



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

221830

(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 11 05 81
(21) (PV 3463-81)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 13 05 80
(80 15740) Velká Británie
(40) Zveřejněno 15 09 82
(45) Vydáno 15 07 85

(51) Int. Cl.³

A 01 N 43/40
A 01 N 37/00
C 07 D 211/00

(72) Autor vynálezu

LEFTWICK ALLAN PETER, ILFORD, PARNELL EDGAR WILLIAM, HORNBURCH
(Velká Británie)

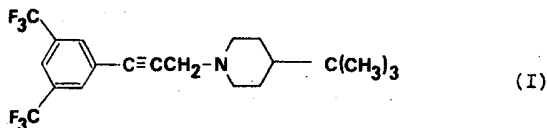
(73) Majitel patentu

MAY & BAKER LIMITED, DAGENHAM (Velká Británie)

(54) Požerový prostředek k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů,
a způsob výroby účinných látek

Vynález se týká požerových prostředků k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů, obsahujících jako účinné látky nový fenylpropargylaminový derivát a jeho adiční soli s kyselinami, jakož i způsobu výroby tohoto fenylpropargylaminového derivátu a jeho adičních solí s kyselinami.

Sloučeninami používanými ve smyslu vynálezu jsou fenylpropargylaminový derivát vzorce I



[tj. 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in] a jeho adiční soli s kyselinami. Shora uvedená sloučenina může tvořit adiční soli s anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou, kyselinou dusičnou nebo kyselinou sulfamovou, nebo s organickými kyselinami, například s kyselinou octovou, kyselinou oktanovou, kyselinou metansulfonovou, kyselinou glutamovou nebo kyselinou 2-hydroxyetansulfonovou.

Sloučenina vzorce I a její adiční soli s kyselinami jsou při orálním podání vysoce toxické pro teplokrevné živočichy, zejména pro hlodavce, například pro myši a krysy, a lze je používat k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů, například hlodavců. Pokud je v tomto textu zmínka o použití sloučeniny vzorce I k hubení teplokrevných nežádoucích živočichů, například o jejím použití jako rodenticidu, zahrnuje takováto zmínka automaticky i adiční soli sloučeniny obecného vzorce I s kyselinami.

Použitelnost sloučeniny vzorce I jako rodenticidu dokládají následující testy.

T e s t 1

Akutní orální toxicita pro myši (laboratorní kmen)

Skupinám myši se orálně podají odstupňované dávky testované sloučeniny ve formě vodné suspenze a zvířata se pozorují tak dlouho, až alespoň po dobu tří nedojde k žádnému uhynutí. Z počtu pokusných zvířat použitých pro každou z testovaných dávek, která uhynula během doby pozorování, se stanoví hodnota LD50 akutní toxicity při orálním podání, tj. dávka v mg/kg tělesné hmotnosti zvířete, potřebná k usmrcení 50 % pokusných myši. Testované sloučeniny, výsledky pozorování a hodnoty LD50 jsou uvedeny v následujícím přehledu.

Testovaná látka	LD50	Výsledky pozorování
sloučenina vzorce I ve formě hydrochloridu	23	žádné výrazné známky otravy před uhynutím v době od 3 do 9 dnů po podání
sloučenina vzorce I ve formě volné báze	68	určité známky otravy zjištěny 1 nebo 2 dny po podání. K uhynutí došlo v době od 2. do 4. dne po podání.

T e s t 2

Laboratorní požerové testy na divokých hlodavcích

Krasy (*Rattus norvegicus*) a myši (*Mus musculus*), rezistentní na warfarin, pocházející z divokých populací, se v laboratoři krmí potravou sestávající z 90 % ovesného šrotu, 5 % hrubé pšeničné mouky a 5 % kukuřičného oleje. Po jednodenním krmení se pokusným zvířatům podává potrava stejného složení, do níž bylo přidáno 0,1 % hmotnostní testované látky, tj. 1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochloridu. V době od začátku krmení potravou s účinnou dávkou po několik následujících dnů byly zjištěny výsledky shrnuté do následující tabulky 1.

T a b u l k a 1

Druh	Pohlaví	Mortalita	Letální dávka testované látky (mg/kg tělesné hmotnosti)		Počet dnů do uhynutí	
			průměr	rozmezí	průměr	rozmezí
krysa	samec	5/5	122,1	102,3 až 150,7	7,2	6 až 8
	samice	5/5	129,7	70,6 až 210,0	5,8	5 až 6
myš	samec	5/5	606,8	345,6 až 866,6	6,2	6 až 7
	samice	5/5	493,8	446,4 až 570,0	5,8	5 až 7

T e s t 3

Připraví se jednak potrava sestávající z ovesného šrotu, hrubé pšeničné mouky a kukuřičného oleje (neotrávená potrava), a jednak potrava analogického složení, do níž bylo přidáno 0,1 % hmotnostních účinné látky uvedené výše u testu 2 (otrávená potrava). Výše zmíněné potravy se používají při následujících testech na myších (*Mus musculus*) chovaných v klecích.

T e s t 3(a)

4 samci a 4 samice myší se krmí pouze otrávenou potravou. V období od počátku krmení otrávenou potravou byly zjištěny výsledky uvedené v následující tabulce 2.

T a b u l k a 2

Spotřebované množství otrávené potravy (g)				Mortalita (%)	Počet dnů do uhynutí	
1. den	2. den	3. den	4. až 7. den		průměr	rozmezí
19,1	18,8	15,4	13,7	100	5,5	5 až 7

T e s t 3(b)

Skupinám pokusných myší se nabídne jak otrávená tak neotrávená potrava. V období od počátku krmení byly zjištěny výsledky uvedené v následující tabulce 3.

T a b u l k a 3

Počet myší v kleci	Spotřebované množství otrávené potravy (g)			Mortalita (%)	Počet dnů do uhynutí (rozmezí)
	1. až 7. den	8. až 14. den	15. až 21. den		
16	55,0	0,5	0,0	93,8	4 až 12
15	43,0	1,2	0,3	93,7	4 až 9
24	42,3	3,5	0,7	91,7	3 až 28
16	25,7	2,0	0,3	93,8	6 až 10

T e s t 4

Laboratorně simulovaný polní test na uvězněných divokých krysách (*Rattus norvegicus*)

Skupina krys sestávající z jednoho samce a devíti samic má volný přístup ke dvěma krmítkům, z nichž každé obsahuje potravu sestávající z 95 % polohrubé ovesné mouky a 5 % hrubé pšeničné mouky (neotrávená potrava). Po 6 dnech, kdy v obou krmítkách je k dispozici neotrávená potrava, se v jednom z krmítek nahradí neotrávená potrava potravou o stejném složení, do níž bylo přidáno 0,1 % hmotnostních testované látky použité v testu 2 (otrávená potrava), přičemž ve druhém krmítku je stále k dispozici potrava neotrávená. Zvířata se sledují od 6. dne před aplikací (dny -6 až -1) do 12. dne po aplikaci (dny 1 až 12) otrávené potravy. Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 4.

T a b u l k a 4

Dny před resp. po aplikaci otrávené potravy	Spotřebované množství potravy		Celková spotřeba	Celková mortalita (%)
	krmítko A	krmítko B		
	Neotrávená potrava	Neotrávená potrava		
-6	11,0	18,9	29,9	-
-5	51,7	42,4	94,1	-
-4	153,4	31,3	184,5	-
-3	130,7	94,1	224,8	-
-2	112,9	81,0	193,9	-
-1	99,0	42,0	141,0	-
	Otrávená potrava	Neotrávená potrava		
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

Test 5

Polní testy na krysách (*Rattus norvegicus*)

Na třech farmách se provádějí polní testy účinnosti proti krysám rezistentním na warfarin. Návnady se připravují buď z polohrubé ovesné mouky, nebo namočené pšenice a obsahují vždy 0,1 % hmotnostního účinné látky použité ve výše popsaném testu 2. Na místa, kde byl pozorován pohyb krys, se aplikují dávky vždy 100 g návnady. Sežrané množství návnady se zjistí vážením a ze sežraného množství návnady a z počtu stop na prachových plochách, zřízených k tomuto účelu, se usuzuje o přítomnosti nebo nepřítomnosti krys. Zjištěné výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 5 a vyplývá z nich, že denně sežrané množství návnady čtvrtého dne testu klesá o 85 až 97 % v porovnání s množstvím sežraným prvního dne testu. Bylo odhadnuto, že do čtvrtého dne testu bylo zabito cca 80 % krys původně přítomných na farmách, což je výrazně vyšší mortalita než jaké se obvykle dosahuje za stejné časové údobí při analogickém použití antikoagulačních rodenticidů.

Tabulka 5

Den	Sežrané množství návnady (g)		
	farma 1	farma 2	farma 3
1	2 060	1 455	4 800
2	440	1 100	2 680
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	-
Celkové množství mrtvých krys pozorované během testu			
	44	8	113

pomlčka "-" znamená, že sežrané množství návnady nebylo zaznamenáno

Test 6

Polní test na myších (*Mus musculus*)

1. Na třech místech zamořených myšmi se rozloží neotrávená návnada a vážením se zjistí sežrané množství návnady.

2. Neotrávená návnada se pak zamění za návnadu o analogickém složení, do níž bylo zapraveno 0,1 % hmotnostního účinné látky použité ve výše popsaném testu 2 (otrávená návnada). V průběhu tří týdnů se pak vážením zjišťuje sežrané množství otrávené návnady.

3. Otrávená návnada se znovu zamění za neotrávenou a analogickým způsobem se vážením zjistí sežrané množství neotrávené návnady.

Dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce 6, přičemž stupeň vyhubení se vypočítává porovnáním množství neotrávené návnady sežraných před a po použití návnady otrávené.

Místo	1. Množství neotrávené návnady sežrané během 1 týdne před záměnou za otrávenou návnadu (g)	2. Sežrané množství otrávené návnady (g)			3. Množství neotrávené návnady sežrané během 1 týdne po použití otrávené návnady (g)	Stupeň vyhubení %
		týden 1	týden 2	týden 3		
1	912	368	1	-	11	98,8
2	897	441	0	-	10	98,9
3	1 880	929	115	11	0	100

pměčka "-" znamená, že v daném případě nebylo sežrané množství návnady zaznamenáno.

V souhlase s vynálezem se účinná látka shora uvedeného vzorce I vyrábí tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

X znamená atom halogenu, s výhodou jodu, nechá reagovat se sloučeninou vzorce III



tj. s 4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidinem.

Reakci mezi sloučeninou obecného vzorce II a sloučeninou obecného vzorce III je možno uskutečnit v přítomnosti soli jednomocné mědi, s výhodou jodidu měďného, v přítomnosti

a) dichlorbis(trifenylfosfin)paládia a popřípadě triarylfosfinu, výhodně tri-*o*-tolylfosfinu nebo trifenyfosfinu, nebo

b) sloučeniny dvojmocného paládia, s výhodou octanu paládnatého, a triarylfosfinu, výhodně tri-*o*-tolylfosfinu nebo trifenyfosfinu.

Reakci je možno uskutečnit popřípadě v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, například acetonitrilu, v přítomnosti organické báze, například dietylaminu, a při teplotě pohybující se od teploty místnosti do teploty varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Organická báze může při shora popsaném postupu účelně sloužit i jako rozpouštědlo.

Sloučeninu vzorce III je možno připravit reakcí 4-terc.butylpiperidinu s 1-brom-2-propinem nebo účelně s 1-chlor-2-propinem, v přítomnosti anorganické nebo organické báze, například uhličitanu draselného nebo nadbytku 4-terc.butylpiperidinu.

Tuto reakci je popřípadě možno uskutečnit v inertním organickém rozpouštědle, například v metanolu, acetonu nebo acetonitrilu.

Sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit o sobě známým způsobem.

Adiční soli s kyselinami je možno ze sloučeniny vzorce I připravovat o sobě známým způsobem, například reakcí stechiometrických množství sloučeniny vzorce I a příslušné kyseliny, například anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné,

dušičné nebo sulfamové, nebo organické kyseliny, jako kyseliny octové, oktanové, metansulfonové, glutamové nebo 2-hydroxyetansulfonové, ve vhodném rozpouštědle, například v dietyléteru, etylacetátu či acetonu. Adiční soli s kyselinami je možno vyčistit překrystalováním z jednoho nebo dvou či více vhodných rozpouštědel. Pomocí adičních solí s kyselinami je možno získat sloučeninu vzorce I v čisté formě.

Způsob výroby sloučeniny vzorce I a jejích adičních solí s kyselinami podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu nikterak neomezuje.

P ř í k l a d 1

K 5,1 g a 3,5-bistrifluormetyljodbenzenu /který je možno připravit postupem, jenž popsal S. D. Ross a spol. v J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4967-4969/ se v inertní atmosféře postupně přidá 0,03 g jodidu měďného, 0,05 g dichlorbis(trifenylfosfin)paládia, 2,69 g 4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidinu a 20 ml bezvodého dietylaminu, reakční směs se 48 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se extrahuje čtyřikrát vždy 100 ml dietyléteru. Spojené éterické extrakty se odbarví aktivním uhlím, zfiltrují se a k filtrátu se za míchání přidá mírný nadbytek nasyceného roztoku chlorovodíku v bezvodém dietyléteru. Výsledná suspenze se zfiltruje, zbytek na filtru se promyje dietyléterem a vysuší se ve vakuu. Získá se 1-(3,5-bistrifluormetyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochlorid tající po překrystalování z etanolu při 215 až 216 °C. Výtěžek činí 5,1 g.

4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidin, používaný při shora popsané reakci jako výchozí materiál, je možno připravit následujícím postupem:

K roztoku 98,9 g 4-terc.butylpiperidinu /který je možno připravit postupem popsaným v US patentu č. 3 101 340 (Chem. Abstr. 67, 59294k)/ v 1,2 litru bezvodého acetonu se přidá 196 g bezvodého uhličitánu draselného, výsledná suspenze se v inertní atmosféře za míchání ochladí na 0 °C a za udržování teploty pod 5 °C se k ní přikape roztok 87,5 g 1-bromprop-2-inu ve 100 ml bezvodého acetonu. Reakční směs se 24 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. Olejovitý zbytek se extrahuje petroléterem (teplota varu 40 až 60 °C), roztok se odbarví aktivním uhlím, zfiltruje se a filtrát se odpaří. Získá se 150 g 4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidinu o teplotě tání 48 až 49 °C, který je možno dále čistit destilací ve vakuu vodní vývěvy (teplota varu 108 až 110 °C/2 000 Pa) nebo sublimací ve vakuu vodní vývěvy při 80 °C/2 666 Pa.

4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidin je možno rovněž připravit opakováním shora popsaného postupu s tím, že se namísto 1-bromprop-2-inu použije ekvivalentní množství 1-chlorprop-2-inu.

P ř í k l a d 2

K 61,0 g 3,5-bistrifluormetylbrombenzenu /který je možno připravit postupem, jenž popsal E. T. McBee a spol., J. Amer. Chem. Soc. (1950), 72, 1651/ se přidá 37,3 g 4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidinu (připraveného postupem popsaným v příkladu 1) a 800 ml bezvodého dietylaminu, a k takto získanému roztoku se v inertní atmosféře za míchání přidá 0,26 g dichlorbis(trifenylfosfin)paládia, 0,26 g jodidu měďného a 0,26 g trifenylfosfinu. Reakční směs se 17 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a zfiltruje se. Filtrát se odpaří ve vakuu vodní vývěvy, olejovitý zbytek se rozpustí v dietyléteru a k éterickému roztoku se za míchání přidá mírný nadbytek nasyceného roztoku chlorovodíku v bezvodém dietyléteru. Vzniklá suspenze se zfiltruje, pevný materiál se promyje dietyléterem a vysuší se ve vakuu. Získá se 72 g pevného 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochloridu, který se roztřepe mezi malý nadbytek 2 N vodného roztoku hydroxidu sodného a dietyléter. Po vysušení éterické vrstvy bezvodým síranem sodným a po jejím odpaření se získá 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in ve formě oleje s následující elementární analýzou:

Pro $C_{20}H_{23}F_6N$

vypočteno: 61,4 % C, 5,9 % H, 3,6 % N;
nalezeno: 61,7 % C, 5,8 % H, 3,5 % N.

P ř í k l a d 3

K roztoku 9,78 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu (připraven postupem popsaným v příkladu 2) ve 12,5 ml bezvodého diethyléteru se přidá roztok 2,40 g metansulfonové kyseliny ve 12,5 ml bezvodého diethyléteru, směs se ochladí a míchá. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se studeným diethyléterem a 2 hodiny se suší ve vakuu 6,7 Pa. Získá se 11,61 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)-prop-1-in-metansulfonátu ve formě bílého prášku o teplotě tání 164 až 165 °C, s následující elementární analýzou:

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

vypočteno: 51,73 % C, 5,58 % H, 2,87 % N;
nalezeno: 51,3 % C, 5,49 % H, 2,60 % N.

P ř í k l a d 4

K roztoku 6,1 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu (připraven postupem popsaným v příkladu 2 ve 20 ml etylacetátu se přidá 2,19 g 2-hydroxyetansulfonové kyseliny ve 20 ml etylacetátu. Po odpaření rozpouštědla se získá voskovitá pevná látka o teplotě tání 107 až 109 °C, která po překrytlování ze směsi etylacetátu a diethyléteru poskytne 5,61 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-2-hydroxyetansulfonátu (obsahujícího 0,23 mol krystalové vody) ve formě bílé krystalické látky s následující elementární analýzou:

Pro $C_{22}H_{29}F_6NO_4S \cdot 0,23H_2O$

vypočteno: 50,64 % C, 5,65 % H, 2,68 % N, 0,8 % H₂O;
nalezeno: 50,3 % C, 6,05 % H, 2,68 % N, 0,8 % H₂O.

P ř í k l a d 5

K 0,98 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu (připraven postupem popsaným v příkladu 2) se přidá 10,22 ml 0,2446 M roztoku kyseliny dusičné a 15 ml acetonu, a výsledný roztok se okamžitě odpaří ve vakuu vodní vývěvy při teplotě nejvýše 30 °C k suchu. Takto získaný bílý pevný materiál poskytne po šestnáctihodinovém sušení nad kysličníkem fosforečným ve vakuu 0,13 Pa 1,15 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-nitrátu tajícího za rozkladu při 151 °C, s následující elementární analýzou:

Pro $C_{20}H_{24}F_6N_2O_3$

vypočteno: 52,86 % C, 5,32 % H, 6,16 % N;
nalezeno: 52,8 % C, 5,29 % H, 6,22 % N.

P ř í k l a d 6

K roztoku 0,98 g 1-(3,5-bistrifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu (připraven postupem popsaným v příkladu 2) v 50 ml bezvodého diethyléteru se za míchání přidá 10 ml 0,25 M roztoku kyseliny sírové v bezvodém diethyléteru. Výsledná směs se nechá

30 minut stát, pak se zfiltruje, pevný zbytek se promyje dvakrát vždy 20 ml bezvodého dietyléteru a 48 hodin se suší nad kysličníkem fosforečným ve vakuu 1,3 Pa, čímž se získá 1,15 g 1-(3,5-bis(trifluormethyl)fenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrogensulfonátu ve formě bílého prášku o teplotě tání 221 až 222 °C, s následující elementární analýzou:

Pro $C_{20}H_{25}F_6NO_4S$

vypočteno: 49,07 % C, 5,15 % H, 2,86 % N;
nalezeno: 49,1 % C, 5,02 % H, 2,76 % N.

K hubení nežádoucích teplokrevných živočichů, zejména hlodavců, se živočichovi orálně aplikuje účinné letální množství sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou. Tento způsob je vhodný zejména pro potlačování nebo hubení hlodavců, například krysa a myš, jako jsou například *Rattus rattus* (krysa obecná), *Rattus norvegicus* (krysa potkan) a *Mus musculus* (myš domácí). Orální aplikace účinné letální dávky sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou nežádoucímu živočichovi je možno dosáhnout buď podáním jediné velké dávky sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou (akutní dávkování) nebo, výhodně, podáním několika menších dávek (chronické dávkování). Při používání sloučeniny vzorce I nebo jejích adičních solí s kyselinami k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů, například hlodavců, je třeba dbát obvyklých bezpečnostních opatření, aby se předešlo náhodné aplikaci lidem a domácími zvířatům, jakož i divokým zvířatům, které není žádoucí potlačovat nebo hubit.

Zvlášť cennou vlastností sloučeniny vzorce I a jejích adičních solí s kyselinami, zejména při jejich použití jako rodenticidů je, že existuje určitá prodleva, pohybující se zhruba od 2 do 9 dnů, mezi pozřením této látky a výskytem symptomů otravy a uhybnutím, během kteréžto doby může dojít k požití dalších množství účinné látky a k uhybnutí v důsledku chronického dávkování, a během kteréžto doby může hlodavec opustit sousedství místa, kde účinnou látku sežral, čímž se snižuje riziko, že otrávená i neotrávená zvířata pojmou podezření k zdroji otrávené potravy a začnou se tomuto zdroji vyhýbat.

Další zvlášť cennou vlastností sloučeniny vzorce I a jejích adičních solí s kyselinami je, že hlavním příznakem toxicity je sedace, takže otrávená zvířata umírají klidně, bez známek úzkosti nebo bolesti. I když v případě látek podle vynálezu existuje i prodleva mezi příjmem účinné látky a uhybnutím, je tato prodleva kratší než je ze zkušenosti známo pro antikoagulační rodenticidy a umožňuje výhodné zkrácení aplikační doby a pozorování, které je nutné k tomu, abychom se ujistili, že bylo dosaženo uspokojivého stupně vyhubení teplokrevných škodlivých živočichů, zejména hlodavců.

K potlačování nebo hubení hlodavců byly dosud široce používány antikoagulační rodenticidy, například látky kumarinového typu, jako warfarin, a látky indandionového typu, jako chlorofacinon, účinnost těchto antikoagulačních rodenticidů je však stále více omezována četným výskytem kmenů hlodavců, zejména krysa a myš, rezistentních na antikoagulační rodenticidy. Bylo zjištěno, že sloučenina vzorce I a její adiční soli s kyselinami jsou stejně toxické jak pro ty kmeny hlodavců, které jsou rezistentní na antikoagulační rodenticidy, tak pro ty kmeny hlodavců, které tuto rezistenci nemají. V souhlase s tím je tedy výhodný způsob hubení hlodavců, zejména krysa a myš, například *Rattus rattus* (krysa obecná), *Rattus norvegicus* (krysa potkan) a *Mus musculus* (myš domácí), rezistentních na antikoagulační rodenticidy, vyznačující se tím, že se těmto hlodavcům orálně aplikuje účinné letální množství sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou. Účinné letální množství sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou je možno, je-li to žádoucí, aplikovat hubenému teplokrevnému živočichovi, například hlodavci, v neředěné formě, obvykle se však tyto látky aplikují ve formě kapalných nebo pevných požitelných prostředků, například toxických návnad, obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou na vhodném požitelném nosiči nebo zapravenou do tohoto nosiče. Vlastním předmětem vynálezu je právě takovýto požerový prostředek k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů.

Výše zmíněnými nosiči jsou například obilní produkty, jako různé rostlinné moučky, například ovesná mouka, různé mouky, jako pšeničná mouka, kukuřičný škrob, chléb, placky, zrní, semena, ovoce, čokoláda, živočišné moučky, živočišné nebo rostlinné oleje, například podzemnicový olej a kukuřičný olej, a jiné známé požitelné živočišné nebo rostlinné materiály, například ryby a krmiva pro zvířata, a to ať už obsahují nebo neobsahují požitelné přísady, například organoleptické atraktanty, pojídla, antioxidanty, povrchově aktivní činidla, například smáčedla, dispergátory nebo emulgátory, a výstražné barevné látky. Jako zvlášť vhodný požitelný nosič je možno použít čokoládu, a to buď samotnou nebo společně s jinými požitelnými nosiči, přičemž zvířata je možno nalákat a povzbudit k požitku s výhodou cukrem společně s jinými požitelnými nosnými látkami. Toxické návnady mohou mít přirozenou fyzikální formu použitého požitelného nosiče, například formu kapaliny či prášku, nebo je lze popřípadě upravovat jako granulát, pilulky, pelety, tablety či pasty. Toxické návnady v kapalně, pevně či pastovité formě je možno popřípadě umístit do pouzder, která si mohou škodliví živočichové, například hlodavci, snadno otevřít, Toxické návnady ve vhodné fyzikální formě, například pevné požitelné nosiče, jako jsou rostlinné moučky nebo mouka, obsahující od 2 do 20 % cukru a/nebo živočišného či rostlinného oleje, nebo čokoládu, je možno popřípadě nanášet nebo jimi impregnovat malé kousky vhodných inertních materiálů, například kostičky či proužky vosku, dřeva, plastických hmot, lepenky nebo papíru, přičemž pro povlékání těchto materiálů je zvlášť vhodná čokoláda.

Zvlášť vhodná rodenticidní návnada sestává z 0,01 až 10 % hmotnostních 1-(3,5-bis(trifluormethylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu nebo jeho adiční soli s kyselinou, 65 až 99,009 % hmotnostního nosiče na bázi obilnin, 1 až 5 % hmotnostních rostlinného nebo živočišného oleje a 0 až 0,05 % hmotnostního výstražného barviva.

Požerové prostředky podle vynálezu mohou rovněž obsahovat sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou v kombinaci s pevnými požitelnými nosiči práškového charakteru, například s práškovým mastkem, které je možno používat jako ulpívající prášky. Takovéto ulpívající prášky je možno umístit na místa, zejména na cestičky, která hlodavci obvykle navštěvují nebo používají. Zmíněné prášky přilnou na kožišinu nebo tlapky hlodavců, odkud se pak dostanou do zažívacího traktu zvířete olizováním.

Kapalně a pevně požerové prostředky podle vynálezu s výhodou obsahují 0,001 % až 10 %, zejména pak 0,05 až 0,2 % hmot. sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou, a lze je připravit inkorporací sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou v neředěné formě na nebo do kapalného či pevného požitelného nosiče, s výhodou se však připravují inkorporací kapalných nebo pevných koncentrátů obsahujících sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou na nebo do požitelného nosiče. Inkorporací sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou, v neředěné formě nebo ve formě kapalného či pevného koncentrátu, na nebo do požitelného nosiče je možno provádět obvyklými technikami, jako mísením nebo aplikací roztoku a odstraněním rozpouštědla, například odpařením.

Kapalně nebo pevně požerové prostředky podle vynálezu, obsahující sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou inkorporované na nebo do vhodného požitelného nosiče, je možno účelně rozmisťovat na místo zamořené škodlivými živočichy.

Výše popsaný způsob hubení škodlivých teplokrevných živočichů je možno použít zejména k ochraně zemědělských pozemků, například polí, kde se pěstují obilniny a plantáže, například plantáže palmy olejné, a k ochraně soukromých, zemědělských, průmyslových, obchodních a úředních budov, například továren, nemocnic, veřejných budov, skladišť, obchodních domů, obchodů, dodavatelských závodů a loděnic, ploch v sousedství takovýchto budov, a lodí proti škodám působeným nežádoucími živočichy, zejména hlodavci, například krysemí a myšmi.

Výrazem "požerové prostředky" se míní prostředky, které mohou teplokrevní nežádoucí živočichové, například hlodavci, orálně přijmout, které tyto živočichy neodpuzují a z nichž se po orálním přijetí uvolní do těla živočicha letální množství sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou. Vhodné orálně přijatelné nosiče musí mít vlastnosti, jež nejsou

v rozporu s charakterem a přípravou takovýchto orálně přijatelných prostředků, a musí být chemicky a fyzikálně kompatibilní se sloučeninou vzorce I nebo jejími adičními solemi s kyselinami.

Kapalné nebo pevné koncentráty vhodné k přípravě kapalných či pevných požerových prostředků podle vynálezu, obsahující sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou v kombinaci s vhodnými kapalnými či pevnými ředidly nebo nosiči, například roztoky, emulze, sirupy, pasty, granuláty, tablety, pelety nebo prášky, ať už obsahují nebo neobsahují požitelné přísady, jak jsou například popsány výše, rovněž spadají do rozsahu vynálezu. Vhodnými ředidly pro použití v těchto koncentrátech jsou kapaliny nebo pevné látky kompatibilní se sloučeninou vzorce I nebo s jejími adičními solemi s kyselinami a s požitelným nosičem, které nepříznivě neovlivňují orální příjem požitelného nosiče živočichem nebo které, v případě kapalných ředidel, je možno snadno odstranit, například odpařením, po inkorporaci kapalného koncentrátu na nebo do požitelného nosiče. Mezi vhodná pevná ředidla pro použití v koncentrátech podle vynálezu náleží škrob, sacharóza, laktóza a požitelné nosiče, jak byly popsány výše. Mezi vhodná kapalná ředidla pro použití v koncentrátech podle vynálezu náleží voda, živočišné nebo rostlinné oleje a organická rozpouštědla, například xylen, isoforon, dioxan nebo aceton.

Zvláště vhodné, zejména pro přípravu pevných orálně přijatelných koncentrátů, jsou kapalné koncentráty obsahující sloučeninu vzorce I rozpuštěnou v rozpouštědlech, která jsou kompatibilní se sloučeninou vzorce I a s požitelným nosičem, na který nebo do kterého bude koncentrát inkorporován, a která nepříznivě neovlivňují orální příjem požitelného nosiče živočichem, například která neodpužují hlodavce, jako jsou například podzemnicový olej, kukuřičný olej, xylen, isoforon, dioxan a aceton. Kapalné koncentráty mohou být rovněž ve formě vodných nebo vodně organických roztoků, suspenzí a emulzí, přičemž pro tyto účely jsou zvláště vhodné adiční soli sloučeniny vzorce I s kyselinami.

Je pochopitelné, že kapalné nebo pevné koncentráty podle vynálezu mohou mít obdobné složení jako kapalná či pevná požerová prostředky podle vynálezu, od nichž se mohou lišit pouze vyšší koncentrací sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou, a že je lze řadit dalším vhodným požitelným nosičem na prostředky vhodné k přímé aplikaci živočichům. Kapalné a pevné koncentráty podle vynálezu, vhodné pro inkorporaci na nebo do orálně přijatelných nosičů, s výhodou obsahují od 1 do 90 % hmotnostních, zejména od 1 do 5 % hmotnostních sloučeniny vzorce I nebo její adiční soli s kyselinou.

Pokud jsou v tomto textu uváděna hmotnostní procenta 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu a jeho adičních solí s kyselinami v požerových prostředcích a koncentrátech podle vynálezu, vztahují se tyto procentické údaje na obsah 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu v adičních solích s kyselinami.

Kapalné nebo pevné rodenticidně účinné koncentráty a požerové rodenticidní prostředky podle vynálezu mohou, je-li to žádoucí, obsahovat sloučeninu vzorce I nebo její adiční sůl s kyselinou rovněž v kombinaci s jednou nebo několika rodenticidně účinnými antikoagulačními sloučeninami, například s látkami kumarinového typu, jako je warfarin, nebo s látkami indandionového typu, jako je chlorphacinon.

Rodenticidní prostředky podle vynálezu blíže ilustrují následující příklady 7 až 11, jimiž se však rozsah vynálezu nijak neomezuje.

P ř í k l a d 7

Rozpuštěním 2 g 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu ve 100 ml podzemnicového oleje se připraví koncentrát. Tento koncentrát je možno zapravit do požitelného nosiče v množství odpovídajícím koncentraci účinné látky od 0,001 % do 10 %,

s výhodou od 0,05 do 0,2 % hmotnostního, vztaženo na celkovou hmotnost návnady, a to smísením s obilím, šrotem, moukou, otrubami, ovocem, zeleninou nebo masem. Takovéto požírové prostředky jsou vhodné pro použití k potírání nežádoucích hlodavců.

P ř í k l a d 8

Rodenticidní prostředek se připraví tak, že se 1,0 g 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu rozpustí ve 20 ml acetonu a roztokem se homogenně impregnuje 1 kg laboratorních krmných pelet pro krysy. Získá se otrávená návnada vhodná pro použití k potírání nežádoucích hlodavců.

P ř í k l a d 9

5 g 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochloridu se důkladně smísí se směsí 100 g sacharózy, 30 g pšeničné mouky a 70 g kukuřičného škrobu. Tento koncentrát se použije k pokrytí kousků odpadového masa, jako hovězího nebo vepřového masa, čímž se získá návnadový prostředek vhodný k použití pro potírání nežádoucích hlodavců.

P ř í k l a d 10

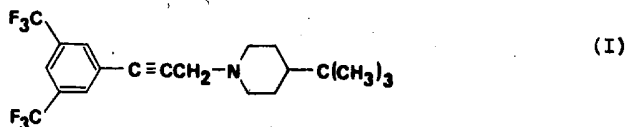
Rodenticidní prostředek se připraví tak, že se 1,0 g 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochloridu, 899 g ovesné mouky, 50 g hrubé pšeničné mouky a 50 g kukuřičného oleje důkladně mísí v míchačce až k jednotné distribuci jednotlivých složek ve směs. Získá se návnadový prostředek vhodný k použití při potírání nežádoucích hlodavců. Je-li to žádoucí, lze do tohoto prostředku přidat vhodné výstražné barvivo, například chlorazolovou modř.

P ř í k l a d 11

1,0 g 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in-hydrochloridu, 949 g vlhkého ovesného šrotu a 50 g cukru se v míchačce důkladně promísí až do homogenity, čímž se získá rodenticidní prostředek ve formě návnady, kterou je možno použít k potírání nežádoucích hlodavců. Je-li to žádoucí, lze do tohoto prostředku přidat vhodné výstražné barvivo, například chlorazolovou modř.

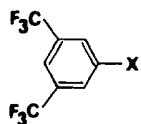
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Požírový prostředek k hubení nežádoucích teplokrevných živočichů, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-in vzorce I



nebo jeho adiční sůl s kyselinou, inkorporovanou na, nebo do nosiče vhodného k orálnímu přijetí živočichem.

2. Způsob výroby 1-(3,5-bistrifluormetylfenyl)-3-(4-terc.butylpiperidino)prop-1-inu vzorce I podle bodu 1 a jeho adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II)

ve kterém

X znamená atom halogenu,

nechá reagovat s 4-terc.butyl-1-(2-propinyl)piperidinem a výsledný produkt vzorce I se po-
případě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.