



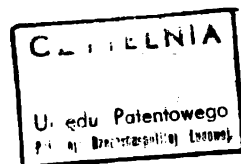
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 05 11 (P. 231109)

Pierwszeństwo: 80 05 13 dla zastrz. 3 Wielka
Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 82 04 13

Opis patentowy opublikowano: 1986 12 31



Int. Cl^s A01N 43/40
C07D 211/14

Twórcy wynalazku: Allan Peter Leftwick, Edgar William Parnell

Uprawniony z patentu: May and Baker Limited, Dagenham (Wielka Brytania)

Środek do zwalczania szkodników ciepłokrwistych oraz sposób wytwarzania nowego 1-(3,5-bistrójfluorometylofenylo)-3-(4-III rząd.-butylopiperydylo) propynu-1

1

Przedmiotem wynalazku jest środek do zwalczania niepożądanych szkodników ciepłokrwistych oraz sposób wytwarzania nowej pochodnej fenylpropargiloaminy o wzorze 1, to jest 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-(4-III rząd. butylopiperydylo) propynu-1 i jego soli addycyjnych z kwasami.

Sole addycyjne związku o wzorze 1 z kwasami obejmują sole z kwasami nieorganicznymi, np. z kwasem solnym, siarkowym, fosforowym, azotowym lub amidosulfonowym, bądź z kwasami organicznymi, np. z kwasem octowym, heptanokarboksylovym, metanosulfonowym, glutaminowym lub 2-hydroksyetasulfonowym.

Związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami są wysoce toksyczne przy podawaniu doustnym wobec zwierząt ciepłokrwistych, zwłaszcza gryzoni, np. szczurów i myszy i mogą być stosowane do zabijania ciepłokrwistych szkodników, np. do zwalczania inwazji gryzoni. Gdy w dalszej części opisu mówi się o stosowaniu związku o wzorze 1 do zwalczania ciepłokrwistych szkodników, np. w postaci środka gryzoniobójczego, odnosi się to także do soli addycyjnych związku o wzorze 1 z kwasami.

Przydatność związku o wzorze 1 jako środka gryzoniobójczego wykazano w następujących próbach.

Próba 1. Toksyczność ostra przy podawaniu doustnym myszom (szczep laboratoryjny).

Grupom myszy podawano doustnie stopniowane

2

dawki wodnej zawiesiny badanego związku i obserwowano tak długo, aż w ciągu co najmniej trzech dni nie stwierdzono żadnego przypadku padnięcia. Wartość LD₅₀ przy podawaniu doustnym, to jest dawkę w mg/kg ciężaru ciała zwierzęcia potrzebną do uśmiercenia 50% myszy, określano dla każdej dawki na podstawie liczby zwierząt padłych w okresie czasu w którym prowadzono obserwację. Otrzymane wyniki podano w tablicy 1.

Próba 2. Laboratoryjne próby karmienia prowadzone na dzikich gryzoniach.

Szczury (*Rattus norvegicus*) i myszy (*Mus musculus*) odporne na zwalczanie z populacji żyjących na dziko, karmiono w laboratorium przynętą, składającą się z grubej mąki owsianej (90%), mąki razowej (5%) i oleju kukurydzianego (5%). Po karmieniu tą przynętą w ciągu 4 dni, zastąpiono ją przynętą o tym samym składzie, do której wprowadzono 0,1% wagowych badanego związku — chlorowodoru 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-(4-III rząd. butylopiperydylo) propynu-1. Wyniki obserwacji w okresie od rozpoczęcia karmienia zatrutą przynętą podano w tablicy 1a.

Próba 3. Laboratoryjne próby karmienia myszy w 15 klatkach.

Sporządzono przynętę składającą się z grubej mąki owsianej, mąki razowej i oleju kukurydzianego (przynęta niezatruta) i przynętę o podobnym składzie, do której wprowadzono 0,1% wagowych badanego związku używanego w opisaney poprzed-

Tablica 1

	Wartość LD ₅₀	Obserwacje
Związek o wzorze 1 w postaci chlorowodoru	23	Nie ma znacznych objawów zatrucia przed śmiercią w okresie pomiędzy 3 a 9 dniami od chwili podania
Związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady	68	Pewne oznaki zatrucia widoczne po 1 lub 2 dniach od chwili podania. Śmierć następuje w 2 do 4 dni od chwili podania

Tablica 3

Liczba myszy w klatkach	Ilość zjedzonej zatrutej przynęty (g)			Śmiertelność	Ilość dni do padnięcia/ zakres	
	dzień 1 do 7	dnie 8 do 14	dnie 15 do 21			
5						
10	16	55,0	0,5	0,0	93,8	4 do 12
	15	43,0	1,2	0,3	93,7	4 do 9
	24	42,3	3,5	0,7	91,7	3 do 28
	16	25,7	2,0	0,3	93,8	6 do 10

15 Jednemu samcowi i dziesięciu samicom szczurów dawano do wyboru dwa miejsca karmienia i w każdym z nich zwierzętom oferowano przynętę, składającą się ze średniogrubej mąki owsianej (95%) i mąki razowej (5%) (przynęta niezatruta).

20 Po sześciu dniach, w ciągu których w obu miejscach karmienia zwierzętom oferowano przynętę niezatrutą, w jednym z miejsc karmienia zastępowano ją przynętą o takim samym składzie, do której wprowadzono dodatkowo 0,1% wagowych ba-

Tablica 1a

Gatunek	Płeć	Śmiertelność	Śmiertelna dawka badanego związku (mg) kg ciężaru ciała zwierzęcia		Ilość dni do uśmiercenia	
			średnia	zakres	średnio	zakres
szczury	samce	5/5	122,1	102,3 do 150,7	7,2	6 do 8
	samice	5/5	129,7	70,6 do 210,0	5,8	5 do 6
myszy	samce	5/5	606,8	345,6 do 866,6	6,2	6 do 7
	samice	5/5	493,8	446,4 do 570,0	5,8	5 do 7

nio próbie 2 (przynęta zatruta). Przynęty te stosowano w następujących próbach prowadzonych na myszach (*Mus musculus*) hodowanych w klatkach.

Próba 3a. Oferowano zatrutą przynętę 4 samcom i 4 samicom myszy. W okresie od rozpoczęcia podawania zatrutej przynęty uzyskano wyniki przedstawione w tablicy 2.

Tablica 2

Ilość zjedzonej zatrutej przynęty (g)				Śmiertelność	Ilość dni do padnięcia	
1 dzień	2 dzień	3 dzień	4—7 dzień		średnio	zakres
19,1	18,8	15,4	13,7	100	5,5	5 do 7

Próba 3b. Grupom myszy oferowano do wyboru przynętę zatrutą i niezatrutą. W okresie od rozpoczęcia podawania przynęt zaobserwowano rezultaty próby przedstawione w tablicy 3.

Próba 4. Symulowana w laboratorium próba polowa na dzikich szczurach (*Rattus norvegicus*) w niewoli.

40 danego związku stosowanego w próbie 2 (przynęta zatruta), oferując w dalszym ciągu w drugim miejscu karmienia przynętę niezatrutą. Wyniki obserwacji w ciągu 6 dni poprzedzających podanie trucizny (dni —6 do —1) do dwunastego dnia po podaniu trucizny przedstawiono w tablicy 4.

Tablica 4

Okres czasu poprzedzający podanie zatrutej przynęty	Ilość zjedzonej przynęty (g)			Kumulująca się śmiertelność %	
	Punkt karmienia A Przynęta niezatruta	Punkt karmienia B Przynęta niezatruta	Całkowita ilość zjedzonej przynęty		
50					
55	—6	11,0	18,9	29,9	—
	—5	51,7	42,4	94,1	—
	—4	153,4	31,1	184,5	—
	—3	130,7	94,1	224,8	—
	—2	112,9	81,0	193,9	—
65	—1	99,0	42,0	141,0	—

Tablica 4 (ciąg dalszy)

1	Przynęta Punkt karmie- nia A Przynęta zatruta	3	4	5
1	99,7	80,1	179,8	—
2	95,2	65,9	161,1	—
3	19,8	67,4	97,2	—
4	5,1	38,1	43,2	30
5	1,8	27,7	29,5	—
6	—	19,3	19,3	60
7	—	4,0	4,0	70
8	—	6,5	6,5	80
9	1,3	3,7	5,0	90
10	—	—	—	—
11	0,7	0,7	1,4	—
12	—	—	—	100

Próba 5. Próby polowe na szczurach (*Rattus norvegicus*).

Na trzech farmach prowadzono próby polowe na szczurach odpornych na zwalczanie. Przynęty sporządzono ze średniogrubej mąki owsianej lub z namoczonej pszenicy, wprowadzając do nich 0,1% wagowych badanego związku stosowanego w próbie 2. Partie przynęty po 100 g rozkładano w miejscach, w których zauważono szczury.

Ilość przynęty zjedzonej w ciągu dnia przez szczury określano wagowo, a o obecności lub nieobecności szczurów wnioskowano na podstawie ilości zjedzonej przynęty i licząc ślady obecności szczurów rozłożonych w tym celu kawałkach tkaniny pokrytym kurzem. Otrzymane wyniki przedstawiono w tablicy 5. Wskazują one, że ilość przynęty zjedzonej dziennie spadała do czwartego dnia próby o 85—97% w porównaniu z ilością zjadaną w pierwszym dniu próby. Oceniono, że około 80% szczurów, obecnych początkowo na farmach, zostało uśmierconych w ciągu czterech dni próby, co stanowi znacznie wyższą procentową śmiertelność niż uzyskiwana zwykle w ciągu tego samego okresu czasu, gdy w podobny sposób stosuje się gryzoniobójcze antykoagulanty.

Próba 6. Próby polowe na myszach (*Mus musculus*).

(1) W 3 miejscach nawiedzanych przez myszy wykładano nietoksyczną przynętę i określono wagowo ilość zjedzonej przynęty. (2) Usuwano nietoksyczną przynętę i zastępowano podobną przynętą, zawierającą 0,1% wagowych badanego związku stosowanego w próbie 2 (przynęta zatruta). Ilość zjedzonej zatrutej przynęty określano podobnie wagowo w ciągu trzech tygodni. (3) Następnie usuwano zatrutą przynętę i zastępowano ją przynętą nietoksyczną, której zjedzoną ilość również określano wagowo. Otrzymane wyniki podano w tablicy 6, a stopień zwalczania obliczano przez porównanie ilości nietoksycznej przynęty, zjadanej przed i po stosowaniu zatrutej przynęty.

Tablica 5

Dzień	Ilość zjedzonej przynęty (g)		
	Farma 1	Farma 2	Farma 3
1	2060	1455	4800
2	440	1100	2680
3	130	730	360
4	60	210	445
6	245	—	—
7	130	405	565
8	85	135	205
9	30	40	185
10	10	30	65
11	40	10	15
14	65	95	—
15	—	45	—
16	—	0	—
Ogólna liczba padłych szczurów zaobserwowana podczas próby	44	8	113

„—” — nie zarejestrowano zjedzonej ilości

Tablica 6

Miejsce	(1) Ilość nietoksycznej przynęty zjadanej w ciągu tygodnia przed zastąpieniem jej zatrutą przynętą (g)	(2) Ilość zjadanej zatrutej przynęty (g)			(3) Ilość nietoksycznej przynęty zjadanej w ciągu tygodnia w okresie po zastosowaniu zatrutej przynęty (g)	Szacunkowe zwalczenie %
		Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3		
1	912	368	1	—	11	98,8
2	897	441	0	—	10	98,9
3	1880	929	115	11	0	100

„—” — nie oznaczano

Związek o wzorze 1 wytwarza się, poddając reakcji związek o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom jodu, ze związkiem o wzorze 3, to jest z 4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydyną.

Reakcję pomiędzy związkiem o ogólnym wzorze 2 a związkiem o wzorze 3 można prowadzić w obecności soli jednowartościowej miedzi, korzystnie jodku miedziawego, w obecności (a) dwuchloro-bis(trójfenylofosfino)palladu, i, ewentualnie, trójarylofosfiny, korzystnie trój-o-tolilofosfiny lub trójfenylofosfiny, albo (b) związku dwuwartościowego palladu, korzystnie octanu palladu i trójarylofosfiny, korzystnie trój-o-tolilofosfiny lub trójfenylofosfiny.

Reakcję można prowadzić ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. acetonitrylu, w obecności zasady organicznej, np. dwuetyloaminy, i w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Jako rozpuszczalnik tego procesu dogodnie może służyć zasada organiczna.

Związek o wzorze 3 można wytwarzać w reakcji 4-III rzęd.-butylopiperydyny z 1-bromopropynem-2 lub, dogodnie, 1-chloropropynem-2 w obecności zasady nieorganicznej lub organicznej, np. węglanu potasu lub nadmiaru 4-III rzęd.-butylopiperydyny.

Reakcję można prowadzić ewentualnie w obecności obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. metanolu, acetonu lub acetonitrylu.

Sole addycyjne związku o wzorze 1 z kwasami można wytwarzać metodami znanymi jako takie, np. przez reagowanie stechiometrycznych ilości związku o wzorze 1 i odpowiedniego kwasu, np. kwasu nieorganicznego, takiego jak kwas solny, siarkowy, fosforowy, azotowy lub amidosulfonowy, lub kwasu organicznego, takiego jak kwas octowy, heptanokarboksylowy, metanosulfonowy, glutaminowy lub 2-hydroksyetasanosulfonowy, w odpowiednim rozpuszczalniku, np. eterze etylowym, octanie etylu lub acetonie.

Sole addycyjne z kwasami można oczyszczać przez przekryształowanie z jednego, dwóch lub więcej rozpuszczalników. Tworzenie soli addycyjnej z kwasem zapewnia środek techniczny do otrzymywania związku o wzorze 1 w czystej postaci.

Związki o ogólnym wzorze 2, można wytwarzać metodami znanymi jako takie.

Sposób wytwarzania związku o wzorze 1 i jego soli addycyjnych z kwasami ilustrują następujące przykłady.

Przykład I. Do 5,1 g 3,5-bistrójfлуorometylojodobenzenu, który można wytworzyć jak opisano przez S. D. Rossa i in., J. Amer. Chem. Soc. (1953), 75, (4964-4969) dodaje się kolejno w obojętnej atmosferze 0,03 g jodku miedziawego, 0,05 g dwuchlorobis(trójfenylofosfino)palladu, 2,69 g 4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydyny i 20 ml bezwodnej dwuetyloaminy i następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej, po czym odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa

wodna), a pozostałość ekstrahuje eterem etylowym (4×100 ml).

Połączone ekstrakty eterowe traktuje się węglem odfarwiającym, sączy i do przesączu dodaje, mieszając, niewielki nadmiar nasyconego roztworu chlorowodoru w bezwodnym eterze etylowym. Otrzymaną zawiesinę sączy się a pozostałość przemywa eterem etylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5,1 g chlorowodoru 1-/3,5-bistrójfлуorometylo-/3-(4-III rzęd.-butylopiperydyno)propynu-1 o temperaturze topnienia po przekryształowaniu z etanolu, wynoszącej 215—216°C.

Stosowaną jako substrat 4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydynę można otrzymać następująco.

Do roztworu 98,9 g 4-III rzęd.-butylopiperydyny (którą można wytworzyć jak opisano w opisie patentowym St. Zjedn. Am. nr 3101340) w 1,2 litra bezwodnego acetonu dodaje się 196 g bezwodnego węglanu potasu i otrzymaną zawiesinę chłodzi się, mieszając, w obojętnej atmosferze, do temperatury 0°C. Następnie, utrzymując temperaturę poniżej 5°C, wkrapla się roztwór 87,5 g 1-bromopropynu-2 w 100 ml bezwodnego acetonu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna).

Tak otrzymany pozostały olej ekstrahuje się eterem naftowym (temperatura wrzenia 40—60°C). Powstały roztwór traktuje się odfarwiającym węglem drzewnym, sączy i przesącz odparowuje, otrzymując 105 g 4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydyny o temperaturze topnienia 48—49°C, którą można oczyszczać dalej przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) (temperatura wrzenia 108—110°C pod ciśnieniem 1999,83 Pa) lub na drodze sublimacji pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze 80°C pod ciśnieniem 2666,44 Pa.

4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydynę można też otrzymać jak opisano wyżej, lecz zastępując 1-bromopropyn-2 równoważną ilością 1-chloropropynu-2.

Przykład II. Do 61,0 g 3,5-bistrójfлуorometylo-bromobenzenu (który można wytwarzać jak opisano przez E. T. McBee i innych, J. Amer. Chem. Soc. 1950, 72, 1651) dodaje się 37,3 g 4-III rzęd.-butylo-1-(propyn-2-ylo)piperydyny, (otrzymanej jak opisano w przykładzie I) i 800 ml bezwodnej dwuetyloaminy i do tak otrzymanego roztworu, mieszając, w obojętnej atmosferze, dodaje się 0,26 g dwuchlorobis(trójfenylofosfino)palladu, 0,26 g jodku miedziawego i 0,26 g trójfenylofosfiny. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 17 godzin w warunkach wrzenia pod chłodnicą zwrotną a następnie chłodzi i sączy. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna), a tak otrzymany pozostały olej rozpuszcza się w eterze etylowym. Następnie mieszając, do eterowego roztworu dodaje się niewielki nadmiar nasyconego roztworu chlorowodoru w bezwodnym eterze etylowym.

Powstałą zawiesinę sączy się i stałą pozostałość przemywa się eterem etylowym i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 72 g chlorowodoru 1-/3,5-bistrójfлуorometylofenylo-/3-/4-III rzęd. buty-

lopiperdydno/propynu-1, który następnie rozdziela się między niewielki nadmiar 2 N wodnego roztworu wodorotlenku sodu i eteru etylowego. Warstwę eterową suszy się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje, otrzymując 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 w postaci oleju, którego analiza elementarna daje następujące wyniki:

dla $C_{20}H_{22}F_6N$

obliczono: C — 61,4%, H — 5,9%, N — 3,6%

znaleziono: C — 61,7%, H — 5,8%, N — 3,5%

Przykład III. Roztwór 9,78 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 otrzymanego jak opisano w przykładzie II) w 12,5 ml bezwodnego eteru etylowego mieszając i chłodząc zadaje się roztworem 2,40 g kwasu metanosulfonowego w 12,5 ml bezwodnego eteru etylowego. Odsąca się stały osad, przemywa ochłodzonym bezwodnym eterem etylowym i suszy w ciągu 2 godzin pod ciśnieniem 6,666 Pa, otrzymując 11,61 g metanosulfonianu 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 o temperaturze topnienia 164—165°C, w postaci białego proszku, którego analiza elementarna daje następujące wyniki:

Dla $C_{21}H_{27}F_6NO_3S$

obliczono: C — 51,73%, H — 5,58%, N — 2,87%

znaleziono: C — 51,3%, H — 5,49%, N — 2,60%

Przykład IV. Roztwór 6,1 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 (otrzymanego jak opisano w przykładzie II) w 20 ml octanu etylu zadaje się 2,19 g kwasu 2-hydroksyetasulfonowego w 20 ml octanu etylu. Odparowanie rozpuszczalnika daje woskowate ciało stałe o temperaturze topnienia 107—109°C, które po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu i eteru etylowego daje 5,61 g 2-hydroksyetasulfonian 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 (zawierającego 0,23 mole wody krystalizacyjnej) w postaci białego, kryształicznego ciała stałego o temperaturze topnienia 181—119°C, którego analiza elementarna daje następujące wyniki:

Dla $C_{22}H_{28}F_6NO_4S \cdot 0,23 H_2O$

obliczono: C — 50,64%, H — 5,65%, N — 2,68%,
 H_2O — 0,8%

znaleziono: C — 50,3%, H — 6,05%, N — 2,68%,
 H_2O — 0,8%

Przykład V. 0,98 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 (otrzymanego jak opisano w przykładzie II) traktuje się 10,22 ml 0,2446 molarnego roztworu kwasu azotowego i 15 ml acetonu, po czym roztwór natychmiast odparowuje się do suchości pod zmniejszonym ciśnieniem (pompa wodna) w temperaturze nie wyższej niż 30°C. Tak otrzymaną białą stałą pozostałość suszy się nad pięciotlenkiem fosforu w ciągu 16 godzin pod ciśnieniem 0,1333 Pa, otrzymując 1,15 g azotanu 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 o temperaturze topnienia 151°C (z rozkładem), którego analiza elementarna daje następujące wyniki:

Dla $C_{20}H_{24}F_6N_2O_8$

obliczono: C — 52,86%, H — 5,32%, N — 6,16%

znaleziono: C — 52,8%, H — 5,29%, N — 6,22%

Przykład VI. Poddawany mieszanemu roztwór 0,98 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 (otrzymanego jak opisano w przykładzie II) w 50 ml bezwodnego eteru etylowego zadaje się 10 ml 0,25 molarnego roztworu kwasu siarkowego w bezwodnym eterze etylowym. Mieszaninę pozostawia się na 30 minut do odstania i następnie sączy.

Stałą pozostałość przemywa się bezwodnym eterem etylowym (2×20 ml) i suszy w ciągu 48 godzin nad pięciotlenkiem fosforu pod ciśnieniem 1,333 Pa, otrzymując 1,15 g wodorosiarczanu 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd. butylopiperydydno/propynu-1 o temperaturze topnienia 221—222°C, w postaci białego proszku, którego analiza elementarna daje następujące wyniki:

Dla $C_{20}H_{24}F_6NO_4S$

obliczono: C — 49,07%, H — 5,15%, N — 2,86%

znaleziono: C — 49,1%, H — 5,02%, N — 2,76%

Związki wytworzone sposobem według wynalazku służą do zwalczania niepożądanych szkodników ciepłokrwistych, zwłaszcza gryzoni, polegającym na doustnym podawaniu zwierzętom śmiertelnie działającej ilości związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem, a zwłaszcza do zwalczania lub wyplenienia plagi gryzoni, np. szczurów i myszy, takich jak np. *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* i *Mus musculus*.

Doustne podawanie niepożądanemu zwierzęciu śmiertelnie działającej ilości związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem można osiągnąć przez podawanie pojedynczej dużej dawki związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem (dawkowanie ostre), bądź, korzystnie przez podawanie szeregu mniejszych dawek (dozowanie przewlekłe). Gdy związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem stosuje się do zwalczania niepożądanych szkodników ciepłokrwistych, np. gryzoni, należy zachować standardowe środki ostrożności aby uniknąć podania ich ludziom lub zwierzętom domowym i dzikim, których zwalczanie lub wyplenienie nie jest pożądane.

Szczególnie wartościową właściwością związku o wzorze 1 i jego soli addycyjnych z kwasami, zwłaszcza gdy stosuje się je jako środki gryzoniobójcze jest to, że istnieje okres czasu, zwykle 2—9 dni, pomiędzy spożyciem a wystąpieniem objawów zatrucia lub śmiercią, podczas którego może nastąpić spożycie dalszych ich ilości aż do padnięcia przy podawaniu przewlekłym, podczas którego gryzoń może opuścić miejsce, w którym nastąpiło spożycie trucizny, zmniejszając tym samym ryzyko powstania podejrzenia lub unikania źródła pokarmu, powstające wśród zwierząt traktowanych i nietraktowanych trucizną.

Dalszą szczególnie korzystną właściwością związku o wzorze 1 i jego soli addycyjnych z kwasami jest to, że głównym objawem zatrucia jest uspokojenie i zatrute zwierzęta umierają spokojnie, bez wykazywania oznak niepokoju. Chociaż istnieje pewien okres czasu pomiędzy spożyciem a śmiercią, jest on krótszy niż w przypadku antykoagulacyjnych środków gryzoniobójczych i pozwala uzyskać korzystne skrócenie okresu czasu traktowania trutką i obserwacji, konieczny do uzyskania pewno-

ści, że nastąpiło zadowalające zwalczanie plagi ciepłokrwistych szkodników, zwłaszcza gryzoni.

Środki gryzoniobójcze typu antykoagulantów, np. typu kumaryny, takie jak warfarin, i typu indandionu, np. chlorophacinone, stosowane są szeroko do zwalczania i wyplenienia plag gryzoni, zwłaszcza szczurów i myszy, jednak pojawienie się w wielu miejscach szczepów gryzoni, zwłaszcza szczurów i myszy, odpornych na antykoagulacyjne środki gryzoniobójcze zmniejsza skuteczność tych środków.

Stwierdzono, że związek o wzorze 1 i jego sole addycyjne z kwasami są równie toksyczne wobec szczepów gryzoni odpornych na antykoagulacyjne środki gryzoniobójcze jak i wobec gryzoni nie posiadających tej odporności. Tak więc, korzystny sposób zwalczania gryzoni, zwłaszcza szczurów i mszyny, np. *Rattus rattus*, *Rattus norvegicus* i *Mus musculus*, odpornych na działanie antykoagulacyjnych środków gryzoniobójczych, polega na doustnym podawaniu tym gryzoniom działającej uśmiercająco ilości związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem.

Skutecznie działającą uśmiercającą ilość związku o wzorze 1 i jego soli addycyjnych z kwasami można, w miarę potrzeby, podawać w postaci nierozcieńczonej ciepłokrwistym szkodnikom, np. gryzoniom, które pragnie się zabić, zwykle jednak podaje się go w postaci ciekłych lub stałych jadalnych środków np. zatrutych przynęt.

Tak więc, przedmiotem wynalazku jest środek do zwalczania niepożądanych szkodników ciepłokrwistych do podawania doustnego, zawierający związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem, wprowadzoną do lub na odpowiedni jadalny nośnik, taki jak rośliny zbożowe, np. mączki roślinne takie jak mączka owsiana, mąka, np. mąka pszenna, skrobia kukurydziana, chleb, ciasto ziarno, owoce, czekolada karmy zwierząt, oleje i tłuszcze roślinne i zwierzęce, np. olej z orzeszków ziemnych i olej kukurydziany oraz inne znane jadalne materiały roślinne i zwierzęce, np. ryby i spreparowana pasza dla zwierząt, zawierająca lub nie zawierająca jadalne dodatki, np. przyciągające substancje zapachowe, środki wiążące, antyutleniające, środki powierzchniowocenne, np. środki zwilżające, dyspergujące lub emulgujące, i substancje barwiące ostrzegawczo. Jako szczególnie odpowiedni jadalny nośnik można stosować czekoladę, zarówno samą jak i z innymi jadalnymi nośnikami, a cukier można korzystnie stosować z innymi jadalnymi nośnikami, aby zwiększyć chęć spożycia.

Zatrute przynęty mogą mieć naturalną postać fizyczną stosowanego jadalnego nośnika, np. postać cieczy lub proszków, lub mogą być przygotowywane jeśli to potrzebne, w postaci granulek, pigulek, granulowanej paszy, tabletek lub past. Zatrutą przynętę w postaci cieczy, ciała stałego lub pasty można, w miarę potrzeby, umieszczać w torebkach łatwych do otwarcia przez szkodniki, np. szczury. Zatrute przynęty o odpowiedniej postaci fizycznej, np. stałych jadalnych nośników, takich jak mączki roślinne lub mąka, zawierające 2—20% cukru, i/lub oleju roślinnego lub zwierzęcego, bądź czekolady, mogą być w miarę potrzeby, powlekane

lub impregnowane na substancjach nośnych składających się z małych kawałków odpowiednich materiałów obojętnych, np. bloków lub arkuszy wosku, drewna, syntetycznych tworzyw, brystolu lub papieru, przy czym szczególnie odpowiednim materiałem do powlekania na takich substancjach nośnych jest czekolada.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

Szczególnie przydatne przynęty gryzoniobójcze zawierają od 0,001 do 10% wagowych 1-/3,5-bistrój-fluorometylofenylo-/3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno-/popynu-1 lub jego soli addycyjnej z kwasem, od 85 do 98,009% wagowych zbożowego nośnika, od 1 do 5% wagowych oleju roślinnego lub zwierzęcego i ewentualnie do 0,05% substancji nadającej ostrzegawcze zabarwienie.

Środki według wynalazku do podawania doustnego mogą też zawierać związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem w połączeniu ze stałymi jadalnymi nośnikami, którymi są proszki np. sproszkowany talk, które mogą być stosowane jako środki tropiące. Takie środki tropiące można umieszczać w miejscach, zwłaszcza na tropach, zwyczajowo uczęszczanych i używanych przez gryzoni, gdzie przylegają one do futra i stóp gryzoni i są następnie spożywane podczas czyszczenia.

Ciekłe i stałe środki według wynalazku przyjmowane doustnie korzystnie zawierają 0,001—10%, zwłaszcza 0,05—0,2% wagowych związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem i mogą być sporządzane przez wprowadzanie związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem w postaci nierozcieńczonej w lub na ciekłe lub stałe jadalne nośniki lub substancje nośne, lecz korzystnie sporządza się je przez wprowadzenie do lub na przyswajane nośniki lub substancje nośne ciekłych lub stałych koncentratów zawierających związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem.

Wprowadzenie związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem w postaci nierozcieńczonej lub w postaci stałych lub ciekłych koncentratów do lub na spożywane nośniki lub substancje nośne można uzyskać w znany sposób, taki jak mieszanie lub wprowadzanie w postaci roztworu i usuwanie rozpuszczalnika, np. przez odparowanie.

45
50

Ciekłe lub stałe środki do przyjmowania doustnego zawierające związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem, wprowadzony do lub na odpowiedni przyjmowany doustnie nośnik lub substancję nośną, może być umieszczany w miejscach nawiedzanych przez szkodniki.

Środki według wynalazku stosuje się zwłaszcza do ochrony upraw roślin, np. upraw zbóż i plantacji, np. plantacji palm olejowych oraz do ochrony budynków mieszkalnych, zabudowań gospodarczych, budynków przemysłowych, handlowych i biurowych, np. fabryk, szpitali, budynków użyteczności publicznej, magazynów, sklepów, magazynów dostawczych i stocznii, a także obszarów w pobliżu tych budynków i statków, przed szkodami powodowanymi przez szkodniki, zwłaszcza gryzoni, np. myszy i szczury.

65

Pod określeniem „środek przyjmowany doustnie” rozumie się środek, który może być przyjmowany doustnie przez ciepłokrwiste szkodniki, np. gryzoni, który nie odstrasza tych szkodników i który,

po spożyciu, uwalnia śmiertelnie działającą ilość związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem w ciełe zwierzęcia. Odpowiednio przyjmowane doustnie nośniki i substancje nośne mają właściwości odpowiednie do tworzenia takich środków przyjmowanych doustnie i są chemicznie i fizycznie zgodne ze związkiem o wzorze 1 lub jego solami addycyjnymi z kwasami.

Ciekłe lub stałe koncentraty nadające się do sporządzania ciekłych lub stałych przyjmowanych doustnie preparatów środka według wynalazku, zawierają związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem w połączeniu z odpowiednimi ciekłymi lub stałymi rozcieńczalnikami lub nośnikami, np. roztworami, emulsjami, syropami, pastami, granulami, tabletkami, granulatami lub proszkami, z lub bez jadalnymi dodatkami, np. opisanymi poprzednio.

Odpowiednimi rozcieńczalnikami, stosowanymi w koncentratkach są stałe lub ciekłe substancje dające się mieszać ze związkiem o wzorze 1 i jego solami addycyjnymi z kwasami i przyjmowanym doustnie nośnikiem lub substancją nośną i nie wywierające niekorzystnego wpływu na przyjmowanie przez zwierzę takiego przyjmowanego doustnie nośnika lub materiału nośnego, lub które, w przypadku rozcieńczalników ciekłych, dają się łatwo usuwać po wprowadzeniu ciekłego koncentratu do lub na przyjmowany doustnie nośnik lub materiał nośny, np. przez odparowanie.

Odpowiednie stałe rozcieńczalniki stosowane w koncentratkach środków według wynalazku obejmują skrobię, sacharozę, laktozę i opisane poprzednio jadalne nośniki. Odpowiednie ciekłe rozcieńczalniki koncentratów środków według wynalazku obejmują wodę i oleje roślinne lub zwierzęce oraz rozpuszczalniki organiczne, np. ksylen, izoforon, dioksan, lub aceton. Szczególnie przydatne, zwłaszcza do sporządzania stałych koncentratów przyjmowanych doustnie, są ciekłe koncentraty zawierające związek o wzorze 1 rozpuszczony w rozpuszczalnikach mieszających się ze związkiem o wzorze 1 i przyjmowany doustnie nośnik lub materiał nośny, do lub na który wprowadza się koncentrat, i który to rozpuszczalnik nie wywiera niekorzystnego wpływu na przyswajalność przez zwierzę przyjmowanego doustnie nośnika lub materiału nośnego, np. nie odstrasza gryzoni.

Takimi rozpuszczalnikami są np. olej arachidowy, olej kukurydziany, ksylen, izoforon, dioksan i aceton. Ciekłe koncentraty mogą też mieć postać wodnych lub wodno-organiczných roztworów, zawiesin i emulsji. Do tych celów szczególnie nadają się sole addycyjne związku o wzorze 1 z kwasami.

Jak to jest oczywiste dla znawcy, ciekłe i stałe koncentraty środków według wynalazku mogą mieć skład podobny do ciekłych i stałych przyjmowanych doustnie środków według wynalazku, zawierając jedynie związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem w większym stężeniu, i mogą być rozcieńczane dalszą ilością odpowiedniego przyjmowanego doustnie nośnika lub materiału nośnego w celu otrzymania środka gotowego do podawania zwierzętom. Ciekłe i stałe koncentraty środka według wynalazku nadające się do wpro-

wadzenia do lub na przyjmowane doustnie nośniki lub materiały nośne zawierają korzystne 1—90%, zwłaszcza 1—5% wagowych związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem.

5 Gdy w opisie mówi się o zawartości w % wagowych 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1 i jego soli addycyjnych z kwasami w przyjmowanych doustnie środkach według wynalazku, należy rozumieć, że ta zawartość procentowa odnosi się do zawartości 10 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1 w solach addycyjnych z kwasami.

15 Ciekłe i stałe, przyjmowane doustnie, środki gryzoniobójcze według wynalazku, ewentualnie w postaci koncentratów, mogą zawierać związek o wzorze 1 lub jego sól addycyjną z kwasem w połączeniu, jeśli to pożądané, z jednym lub więcej czynnym związkiem antykoagulacyjnym, np. typu kumaryny, takim jak warfarin, lub typu indandionu, takim jak chlorophacinon.

20 Przykłady VII—XI ilustrują środki gryzoniobójcze według wynalazku.

25 Przykład VII. Sporządza się koncentrat, rozpuszczając 2 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1 w 100 ml oleju arachidowego. Koncentrat ten można wprowadzać do jadalnej przynęty w ilości 0,001—10% wagowych, korzystnie 0,05—0,2% wagowych związku w stosunku do całkowitego ciężaru przynęty, przez zmieszanie ze zbożem, ziarnem, mąką, otrębami, jarczynami lub mięsem. Takie środki do przyjmowania doustnego nadają się do zwalczania niepożądanych gryzoni.

35 Przykład VIII. Sporządza się środek gryzoniobójczy, rozpuszczając 1,0 g 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1 w 20 ml acetonu i impregnując homogenicznie roztworem 1 kg granulowanego laboratoryjnego pożywienia szczurów, otrzymując zatrutą przynętę, nadającą się do zwalczania niepożądanych gryzoni.

40 Przykład IX. 5 g chlorowodoru 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1 miesza się dokładnie z mieszaniną 45 100 g sacharozy, 30 g mąki pszennej i 70 g skrobi kukurydzianej. Taki sproszkowany koncentrat stosuje się do powlekania kawałków odpadków mięsa, takiego jak wołowina lub wieprzowina, sporządzając trutkę do zwalczania niepożądanych gryzoni.

50 Przykład X. Sporządza się środek gryzoniobójczy, mieszając dokładnie w mieszalniku 1 g chlorowodoru 1/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propynu-1, 899 g mąki owsianej, 50 g mąki razowej i 50 g oleju kukurydzianego aż do otrzymania równomiernego rozprowadzenia składników w mieszaninie, otrzymując trutkę nadającą się do zwalczania niepożądanych gryzoni. Jeśli trzeba, do środka tego można wprowadzić 60 0,05% wagowych odpowiedniej substancji, nadającej ostrzegawcze zabarwienie, np. błękitu chlorazolowego.

65 Przykład XI. W mieszalniku miesza się razem dokładnie 1,0 g chlorowodoru 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rzęd.-butylopiperydyno/propy-

nu-1, 949 g gruboziarnistej, wilgotnej mąki owsianej i 50 g cukru, aż do uzyskania równomiernej dystrybucji wszystkich składników w mieszaninie, otrzymując środek gryzoniobójczy w postaci trutki, którą można używać do zwalczania niepożądanych gryzoni. Jeśli trzeba, w skład środka wprowadza się 0,05% wagowych substancji nadającej ostrzegawcze zabarwienie, np. błękitu chlorazolowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Środek do zwalczania niepożądanych szkodników ciepłokrwistych, w postaci stałej lub ciekłej, zawierający substancję czynną i nośnik lub materiał nośny spożywany przez szkodniki, **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera 0,001—90%

wagowych 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rząd.-butylopiperydyno/propynu-1 o wzorze 1, lub jego soli addycyjnej z kwasem.

2. Środek według zastrz. 1, **znamienny tym**, że zawiera 1—10% wagowych związku o wzorze 1 lub jego soli addycyjnej z kwasem.

3. Sposób wytwarzania 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rząd.-butylopiperydyno/propynu-1 ewentualnie w postaci soli addycyjnej z kwasem,

10 **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z 4-III rząd. butylo-1-/propyn-2-ylo/piperidyną i ewentualnie otrzymany 1-/3,5-bistrójfluorometylofenylo/-3-/4-III rząd.-butylopiperydyno/propyn-1

15 -1 przeprowadza się w znany sposób w sól addycyjną z kwasem.

