
Octrooiraad



Nederland

⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8201209**

⑲ NL

⑤4 **Nieuwe cyclopropan carbonzuuresters met een gepolyhalogeneerde substituent, hun bereidingswijze en hun toepassing bij de bestrijding van parasieten.**

⑤1 Int.Cl³: C07D 247/02, A01N 43/50, A01N 53/00.

⑦1 Aanvrager: Roussel-Uclaf, Société Anonyme te Parijs.

⑦4 Gem.: Ir. H. Mathol c.s.
Octrooi- en Merkenbureau van Exter
Willem Witsenplein 3 & 4
2596 BK 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8201209.

②2 Ingediend 23 maart 1982.

③2 Voorrang vanaf 27 maart 1981.

③3 Land van voorrang: Frankrijk (FR).

③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 8106170 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 18 oktober 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Korte aanduiding: Nieuwe cyclopropan carbonzsuuresters met een gepolyhalogeneerde substituent, hun bereidingswijze en hun toepassing bij de bestrijding van parasieten.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe cyclopropan carbonzsuuresters met een gepolyhalogeneerde substituent, de werkwijze ter bereiding daarvan en hun toepassing bij de bestrijding van parasieten.

- 5 De uitvinding heeft betrekking op alle mogelijke isomere vormen, of mengsels van isomeren, van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin X_1 een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom, X_2 die gelijk is aan of verschillend is van X_1 , een fluor-, chloor- of broomatoom, X_3 een chloor-, broom- of jodiumatoom
10 voorstelt, een van de groepen A of B een carbonylgroep is en de andere groep een methyleen-, ethylideen- of propylideengroep en R_1 een lagere alkylgroep, een lagere alkenylgroep of een lagere alcynylgroep met ten hoogste 3 koolstofatomen voorstelt.

- De verbindingen met formule 1 kunnen voorkomen in de vorm van
15 talrijke isomeren. De cyclopropan carbonzuren die het zure gedeelte van de esters met formule 1 vormen bezitten namelijk tenminste drie asymmetrische koolstofatomen, namelijk de asymmetrische koolstofatomen op de plaatsen 1 en 3 van de cyclopropan groep en het koolstofatoom op plaats 1' van de gepolyhalogeneerde ethylzijketen die
20 verbonden is met plaats 3.

Wanneer de drie substituenten X_1 , X_2 en X_3 van elkaar verschillend zijn is een extra asymmetrisch koolstofatoom op plaats 2' van de gepolyhalogeneerde zijketen aanwezig.

- Wanneer de substituenten X_1 en X_2 gelijk zijn, voor een
25 sterisch bepaalde configuratie van de asymmetrische koolstofatomen op de plaatsen 1 en 3 van de cyclopropan ring, kunnen twee diastereoisomere vormen van de produkten met formule 1 van het formuleblad, door de aanwezigheid van het asymmetrische koolstofatoom op plaats 1', voorkomen en bijvoorbeeld worden gekenmerkt door hun
30 NMR-spectrum of hun migratiesnelheid bij dunnelaag chromatografie. Deze isomeren kunnen in het algemeen worden gescheiden en in zuivere toestand worden geïsoleerd, bijvoorbeeld door chromatografie.

Wanneer R_1 een lagere alkylgroep is is dit bij voorkeur de methyl-, ethyl- of propylgroep.

Wanneer R_1 een alkenylgroep voorstelt is dit bij voorkeur de $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ groep.

5 Wanneer R_1 een alkynylgroep voorstelt is dit bij voorkeur de $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ groep.

De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op de verbindingen met formule 1a van het formuleblad.

De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op de verbindingen met formule 1 waarin het cyclopropaanazuurgedeelte de structuur 1R trans of 1R cis bezit, alsmede de verbindingen met formule 1 waarin X_1 , X_2 en X_3 hetzelfde halogeenatoom voorstellen, bijvoorbeeld een broomatoom.

De verbindingen met formule 1 van het formuleblad bezitten 15 belangwekkende eigenschappen die hun gebruik mogelijk maken bij de bestrijding van parasieten. Het kan bijvoorbeeld de bestrijding van de parasieten van planten, van warmbloedige dieren en ruimten betreffen. Men kan derhalve de produkten volgens de uitvinding toepassen ter bestrijding van insecten, nematoden en parasitaire 20 acariden van planten, dieren en ruimten.

De produkten met formule 1 van het formuleblad kunnen in het bijzonder worden toegepast ter bestrijding van de insecten in de landbouw, ter bestrijding bijvoorbeeld van de bladluizen, de larven van schub- en schildvleugelige insecten. Zij worden toegepast in 25 hoeveelheden tussen 10 g en 300 g werkzame stof per hectare.

Het hiernavolgende experimentele gedeelte toont duidelijk het opmerkelijke "knock-down" vermogen van de produkten volgens de uitvinding, alsmede hun dodelijke werking na potentialisering met synergistische middelen.

30 De produkten volgens de uitvinding en meer in het bijzonder het isomeer B verkregen volgens voorbeeld IV bezitten bovendien het voordeel van een goede lichtstabiliteit wat hun toepassing in bijvoorbeeld de landbouw mogelijk maakt.

De produkten met formule 1 van het formuleblad kunnen eveneens 35 worden toegepast ter bestrijding van insecten in ruimten, ter bestrijding in het bijzonder van vliegen, muggen en kakkerlakken.

De produkten met formule 1 kunnen eveneens worden toegepast

ter bestrijding van parasitaire acariden en nematoden van planten.

De verbindingen met formule 1 kunnen tevens worden toegepast ter bestrijding van parasitaire acariden van dieren, ter bestrijding bijvoorbeeld van teken en in het bijzonder de teken van het
5 geslacht Boophilus, het geslacht Hyalomma, het geslacht Amblyomma en het geslacht Rhipicephalus, of ter bestrijding van alle soorten schurften en in het bijzonder de schurftmijt, de psoroptische schurft en de chorioptische schurft.

De uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking op de toe-
10 passing van de produkten met formule 1 van het formuleblad bij de bestrijding van parasieten van planten, van warmbloedige dieren en van ruimten.

De uitvinding heeft tevens betrekking op de samenstellingen bestemd voor de bestrijding van parasieten van planten, van warm-
15 bloedige dieren en van ruimten, die daardoor worden gekenmerkt dat zij als werkzaam bestanddeel tenminste een van de eerder bepaalde produkten bevatten.

Deze samenstellingen worden bereid volgens in de landbouw-
chemie, veterinaire industrie of bij de vervaardiging van produk-
20 ten bestemd voor dierlijke voeding gebruikelijke werkwijzen.

In deze samenstellingen kan de werkzame stof, of stoffen, eventueel aan een of meer andere pesticide middelen worden toegevoegd. Deze samenstellingen kunnen voorkomen in de vorm van poeders, korrels, suspensies, emulsies, oplossingen, oplossingen voor
25 aerosolen, verbrandbare banden, lokazen of andere gewoonlijk toegepaste preparaten voor het gebruik van dit soort verbindingen.

Naast het werkzame bestanddeel bevatten deze samenstellingen in het algemeen een drager en/of een niet-ionogeen oppervlakte-
30 aktief middel dat bovendien een gelijkmatige verdeling van de samenstellende stoffen van het mengsel waarborgt. De toegepaste drager kan een vloeistof zijn, zoals water, alcohol, koolwaterstoffen of andere organische oplosmiddelen, een minerale, dierlijke of plant-
aardige olie, een poeder zoals talk, kleien, silicaten, kiezelgoer of een verbrandbare vaste stof.

35 De uitvinding heeft in het bijzonder betrekking op de insecticide samenstellingen die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de eerder bepaalde produkten bevat.

De insecticide samenstellingen volgens de uitvinding bevatten bij voorkeur 0,005 gew.% tot 10 gew.% werkzame stof.

Volgens een voordelige uitvoeringsvorm, voor huiselijk gebruik, worden de samenstellingen volgens de uitvinding toegepast
5 als rokende samenstellingen.

De samenstellingen volgens de uitvinding kunnen derhalve ten aanzien van het niet-werkzame gedeelte, met voordeel bestaan uit een brandbaar insecticide lint (of wikkeling), of eveneens uit een niet-brandbaar vezelig substraat. In het laatste geval wordt de na
10 het opnemen van de werkzame stof verkregen rokende samenstelling geplaatst in een verhittingstoestel zoals een elektromuskietdoder.

Wanneer men een insecticide lint toepast kan de inerte drager bijvoorbeeld bestaan uit pyrethrumdroesem, tabu-poeder (of poeder van *Machilus Thumbergii* bladeren), poeder van pyrethrumstengel,
15 poeder van cederbladeren, poeder van houtzetmeel (zoals van het zaagsel van pijnhout) en poeder van de bast van cocosnoten.

De hoeveelheid werkzame stof kan bijvoorbeeld 0,03 tot 1 gew.% bedragen.

Wanneer men een niet-brandbare vezelige drager toepast kan de
20 hoeveelheid werkzame stof bijvoorbeeld 0,03 tot 95 gew.% bedragen.

De samenstellingen volgens de uitvinding voor huiselijk gebruik kunnen eveneens worden verkregen door een verstuifbare olie op basis van dit werkzame bestanddeel te bereiden, deze olie wordt opgezogen door de pit van een lamp en dan onderworpen aan de ver-
25 branding.

De concentratie van het in de olie opgenomen werkzame bestanddeel bedraagt bij voorkeur 0,03 tot 95 gew.%.

De uitvinding heeft tevens betrekking op de acaricide en nematocide bestanddelen die als werkzaam bestanddeel tenminste een
30 van de eerder bepaalde produkten met formule 1 bevatten.

Als insecticide samenstellingen volgens de uitvinding kunnen de acaricide en nematocide samenstellingen eventueel worden toegevoegd aan een of meer andere pesticide middelen. De acaricide en nematocide samenstellingen kunnen in het bijzonder voorkomen in de
35 vorm van poeders, korrels, suspensies, emulsies, oplossingen.

Voor het acaricide gebruik past men bij voorkeur bevochtigbare poeders voor bladverstuiving toe die 1 tot 80 gew.% werkzaam

bestanddeel of vloeistoffen voor bladverstuiving die 1 tot 500 g/l werkzaam bestanddeel bevatten, toe. Men kan eveneens poeders voor bladpoederverstuiving toepassen die 0,05 tot 3 gew.% werkzame stof bevatten.

- 5 Voor het nematicide gebruik past men bij voorkeur vloeistoffen voor de behandeling van vloeren toe die 300 tot 500 g/l werkzaam bestanddeel bevatten.

De acaricide en nematicide samenstellingen volgens de uitvinding worden bij voorkeur toegepast in hoeveelheden tussen 1 en 100
10 g werkzame stof per hectare.

De verbindingen met formule 1 van het formuleblad bezitten een uitstekende algemene verdraagbaarheid, en de uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking op de produkten met formule 1 in de vorm van geneesmiddelen, voor het bestrijden van in het bijzonder
15 de aandoeningen die worden veroorzaakt door teken en mijten.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen worden toegepast zowel in de menselijke als in de dierlijke geneeskunde.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding worden in het bijzonder toegepast in de menselijke geneeskunde voor het preventief of
20 genezend bestrijden van pokken en voor het bestrijden van schurft. Zij kunnen eveneens worden toegepast als anthelmintica.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding kunnen uitwendig worden toegediend door verdamping via bad of saus.

De geneesmiddelen volgens de uitvinding voor dierlijk gebruik
25 kunnen eveneens worden toegediend door aanstippen van de ruggegraat volgens de werkwijze genoemd werkwijze "pour-on". Zij kunnen eveneens op orale of parenterale wijze worden toegediend.

De uitvinding heeft derhalve betrekking op de farmaceutische samenstellingen die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de
30 hierboven bepaalde geneesmiddelen bevatten, en in het bijzonder de samenstellingen bestemd voor de bestrijding van parasitaire acariden van dieren, die als werkzaam produkt tenminste een van de eerder bepaalde produkten bevatten, voor het bestrijden van bijvoorbeeld alle soorten teken en schurften.

35 Wanneer het de bestrijding betreft van parasitaire acariden van dieren kan men de produkten volgens de uitvinding opnemen in voedingssamenstellingen tezamen met een voor dierlijke voeding

geschikt voedingsmengsel. Het voedingsmengsel kan variëren afhankelijk van de diersoort, het kan granen, suikers en koren, soja-, arachide- en zonnebloemkoeken, meelsoorten van dierlijke oorsprong, bijvoorbeeld vismeel, gesynthetiseerde aminozuren,
5 minerale zouten, vitaminen en anti-oxydatiemiddelen bevatten.

De uitvinding heeft derhalve eveneens betrekking op de hierboven bepaalde voedingssamenstellingen.

Tevens wordt vermeld dat de produkten volgens de uitvinding een zeer goed afstotend vermogen bezitten. Tenslotte wordt aange-
10 geven dat de produkten volgens de uitvinding kunnen worden toegepast als biociden of groeiregulators.

Om de biologische werkzaamheid van de produkten volgens de uitvinding te vergroten kan men ze toevoegen aan in het betreffende geval gewoonlijk toegepaste synergistische middelen, zoals
15 1-(2,5,8-trioxadodecyl) 2-propyl-4,5-methyleen dioxybenzeen (of piperonylbutoxyde) of N-(2-ethylheptyl) bicyclo /2 ,2-1/-5-hepteen-2,3-dicarboximide of piperonyl-bis2-(2'-n-butoxy ethoxy) ethylacetaal (of tropitaal) of eveneens S,S,S-tributyl fosforotrithioaat.

20 Afhankelijk van het gewenste gebruik kan het belangwekkend zijn de produkten met formule 1 van het formuleblad te verenigen met andere welbekende produkten die bijvoorbeeld een insecticide werking bezitten, zoals de organische chloorverbindingen, de organische fosforverbindingen, de carbamaten en de pyrethrinoïden,
25 produkten die een acaricide werking bezitten zoals de gechloreerde carbinolverbindingen, de verbindingen die behoren tot de groep van de benzeenderivaten, chinoxalinen, formamidinen, tinderivaten, benzimidazolen, benzhydroxaminozuren en pyrethrinoïdederivaten, produkten die een nematocide werking bezitten zoals de carbamaten,
30 produkten die ontlede in carbamaten en in organische fosforverbindingen, produkten die een herbicide of ixodicide werking bezitten, zoals de organische fosforverbindingen, carbamaten en pyrethrinoïden of produkten die een de groei regelende werking bezitten.

De uitvinding heeft derhalve tevens betrekking op de mengsels
35 met tenminste een van de produkten met formule 1 met tenminste een van de produkten gekozen uit de groep gevormd door de esters van alléthrolonen, van 3,4,5,6-tetrahydroftaalimido methylalkohol, van

5-benzyl 3-furyl methylalkohol, van 3-fenoxy benzylalkohol en van de α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholen van de chrysanthem umzuren, de 5 benzyl 3-furyl methylalkoholesters van de 2,2-dimethyl 3-(2-oxo 3-tetrahydrothiofenylideenmethyl) cyclopropaan-1-carbonzuren, de 5 3-fenoxy benzylalkoholesters en de α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholesters van de 2,2-dimethyl 3-(2,2-dichloorvinyl) cyclopropaan-1-carbonzuren, de α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholesters van de 2,2-dimethyl 3-(2,2-dibroomvinyl) cyclopropaan-1-carbonzuren, de 3-fenoxy benzylalkoholesters van de 2-parachloorfenyl-2-isopropyl-10 azijnzuren, de esters van allethrolonen, van 3,4,5,6-tetrahydroftaalimidomethylalkohol, van 5-benzyl 3-furyl methylalkohol, van 3-fenoxy benzylalkohol en van de α -cyaan 3 fenoxy benzylalkoholen van de 2,2-dimethyl 3-(1', 2', 2', 2'-tetrahalogeenethyl) cyclopropaan 1-carbonzuren, waarin "halogeen" een fluor-, chloor- of broomatoom 15 voorstelt, waarbij vanzelfsprekend de verbindingen met formule 1 kunnen voorkomen in al hun stereo-isomere vormen, evenals de zuur- en alkoholdelen van de pyrethrinoïdeesters of bovenstaande analogen.

De mengsels volgens de uitvinding zijn in het bijzonder van belang doordat zij het door hun veelzijdige werking ofwel mogelijk 20 maken een zeer uitgebreid aantal parasieten te bestrijden, ofwel in bepaalde gevallen, een synergistische werking bezitten, ofwel ten slotte bijvoorbeeld een pesticide werking naast een herbicide werking, of naast een de groei regelende werking, of naast elke andere werking, bezitten.

25 De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze ter bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad, die daardoor wordt gekenmerkt dat men een zuur met formule 2 van het formuleblad, waarin X_1 , X_2 en X_3 de eerdergenoemde betekenis bezitten, of een funktioneel derivaat van dit zuur, laat reageren 30 met een alcohol met formule 3 van het formuleblad, waarin A, B en R_1 de eerdergenoemde betekenis bezitten, of een funktioneel derivaat van deze alcohol, ter verkrijging van de overeenkomstige verbinding met formule 1.

Onder de funktioneel derivaat van het zuur verstaat men bij 35 voorkeur een zuurchloride of een anhydride.

De veresteringsreaktie wordt bij voorkeur uitgevoerd door het zuur met formule 2 te laten reageren met de alcohol met formule 3

in tegenwoordigheid van dicyclohexylcarbodiimide of diisopropylcarbodiimide.

De als uitgangsubstanten toegepaste verbindingen met formule 2 zijn bekende producten die kunnen worden bereid volgens de werkwijze beschreven in het Franse octrooischrift 2.364.884.

De eveneens als uitgangsubstanten toegepaste verbindingen met formule 3 zijn eveneens bekende producten, die kunnen worden bereid volgens de werkwijze beschreven in de Franse octrooiaanvraag 2.415.105.

10 Voorbeeld I: $\sqrt[3]{3}$ -(propyn-2-yl) 2,5-dioxoimidazolidinyl 7 methylester van (1R trans) 2,2-dimethyl 3- $\sqrt[1']{(RS)2',2',2'}$ -tetrabroomethyl 7 cyclopropaan carbonzuur.

Men roert een mengsel dat 4 g (1R, trans) 2,2-dimethyl 3- $\sqrt[1']{(RS) 2',2',2'}$ -tetrabroomethyl 7 cyclopropaan carbonzuur, 50 cm³ methyleenchloride, 15 mg dimethylaminopyridine en 1,8 g dicyclohexylcarbodiimide bevat 30 minuten onder stikstofstroom. Vervolgens voegt men 1,5 g $\sqrt[3]{3}$ -(propyn-2-yl) 2,5-dioxoimidazolidinyl methanol toe. Men blijft het reactiemengsel 16 uren roeren, filtreert af en damp het filtraat in tot droog, en verkrijgt 6,17 g van het gewenste produkt in ruwe vorm, dat men zuivert door chromatografie op siliciumdioxide en elueert met het mengsel cyclohexaan-ethylacetaat 73-27. Aldus verkrijgt men 3,5 g van het gewenste produkt.

NMR-spectrum CDCl₃ p.p.m.

- 1,27 - 1,31 - 1,33 - 1,35	H van de methylgroepen op plaats 2
25 - 1,62 tot 2,33	H van de koolstofatomen op plaats 1 en 3
- 4,3 - 4,4 en 4,4 - 4,6	H van de 1, 2, 2, 2 tetrabroom ethylgroep
- 5,6 en 5,63	H van de koolstof van de keten op plaats α t.o.v. CO ₂
30 - 4,03 en 4,06	H van de koolstof op plaats 3 van de imidazolidinylgroep
- 4,2 tot 4,3	H van 
35 - 2,34 - 2,38 - 2,43	H van de drievoudige binding -C = CH

Voorbeeld II: $\sqrt[3]{3}$ -(propyn-2-yl) 2,5-dioxoimidazolidinyl 7 methylester van (1R cis) 2,2-dimethyl 3 $\sqrt[1']{(S) 2',2',2'}$ -tetrabroomethyl 7

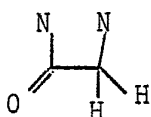
cyclopropaan carbonzuur^{en} 3-(propyn-2-yl) 2,5-dioxo imidazolidinyl-
methylester van (1R cis) 2,2-dimethyl 3 1'(R) 2',2',2'-tetra-
broomethyl-7 cyclopropaancarbonzuur.

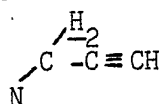
- Men voegt onder roeren en onder een stikstofstroom 2 g
5 dicyclohexylcarbodiimide toe aan een oplossing die 5,2 g (1R cis)
2,2-dimethyl 3 1'(RS) 2',2',2'-tetrabroomethyl-7cyclopropaancarbon-
zuur, 20 cm³ methyleenchloride en 150 mg dimethylaminopyridine be-
vat. Men blijft het reaktiemengsel 15 tot 20 minuten bij kamertempe-
ratuur roeren en voegt 1,8 g 3-(propyn-2-yl)-2,5-dioxoimidazolidi-
10 nylmethanol toe. Men blijft het reaktiemengsel 2 uren 30 minuten
roeren, filtreert de gevormde ureum af, spoelt met methyleenchlori-
de. Men wast het filtraat met een 1N zoutzuuroplossing, daarna met
water, droogt het en dampt in tot droog onder verminderde druk. Men
verkrijgt 8,2 g van een olie die men onderwerpt aan chromatografie
15 op siliciumdioxide en elueert met het mengsel benzeen-ethylacetaat
85-15. Aldus isoleert men enerzijds:

(A) 2,2 g van het diastereoisomeer S
 $[\alpha]_D = -101^{\circ}5 \pm 3^{\circ}$ (c = 0,75% CHCl₃)

NMR-spectrum CDCl₃ p.p.m.

- 20 - 1,36 en 1,42 H van de methylgroepen op plaats 2 van de
cyclopropaangroep
- 5,3 tot 5,4 H van de tetrabroomethylgroep
- { 5,4 - 5,5 H van de koolstof van de keten op plaats α
ten opzichte van CO₂
25 { 5,6 - 5,7

- 4,1 H van 

30 - 4,2 - 4,3 H van 

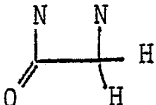
- 2,37 - 2,39 - 2,41 acetylenische waterstof.

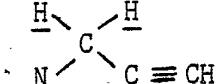
(B) 1,6 g van het diastereoisomeer R
 $[\alpha]_D = +71,5^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ (c = 1,5% in CHCl₃)

NMR-spectrum CDCl₃ p.p.m.

- 35 - 1,23 en 1,47 H van de methylgroepen op plaats 2
- 5,0 tot 5,1 H van de tetrabroomethylgroep
- { 5,4 - 5,6 H van de koolstof van de zijketen op plaats α ten
opzichte van CO₂
{ 5,6 - 5,7

8201209

- 4,03 - 4,05 H van 

- 4,2 - 4,3 H van 

5

- 2,36 - 2,38 - 2,40 H van $-C \equiv CH$

Voorbeeld III: 1-[3-(propyn-2-yl)2,5-dioxo imidazolidinyl]methyl-
ester van (1R trans) 2,2-dimethyl 3/2'-broom-2',2'-dichloor 1'-

10 broomethyl/cyclopropaancarbonzuur.

Het produkt is bereid volgens de hierboven weergegeven werkwijze, uitgaande van het overeenkomstige zuur en de overeenkomstige alcohol.

$[\alpha]_D = +12^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,5% $CHCl_3$)

15 Voorbeeld IV: 1-[3-(propyn-2-yl)2,5-dioxo imidazolidinyl]methyl-
ester van (1R cis) 2,2-dimethyl 3-(2'-broom-2',2'-dichloor 1'-broom-
ethyl) cyclopropaancarbonzuur (isomeer A) en 1-/3-(propyn-2-yl)
2,5-dioxo imidazolidinyl/methyl/^{ester van} (1R cis) 2,2-dimethyl 3-/2'-broom
2',2'-dichloor 1'-broomethyl/cyclopropaancarbonzuur (isomeer B).

20 De produkten zijn bereid volgens de hierboven in voorbeeld II
weergegeven werkwijze, uitgaande van het overeenkomstige zuur en de
overeenkomstige alcohol. Het isomeer A en het isomeer B zijn ge-
scheiden door chromatografie.

$[\alpha]_D = -112^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% $CHCl_3$) (isomeer A)

25 $[\alpha]_D = +85^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1% $CHCl_3$) (isomeer B).

Voorbeeld V: A: Onderzoek van de verdovende werking op huisvliegen.

Proef no. 1:

De onderzochte insecten zijn vrouwelijke huisvliegen van 4
tot 5 dagen oud, gekweekt onder konstante omstandigheden in het
30 laboratorium (25°C-70% relatieve vochtigheid). Men werkt door
direkte verstuiving in een kamer van Kearns en March onder toepas-
sing van een mengsel van aceton (5%) en een aardolie-oplosmiddel
Isopar L (95%) (hoeveelheid toegepaste oplossing $2 \times 0,2 \text{ cm}^3$) als
oplosmiddel. Men gebruikt ongeveer 50 insecten per behandeling. Men
35 voert de controles elke minuut tot 10 minuten, daarna 15 minuten
uit en men bepaalt de KT 50 volgens de gebruikelijke werkwijzen.

De verkregen experimentele resultaten zijn weergegeven in de

volgende tabel.

KT 50 (in minuten) voor een concentratie van 0,25 g/l

5	Produkt van voorbeeld I.....	2,8
	Produkt van voorbeeld II (isomeer S).....	1
	Produkt van voorbeeld II (isomeer R).....	1,1

Conclusie: De produkten van de aanvraag bezitten in deze proef een
10 opmerkelijk verdovend vermogen.

Proef no. 2: Men past dezelfde techniek, dezelfde concentraties
toe, doch voert de kontroles elke 15 seconden tot 10 minuten uit en
bepaalt de KT 50 volgens de gebruikelijke werkwijzen.

De verkregen experimentele resultaten zijn weergegeven in de
15 volgende tabel:

KT 50 (in minuten) voor een concentratie van 0,25 g/l

	Produkt van voorbeeld I	1,82
20	Produkt van voorbeeld II (isomeer S)	1,34
	Produkt van voorbeeld II (isomeer R)	1,32

Conclusie: De produkten van de aanvraag bezitten in deze proef een
opmerkelijk verdovend vermogen en bevestigen en bepalen de conclu-
25 sies van proef 1 nauwkeuriger.

B : Potentialiseringsproeven van de produkten volgens de aanvraag:

De gebruikte insecten zijn vrouwelijke huisvliegen van 4 tot
5 dagen oud, gekweekt onder konstante omstandigheden in het labora-
torium (25°C en 70% relatieve vochtigheid). Men bepaalt de LD 50 en
30 men werkt door plaatselijk aanbrengen met behulp van de micro-
applicator van Arnold, van een microliter van een toxische aceton-
oplossing van elk der produkten op de tevoren met kooldioxyde ver-
doofde insecten.

De toegepaste synergistische verbindingen zijn enerzijds
35 piperonylbutoxyde (PB), anderzijds DEF of SSS tributylfosfortrithio-
aat. Zij worden toegepast als oplossing met de produkten volgens de
aanvraag.

8201209

De bepaling van de sterfte is uitgevoerd 24 uren na het plaatselijk aanbrengen.

De verkregen experimentele resultaten zijn weergegeven in de volgende tabel.

5	LD 50 in nanogram per insect	
	Produkt van voorbeeld I : 191	
10	Produkt van voorbeeld I + PB ₁₀ (toegepast in 10 maal de hoeveelheid van het produkt) : 87	
	Produkt van voorbeeld I + DEF 10 (toegepast in 10 maal de hoeveelheid van het produkt) : 35	
	Produkt van voorbeeld I + PB 10 + DEF 10 : 13	

15	LD ₅₀ in nanogram per insect:	
	Isomeer R van voorbeeld II : 327	
	Isomeer R van voorbeeld II + PB 10 : 77	
	Isomeer R van voorbeeld II + DEF 10 : 38	
	Isomeer R van voorbeeld II + PB 10 + DEF 10 : 13,7	

20 Conclusie: De produkten volgens de aanvraag kunnen sterk worden gepotentialiseerd door synergistische verbindingen en bezitten dan een opmerkelijke dodelijke werking.

25 Voorbeeld VI: Bereiding van een oplosbaar concentraat of waterige spray.

Men bereidt een homogeen mengsel uit:

	Produkt van voorbeeld I	0,25 g
	Piperonylbutoxyde	1 g
	Tween 80	0,25g
30	Topanol A	0,1 g
	Water	98,4 g

Voorbeeld VII: Bereiding van een emulgeerbaar concentraat:

Men mengt innig:

	Produkt van voorbeeld I	0,015 g
35	Piperonylbutoxyde	0,5 g
	Tween 80	3,5 g
	Topanol A	0,1 g
	Xyleen	95,885 g

Voorbeeld VIII: Bereiding van een emulgeerbaar concentraat:

Men bereidt een homogeen mengsel uit:

	Produkt van voorbeeld I	1,5	g
	Tween 80	20	g
5	Topanol A	0,1	g
	Xyleen	78,4	g

Voorbeeld IX: Bereiding van een rokende samenstelling:

	Produkt van voorbeeld I	0,25	g
	Tabupoeder	25	g
10	Poeder van cederblad	40	g
	Poeder van pijnhout	33,75	g
	Helder groen	0,5	g
	p.nitrofenol	0,5	g

CONCLUSIES

1. Verbindingen met formule 1 van het formuleblad, waarin X_1 een waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom, X_2 dat gelijk is aan of verschillend is van X_1 , een fluor-, chloor- of broomatoom, X_3 een chloor-, broom- of jodiumatoom voorstelt, een van de groepen A of B
5 een carbonylgroep is en de andere groep een methyleen, ethylideen of propylideengroep en R_1 een lagere alkyl-, lagere alkenyl- of lagere alkynylgroep voorstelt met ten hoogste 3 koolstofatomen, in al hun mogelijke isomere vormen of in de vorm van mengsels van isomeren.
- 10 2. Verbindingen bepaald volgens conclusie 1, met de formule 1a van het formuleblad, waarin X_1 , X_2 en X_3 de betekenissen volgens conclusie 1 bezitten.
3. Verbindingen bepaald volgens conclusie 1 of 2, waarin het cyclopropaanzuurgedeelte de structuur 1R trans of 1R cis bezit.
- 15 4. Verbindingen bepaald volgens een of meer der conclusies 1-3, waarin X_1 , X_2 en X_3 hetzelfde halogeenatoom voorstelt.
5. Verbindingen bepaald volgens conclusie 4, waarin X_1 , X_2 en X_3 elk een broomatoom voorstelt.
6. Toepassing van de verbindingen met formule 1 bepaald volgens
20 een of meer der conclusies 1-5, bij de bestrijding van parasieten van planten, van warmbloedige dieren en van ruimten.
7. Samenstellingen geschikt voor de bestrijding van parasieten van planten, van warmbloedige dieren en van ruimten die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de produkten bepaald volgens een
25 of meer der conclusies 1-5 bevatten.
8. Insecticide samenstellingen die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de produkten bepaald volgens een of meer der conclusies 1-5 bevatten.
9. Acaricide en nematocide samenstellingen die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de produkten bepaald volgens een of
30 meer der conclusies 1-5 bevatten.
10. De produkten met formule 1 van het formuleblad, bepaald volgens een of meer der conclusies 1-5, in de vorm van een geneesmiddel.
11. Farmaceutische samenstellingen die als werkzaam bestanddeel
35 tenminste een van de geneesmiddelen bepaald volgens conclusie 10 bevatten.

8201209

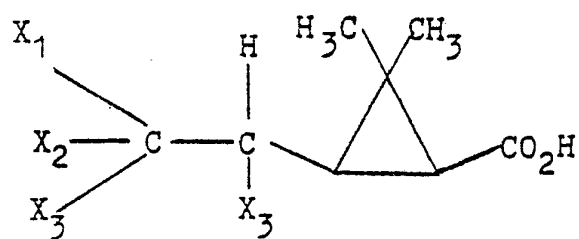
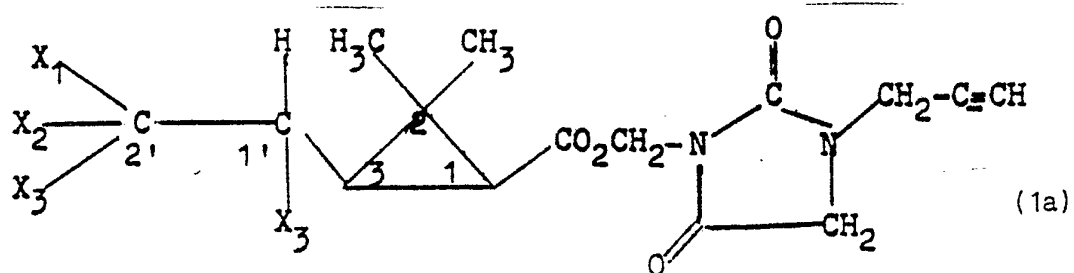
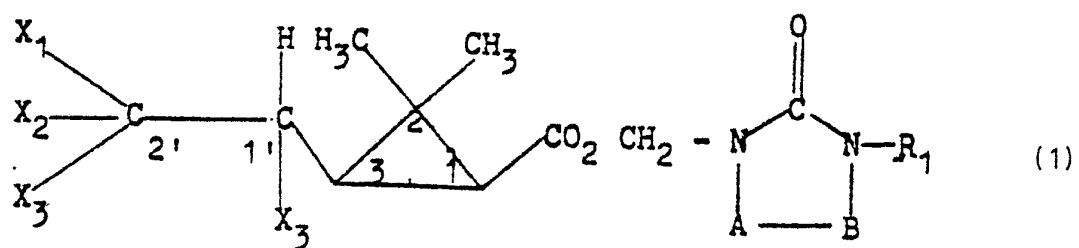
12. Samenstellingen geschikt voor dierlijke voeding die als werkzaam bestanddeel tenminste een van de produkten bepaald volgens een of meer der conclusies 1-5 bevatten, tezamen met een voedingsmengsel voor dierlijke voeding.

5 13. Samenstellingen bepaald volgens een of meer der conclusies 7, 8, 9, 11 of 12, die bovendien een synergistisch middel bevatten.

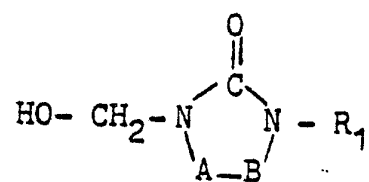
14. Mengsels, geschikt voor de bestrijding van parasieten van planten, van warmbloedige dieren en van ruimten, m e t h e t k e n m e r k, dat zij enerzijds tenminste een verbinding met formule 1 van het formuleblad, bepaald volgens een of meer der conclusies 1-5, en anderzijds tenminste een verbinding bevatten die wordt gekozen uit de groep gevormd door de esters van allethrolonen, van 3,4,5,6-tetrahydroftaalimido methylalkohol, van 5-benzyl 3-furyl methylalkohol, van 3-fenoxybenzylalkohol en van de α -cyaan 3-fenoxybenzylalkoholen van de chrysanthemumzuren, de 5-benzyl 3-furyl methylalkoholesters van de 2,2-dimethyl 3-(2-oxo 3-tetrahydrothiofenylideenmethyl) cyclopropaan-1-carbonzuren, de 3-fenoxy benzylalkoholesters en de α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholesters van 2,2-dimethyl 3-(2,2-dichloorvinyl)cyclopropaan-1-carbonzuren, de 20 α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholesters van de 2,2-dimethyl 3-(2,2-dibroomvinyl)cyclopropaan-1-carbonzuren, de 3-fenoxy benzylalkoholesters van de 2-parachloorfenyl-2-isopropylazijnzuren, de esters van allethrolonen, van 3,4,5,6-tetrahydroftaalimidomethylalkohol, van 5-benzyl 3-furyl methylalkohol, van 3-fenoxy benzylalkohol en 25 van de α -cyaan 3-fenoxy benzylalkoholen van de 2,2-dimethyl 3-(1', 2', 2', 2'-tetrahalogeenethyl)cyclopropaan-1-carbonzuren waarin "halogeen" een fluor-, chloor- of broomatoom voorstelt, waarbij vanzelfsprekend de verbindingen met formule 1 kunnen voorkomen in de vorm van al hun stereo-isomere vormen, evenals de zuur- en 30 alkoholgedeelten van de pyrethrine-esters of bovenstaande analogen.

15. Werkwijze ter bereiding van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad bepaald volgens een of meer der conclusies 1-5, m e t h e t k e n m e r k, dat men een zuur met formule 2 van het 35 formuleblad, waarin X_1 , X_2 en X_3 zijn bepaald zoals in conclusie 1, of een funktioneel derivaat van dit zuur, laat reageren met een alkohol met formule 3 van het formuleblad, waarin A, B en R_1 zijn

bepaald zoals in conclusie 1, of een funktioneel derivaat van deze alcohol, ter verkrijging van de overeenkomstige verbinding met formule 1 van het formuleblad.



(2)



(3)