acides, incorporés sur ou dans un support adéquat comestible (ingérable), constituent une autre caractéristique de la présente invention, et peuvent, suivant le procédé de la présente invention, être répandus dans des lieux infestés par les nuisibles.

On peut en particulier, employer le procédé de la présente invention pour protéger les zones de cultures, par exemple les zones de cultures céréalières et les plantations, comme les plantations de palmier à huile, ainsi que les bâtiments d'habitation et de bureaux, les bâtiments agricoles, industriels et commerciaux, comme les usines, les hopitaux, les établissements publics, les entrepôts, les magasins, les restaurants et les chantiers de construction navale, ainsi que les lieux se trouvant

dans le voisinage de ces établissements ou navires, contre les ravages causés par les nuisibles, notamment les rongeurs, comme les rats et les souris.

5 L'expression "compositions se prenant par voie orale" recouvre les compositions que les rongeurs peuvent ingérer oralement, qui ne repoussent pas les rongeurs mentionnés ci-dessus, et qui libèrent, après l'ingestion, des doses léthales de composé(s) de formule (I), ou de leurs sels, dans le corps de l'animal. Il est évident que
10 les supports comestibles convenables doivent avoir des propriétés qui permettent la préparation de ces compositions se prenant par voie orale, et doivent être chimiquement et physiquement compatibles avec le(s) composé(s) de formule (I), ou leurs sels.

15 Les concentrés liquides ou solides que l'on emploie pour préparer les compositions liquides ou solides se prenant par voie orale selon la présente invention qui contiennent le(s) composé(s) de formule (I) ou leurs sels par addition d'acide, en association avec des diluants ou
20 supports liquides ou solides convenables, comme les solutions, émulsions, sirops, pâtes, granulés, comprimés, pilules ou poudres, avec ou sans additifs comestibles, par exemple ceux qui sont mentionnés plus haut, constituent une autre caractéristique de la présente invention. Les
25 diluants qui conviennent pour la préparation des concentrés sont des liquides ou des solides compatibles avec le(s) composé(s) de formule (I) et leurs sels par addition d'acide, et avec le support comestible, et qui ne modifient pas défavorablement l'acceptabilité du support comestible
30 par l'animal, ou qui, dans le cas des diluants liquides, peuvent être éliminés facilement, par exemple par évaporation, après l'incorporation des concentrés liquides sur ou dans le support comestible. Les diluants solides adaptés à l'emploi dans les concentrés selon la présente
35 invention, comprennent l'amidon, le sucrose, le lactose, et les supports propres à la consommation mentionnés plus

haut. Les diluants liquides adaptés à l'emploi dans les concentrés selon la présente invention, comprennent l'eau et les huiles animales ou végétales, ainsi que les solvants organiques, tels le xylène, l'isophorone, le dioxane et l'acétone. Les concentrés liquides contenant le(s) composé(s) de formule (I) dissous dans des solvants compatibles avec le(s) composé(s) de formule générale (I) et le support comestible sur ou dans lequel doit être incorporé le concentré, qui ne modifient pas défavorablement l'acceptabilité du support comestible par l'animal, c'est à dire qui ne repoussent pas les rongeurs, par exemple l'huile d'arachide, l'huile de maïs, le xylène, l'isophorone, le dioxane et l'acétone, conviennent particulièrement bien, et plus spécialement pour la préparation de concentrés solides pouvant s'administrer par voie orale. Les concentrés liquides peuvent être sous forme de solutions aqueuses ou hydro-organiques, de suspensions et d'émulsions, auquel cas les sels d'acide de composé(s) de formule (I) conviennent particulièrement bien.

Comme l'homme de l'art peut le remarquer, les concentrés liquides ou solides selon la présente invention peuvent être de composition semblable à celle des compositions liquides ou solides s'administrant par voie orale selon la présente invention, si ce n'est qu'ils contiennent une plus forte concentration de composé(s) de formule (I) ou de leurs sels, et qu'ils peuvent être dilués avec des quantités supplémentaires de support comestible pour obtenir des compositions prêtes à être administrées aux animaux.

Les concentrés liquides ou solides selon la présente invention qui conviennent pour l'incorporation sur ou dans des supports comestibles contiennent de préférence de 1 à 90 %, et plus spécialement de 1 à 5 % en poids, de composé(s) de formule (I) ou de leurs sels.

Chaque fois que l'on se réfère dans le présent exposé à des pourcentages en poids de composé(s) de formule (I) ou de leurs sels par addition d'acide, entrant dans la préparation des compositions et concentrés se prenant par
5 voie orale selon la présente invention, il est entendu que ces pourcentages concernent la teneur en composé(s) de formule (I) constituant ces sels.

Les concentrés rodenticides liquides ou solides et les compositions rodenticides se prenant oralement selon la
10 présente invention peuvent également contenir le(s) composé(s) de formule (I), ou leurs sel par addition d'acide, en association, si on le désire, avec un ou plusieurs composés anti-coagulants actifs comme rodenticides, comme ceux du type coumarine, par exemple le
15 coumafène, ou ceux du type indanedione, par exemple la chlorophacinone.

Les exemples 9 à 15 ci-dessous illustrent des compositions rodenticides selon la présente invention.

Exemple 9 :

20 On a préparé un concentré en faisant dissoudre 2 g de composé n° 1 dans de l'huile d'arachide (100 ml). On peut incorporer ce concentré à un appât comestible dans des proportions de 0,001 % à 10 %, et de préférence de 0,05 % à 0,2 % en poids de composé par rapport au poids total de
25 l'appât, en le mélangeant avec des céréales, du grain, des flocons, du son, des fruits, des légumes ou de la viande. Ces compositions administrables par voie orale constituent un moyen convenable pour combattre les rongeurs indésirables.

30 Exemple 10 :

On a préparé une composition rodenticide en faisant dissoudre 1 g de composé n° 1 dans de l'acétone (20 ml), dont on a imprégné de manière homogène des boulettes de nourriture pour rats de laboratoire (1 kg), pour obtenir un
35 appât toxique destiné à combattre les rongeurs indésirables.

Exemple 11 :

On a mélangé intimement 5 g de composé n° 1 avec un mélange de sucrose (100 g), de farine de froment (30 g) et d'amidon de maïs (70 g). On peut utiliser ce concentré en

5 poudre pour enrober des morceaux de déchets de viande, par exemple boeuf ou porc, de manière à préparer des appâts, pour combattre les rongeurs indésirables.

Exemple 12 :

On a préparé une composition rodenticide en

10 mélangeant intimement 1 g de composé n° 1, des flocons d'avoine (899 g), de la farine complète (50 g) et de l'huile de maïs (50 g), dans une mélangeuse pour que les ingrédients du mélange soient uniformément répartis : on a

15 obtenu un appât utilisable pour combattre les rongeurs indésirables. Si on le désire, on peut incorporer dans cette composition 0,05 % en poids d'un colorant adéquat indiquant le danger du produit, par exemple du chlorazole bleu ciel.

Exemple 13 :

On a mélangé intimement 1 g de composé n° 1, des

20 flocons d'avoine complète détremés (949 g) et du sucre (50 g), dans une mélangeuse pour que les ingrédients du mélange soient uniformément répartis : on a obtenu une composition rodenticide sous forme d'un appât utilisable pour combattre

25 les rongeurs indésirables. Si on le désire, on peut incorporer dans cette composition 0,05 % en poids d'un colorant adéquat indiquant le danger du produit, par exemple du chlorazole bleu ciel.

Exemple 14 :

Une poudre rodenticide destinée à constituer un

30 poison de piste est préparée par mélange intime de 1 g de chlorhydrate de composé n° 1 et 99 g de poudre de talc. Cette poudre est placée sur les trajets habituellement suivis par les rats, où elle adhère à leur pelage et à

35 leurs pattes, et est ultérieurement ingérée oralement par les rats lorsqu'ils font leur toilette, ce qui les tue.

Exemple 15 :

5 Un concentré est préparé en mélangeant intimement 90 g de chlorhydrate de composé n° 1 avec 10 g de farine complète ; l'opération s'effectue dans un mélangeur de manière à obtenir une répartition uniforme de la matière active dans le mélange.

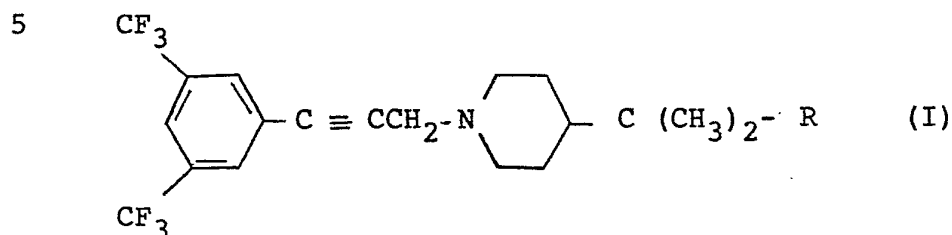
10 On obtient ainsi 100 g de concentrat qu'on mélange alors intimement avec 8900 g de farine d'avoine, 500 g de farine complète et 500 g d'huile de maïs. On obtient ainsi un appât, destiné à tuer les rongeurs nuisibles, dans lequel les ingrédients sont distribués uniformément dans la masse de l'appât.

15 Des compositions similaires peuvent être préparées comme décrit dans les exemples 9 à 15 en remplaçant le composé n° 1 ou son chlorhydrate par un autre sel ou un autre composé de formule générale (I), ou l'un de ses sels par addition d'acide.



REVENDICATIONS

1) Dérivés de la phénylpropargylamine de formule :



dans laquelle R représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée, ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe phénoxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alcanoyloxyméthyle, linéaire ou ramifié et ayant de 3 à 10 atomes de carbone, un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et ayant de 2 à 9 atomes de carbone, un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué, le groupe formyle, un groupe aminométhyle éventuellement substitué par un ou 2 groupes alkyle linéaires ou ramifiés, qui peuvent être identiques ou différents et contenir chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe hydroxyiminométhyle, ainsi que les sels par addition d'acide de ces composés.

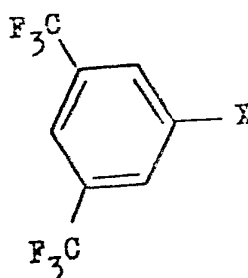
2) Composés selon la revendication 1 dans lesquels les groupes phényle éventuellement substitués dans la définition du symbole R peuvent être substitués par un ou plusieurs substituants choisis dans le groupe constitué par les atomes d'halogène, le groupe CF_3 et les groupes alkyle ou alkoyle linéaires ou ramifiés ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

- 3) Composés selon la revendication 1 dans lesquels R représente le groupe hydroxyméthyle, un groupe alkoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et contenant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe alkanoyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 3 à 7 atomes de carbone, un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée contenant de 2 à 6 atomes de carbone, le groupe formyle ou le groupe hydroxyiminométhyle.
- 4) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 hydroxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 5) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 hydroxyimino-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 6) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 méthylsulfonyloxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 7) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 méthoxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 8) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 acétyloxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 9) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 oxo-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.

- 10) Composé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il s'agit du [bis(trifluorométhyl)-3,5 phényl]-1 [(diméthyl-1,1 benzoyloxy-2 éthyl)-4 piperidino]-3 propyne-1 ou de l'un de ses sels par addition d'acide.
- 5 11) Procédé pour tuer les nuisibles indésirables à sang chaud qui comprend l'administration par ingestion orale à l'animal d'une quantité efficace létale d'un dérivé de propargylamine, tel que revendiqué dans l'une des revendications 1 à 10, ou l'un de ses sels par addition
- 10 d'acide.
- 12) Procédé selon la revendication 11 dans lequel les nuisibles sont des rongeurs.
- 13) Procédé selon la revendication 12 dans lequel les rongeurs sont des rats ou des souris.
- 15 14) Procédé selon la revendication 12 dans lequel les rongeurs sont résistants aux rodenticides anticoagulant.
- 15) Compositions pour l'ingestion orale chez des nuisibles indésirables à sang chaud, la dite composition ayant pour but de tuer les dits nuisibles et comprenant une
- 20 quantité efficace de dérivé(s) de la phénylpropargylamine tel(s) que revendiqué(s) dans l'une des revendications 1 à 10, ou l'un de ses sels par addition d'acide, ce(s) dérivé étant incorporé(s) dans ou sur un vecteur ou support convenable pour l'ingestion
- 25 par les nuisibles.
- 16) Composition liquide ou solide selon la revendication 15 caractérisée en ce qu'elle contient 0,001 % à 10 % en poids de dérivé de phénylpropargylamine ou l'un de ses sels par addition d'acide.
- 30 17) Composition solide ou liquide selon la revendication 15 comprenant 0,05 % à 0,2 % en poids de dérivé de phénylpropargylamine ou l'un de ses sels par addition d'acide.
- 18) Concentrat liquide ou solide convenable pour
- 35 l'incorporation dans ou sur des vecteurs ou supports ingérable oralement par des nuisibles à sang chaud, qui

comprend de 1 à 90 % en poids de dérivé(s) de phénylpropargylamine tel(s) que revendiqué(s) dans l'une des revendications 1 à 10 ou l'un de ses sels par addition d'acide.

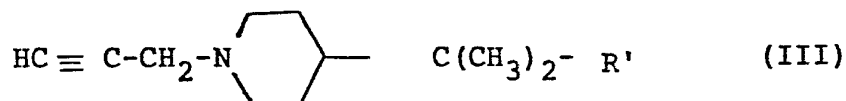
- 5 19) Concentrat liquide ou solide convenable pour l'incorporation dans ou sur des vecteurs ou supports ingérable oralement par des nuisibles à sang chaud, qui comprend de 1 à 5 % en poids de dérivé(s) de phénylpropargylamine tel(s) que revendiqué(s) dans l'une
10 des revendications 1 à 10 ou l'un de ses sels par addition d'acide.
- 20) Composition selon l'une des revendications 15 à 19 comprenant, en outre, un ou plusieurs composés à actions rodenticides de la famille de la coumarine ou
15 l'indanedione.
- 21) Procédé de préparation de dérivé de la phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans laquelle R représente un groupe R' qui représente le
20 groupe hydroxyméthyle, un groupe alcoxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe phénoxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alcanoyloxyméthyle, linéaire ou ramifié et ayant de 3 à 10 atomes de carbone, un groupe
25 benzoyloxyméthyle éventuellement substitué, un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne linéaire ou ramifiée et ayant de 2 à 9 atomes de carbone ou un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement substitué, le dit procédé comprenant la réaction d'un composé de formule générale :



(II)

dans laquelle X représente un atome d'halogène avec un composé de formule générale

5

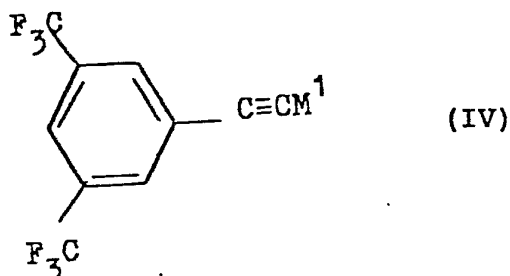


dans laquelle R' a la signification donné ci-avant.

10

- 22) Un procédé de préparation de dérivé de la phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans laquelle R représente un groupe R" qui représente un groupe hydroxyméthyle ou aminométhyle, éventuellement substitué par 1 ou 2 groupes alkyle linéaires ou
- 15 ramifiés, identiques ou différents et comprenant chacun de 1 à 4 atomes de carbone, ledit procédé comprenant la réaction d'un composé de formule générale

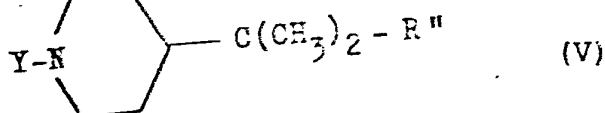
20



25

dans laquelle M¹ représente un atome d'hydrogène ou de métal alcalin ou alcalino-terreux ou de cuivre ou d'argent ou de zinc, avec un composé de formule

30



35

dans laquelle R" est tel que définit ci-avant et Y représente un atome d'hydrogène lorsque le symbole M¹ de la formule générale (IV) représente un atome d'hydrogène, ou bien Y représente un groupe

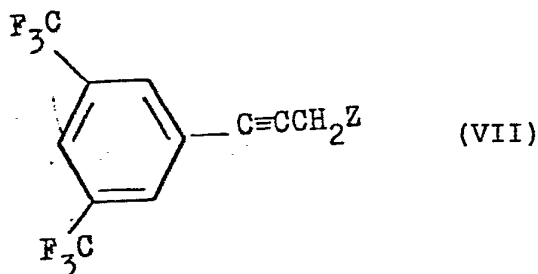
halogénométhylène, ou un groupe alcoxy-méthylène (1 à 4 atomes de carbone dans le groupe alcoxy) ou un groupe chloromercuriométhylène ou un groupe alkyl- ou aryl-sulfonyloxyméthylène, lorsque le symbole M^1 dans la

5 formule générale (IV) représente un atome métallique, et lorsque le symbole M^1 dans la formule générale (IV) représente un atome d'hydrogène, ledit procédé est effectué en présence d'une source de formaldéhyde.

23) Procédé de préparation de dérivé de la

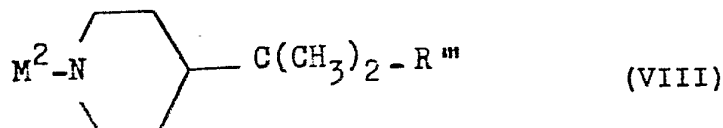
10 phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans laquelle R représente un groupe R'' qui représente le groupe hydroxyméthyle ou un groupe alkoxy-méthyle, linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone ou un groupe phénoxy-méthyle éventuellement substitué,

15 ledit procédé comprenant la réaction d'un composé de formule générale



dans laquelle Z représente un atome de chlore, de brome ou d'iode ou un groupe alkylsulfonyloxy ou

25 arylsulfonyloxy, avec un composé de formule générale



dans laquelle R'' a la signification indiquée ci-avant et M^2 représente un atome de métal alcalin ou, quand le symbole Z de la formule générale (VII) représente un

35 atome de chlore, de brome ou d'iode, M^2 peut en plus représenter un atome d'hydrogène.

- 24) Procédé de préparation de dérivé de
phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans
laquelle R représente un groupe alkanoyloxyméthyle
linéaire ou ramifié contenant de 3 à 10 atomes de
5 carbone ou un groupe benzoyloxyméthyle éventuellement
substitué ou un groupe alkylsulfonyloxyméthyle linéaire
ou ramifié contenant de 2 à 9 atomes de carbone ou un
groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement
substitué, ledit procédé comprenant la réaction d'un
10 autre composé de formule (I) dans laquelle R représente
le groupe hydroxyméthyle avec l'halogénure approprié
d'alcanoyle ou de benzoyle ou d'alkylsulfonyle ou de
phénylsulfonyle convenables.
- 25) Procédé de préparation de dérivé de
15 phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans
laquelle R représente le groupe formyle ledit procédé
comprenant l'oxydation d'un composé de formule générale
(I) dans laquelle R représente le groupe hydroxyméthyle.
- 26) Procédé de préparation de dérivé de
20 phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans
laquelle R représente un groupe aminométhyle
éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle
linéaires ou ramifiés, identiques ou différents et
contenant de 1 à 4 atomes de carbone, ledit procédé
25 comprenant la réaction avec l'ammoniac ou une amine d'un
composé homologue de formule (I) dans laquelle R
représente un groupe alkylsulfonyloxyméthyle à chaîne
linéaire ou ramifiée contenant 2 à 9 atomes de carbone
ou un groupe phénylsulfonyloxyméthyle éventuellement
30 substitué.
- 27) Procédé de préparation de dérivé de
phénylpropargylamine selon la revendication 1 dans
laquelle R représente un groupe hydroxyiminométhyle,
ledit procédé comprenant la réaction d'un sel
35 d'hydroxylamine avec le composé homologue de formule (I)
dans laquelle R représente le groupe formyle.

28) Procédé selon l'une des revendications 21 à 27 dans lequel le dérivé de phénylpropargylamine obtenu est ensuite converti en sel par addition d'acide par toute méthode connue en soi d'obtention d'un sel par addition d'acide.

5

29) Un dérivé de phénylpropargylamine selon la revendication 1, ou un sel par addition d'acide, caractérisé en ce qu'il a été préparé par un procédé revendiqué dans l'une des revendications 21 à 28.

10

