(19) *HU*

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) **184 221**

A bejelentés napja: (22) 79. 06. 19. (21) WE-601

Nemzetközi osztályjelzet: (51) $NSZO_3$
A 01 N 43/50;
C 07 D 233/20

A bejelentés elsőbbsége: (33) GB (32) 78. 06. 19. (31) (27295/78)

A közzététel napja: (41) (42) 83. 09. 28.

Megjelent: (45) 86. 06. 10.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
COLLARD David, COPP Frederick Charles, Beckenham,
FRENKEL Alexander David, Aston Clinton,
ROBERTS Peter Terence, Berkhamsted,
kutatóvegyészek, GB

Szabadalmas: (73)
The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(54) HATÓANYAGKÉNT 1-(FENIL-KARBAMOIL)-IMIDAZOLIN-SZÁRMAZÉKOKAT TARTALMAZÓ IXODICID KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ELJÁRÁS AZ 1-(FENIL-KARBAMOIL)-IMIDAZOLIN-SZÁRMAZEKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya ixodicid készítmény, amely biológiailag aktív hatóanyagot, szilárd vagy folyékony hordozóanyagot – előnyösen ásványi eredetű szilárd anyagot vagy aromás szénhidrogént – és adott esetben felületaktív anyagot – előnyösen anionos vagy nem-ionos felületaktív anyagot – tartalmaz, oly módon, hogy biológiailag aktív hatóanyagként valamely (I) általános képletű 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékot – a képletben

X jelentése oxigénatom vagy –NH-csoport,

Y bróm-, fluor- vagy jódatomot, nitrocsoportot vagy egy –OR vagy $-CO_2R$ általános képletű csoportot jelent, és ha

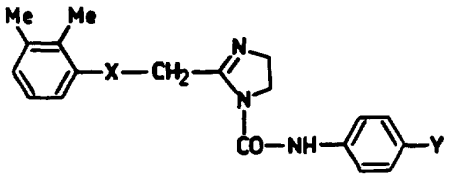
X –NH– csoportot jelent,

Y jelenthet még klóratomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –

tartalmaz 0,001–35 súly% mennyiségben.

A találmány tárgya továbbá eljárás az 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékok előállítására.



(I)

A találmány hatóanyagként 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékokat tartalmazó ixodicid készítményekre és az új 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékok előállítására vonatkozik.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű imidazolin-származékok – a képletben

X jelentése oxigénatom vagy –NH– csoport;

Y bróm-, fluor- jódatomot, nitrocsoportot vagy egy –OR, $-CO_2R$, általános képletű csoportot jelent, és ha

X –NH– csoportot jelent,

Y jelenthet még klóratomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R jelentése szénatomos alkilcsoport;

hatásosak az arthropodákkal, például ezeknek az acarina rendbe tartozó képviselőivel szemben.

Előnyösek az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét alkotó (Ia) általános képletű vegyületek – ahol X a fenti jelentésű, és Y^1 fluor- vagy brómatomot, nitro-, metoxi- vagy $-CO_2C_2H_5$ csoportot, vagy X –NH– csoportot képvisel és Y^1 klóratomot jelent.

Bizonyos (I) általános képletű vegyületek szolvatált formáiban is előfordulhatnak.

Előnyös (I) általános képletű vegyületek a következők:

1-[N-(4-metoxi-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin;

1-[N-(4-klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin;

1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin;

1-[N-(4-nitro-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin;

1-[N-(4-fluor-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin;

és

1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin.

Az (I) általános képletű vegyületek hatásosak arthropodákkal szemben. Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó készítmények például a következő rovarokkal szemben használhatók: Rhipicephalus appendiculatus, Boophilus decoloratus, Boophilus microplus, Rhipicephalus evertsi, Amblyomma hebraeum, Psoroptes ovis és Hyaluma species az állati kártevők közül, és Tetranychus species a növényeket károsító rovarok közül.

Az 1 593 276 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-származékokat és 2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin-származékokat ismertetnek. Ezek az ismert vegyületek azonban – a találmányunk szerinti származékoktól eltérően – nem tartalmaznak fenil-karbamoil-csoport helyettesítőt az imidazolgyűrűn. Az ismert vegyületek stabilitása jóval kisebb, mint a találmányunk szerinti 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékoké; így például az ismert 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolinnak vizes közegben, pH = 7-nél 2 hét alatt a fele elbomlik, míg a találmányunk szerinti 1-[N-(4-klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolinnál azonos körülmények esetén ugyanilyen mértékű bomlás csak több mint 6 hónap alatt következik be.

Az (I) általános képletű vegyületek bármely, az analóg szerkezetű vegyületek előállítására ismert eljárással előállíthatók.

Így az (I) általános képletű imidazolin-származékok előállíthatók (II) általános képletű 2-helyettesített imidazolin-származékokból kiindulva – a képletben X az (I) általános képlettel kapcsolatban korábban megadott jelentésű, egy (III) általános képletű izocianáttal végrehajtott közvetlen addíciós reakcióval.

A reagáltatás adott esetben vízben vagy egy szerves oldószerben, így kloroformban vagy metilén-kloridban történhet, előnyösen egy bázis, például egy alkálifém-hidroxid, alkálifém-karbonát vagy egy szerves tercier amin típusú bázis, például trietil-amin, piridin vagy helyettesített piridinek vagy piperidinek, például pentametil-piperidin vagy tetrametil-piperidin jelenlétében. A reakcióhőmérséklet általában –70 °C és 120 °C, előnyösen –10 °C és 40 °C között van.

Az (I) általános képletű vegyületek egy további módszer szerint úgy állíthatók elő, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol X a korábbi jelentésű, és Q halogénatomot jelent, egy alkalmas (V) általános képletű aktív aminnal reagáltatunk, ahol Y a korábban megadott jelentésű.

Az (I) általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítmények rovarok, kullancsok, atkák és más arthropodák elpusztítására használhatók fel, beleértve a szabadon élő arthropodákat és a növényeken, emlősökön és madarakon élősködő ektoparazitákat. A találmány szerinti készítmények a hatóanyag mellett egy vagy több ismert formálási segédanyagot, így nedvesítő szert, hígítószert, stabilizálószert, töltőanyagot, emulgeálószert, diszpergálószert vagy felületaktív szert és egyéb szokásos segédanyagokat tartalmaznak.

A készítmények formálása történhet az (I) általános képletű vegyületek vizes oldatai, illetve az (I) általános képletű vegyületek vizes szuszpenziói formájában, amelyek adott esetben alkalmas felületaktív anyagokat is tartalmaznak. A készítmény felhasználható abban a formában ahogy kereskedelmi forgalomba kerül vagy ebből készült, vízzel hígított alkalmazásra kész formában. A kijuttatás-kihordás a kártevőkre vagy azok közvetlen környezetébe permetezéssel vagy merítéssel történik.

Úgy is eljárhatunk, hogy egy megfelelő, elegyedő olajjal keverünk el egy (I) általános képletű vegyületet adott esetben egy alkalmas szerves sav, például oleinsav ekvimoláris mennyisége jelenlétében, amely szerves oldószerekben oldható sókat szolgáltat, és az elegyhez emulgeálószert is adunk. A kapott emulziót permetezéssel vagy merítéssel használhatjuk fel.

További készítmény formát kapunk, ha az (I) általános képletű vegyületek nem-vizes oldatait vagy szuszpenzióit állítjuk elő, alkalmas szerves oldószerek segítségével. A kapott készítmények közvetlenül felhasználhatók az öntözéses (úgynevezett „pour-on") módszerrel. A készítmények nedvesíthető porok formájában is kiszerelhetők, amelyek vízzel hígíthatók és merítéssel vagy permetezéssel használhatók fel. Más szilárd készítmények, például porok és szemcsék közvetlenül hígítás nélkül is alkalmazhatók.

További készítmény formák a paszták, zsírok vagy gélek, amelyek az (I) általános képletű vegyületeket alkalmas vivőanyagok kíséretében tartalmazzák és kiszórással hordhatók ki a fertőzött területre.

Az (I) általános képletű szabad bázisok illetve savaddíciós sóik előnyösen körülbelül 5–35 súly% mennyiségben vannak jelen az ixodicid készítményekben (a bázis súlyával számolva). A különösen előnyös készít-

mények ugyanígy számolva 20% körüli hatóanyagmennyiséget tartalmaznak. A kártevőket, illetve közvetlen környezetüket általában 0,001–20 súly% hatóanyag-koncentrációjú készítményekkel kezeljük (a bázis súlyával számolva).

Találmányunkat a következő példákkal szemléltetjük anélkül, hogy a példákra kívánnánk korlátozni.

1. Példa

1-[N-(4-Klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin előállítása

4,20 g (0,024 mól) 2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin-t elkeverünk 90 ml metilén-kloridban, az elegyet 0 °C-ra hűtjük, majd hozzácsepegtetjük 3,66 g (0,024 mól) 4-klór-fenil-izocianát 10 ml metilén-kloriddal készült oldatát. Gyorsan fehér csapadék keletkezik. A keverést 0 °C-on 2–3 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre és a keverést egy éjszakán át folytatjuk. A reakcióelegyet ezután csökkentett nyomáson szárazra pároljuk, és az így kapott szilárd maradékot propán-2-ol-ból átkristályosítjuk. Fehér kristályok formájában 1-[N-(4-klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin-t kapunk, melynek olvadáspontja 153–155 °C.

2–6. Példák

Az 1. példa szerinti eljárással analóg módon a következő, 2–6. példákban megadott vegyületeket állíthatjuk elő.

2. Példa

1-[N(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-monohidrát,
olvadáspont: 150–151 °C (fehér por).

3. Példa

1-[N-(4-metoxi-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin,
olvadáspont: 126–127 °C (fehér por).

4. Példa

1-[N-(4-nitro-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-monohidrát,
olvadáspont: 182–185 °C (világossárga por).

5. Példa

1-[N-(4-karbetoxi-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin,
olvadáspont: 153 °C (fehér por).

6. Példa

1-[N-(4-fluor-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin,
olvadáspont: 172–173 °C.

7. Példa

1-[N-(4-Bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin előállítása

A) 20,4 g (1,0 mól) 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-t feloldunk 300 ml metilén-kloridban, majd az oldatot lehűtjük –65 °C-ra és 30 perc alatt hozzácsepegtetjük 19,8 g (1,0 mól) 4-bróm-fenil-izocianát 300 ml metilén-kloriddal készült oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre, majd 2 órán át állni hagyjuk. A reakcióelegyből állás közben csapadék válik ki. Az elegyet csökkentett nyomáson bepároljuk, és a maradékot acetonból átkristályosítjuk. 1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-monohidrátot kapunk, melynek olvadáspontja: 150–151 °C.

B) A 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin N-klórkarbonil-származékán keresztül

0,5521 g (0,00549 mól) foszgénből toluollal 17%-os oldatot készítünk, a kapott 3,2 g súlyú oldathoz 15 ml vízmentes kloroformot adunk. A kapott oldatot 0 °C-on, keverés közben lassan hozzáadjuk 2,40 g (0,115 mól) 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin 20 ml vízmentes kloroformmal készült oldatához. Az adagolás befejeztével a reakcióelegyet szobahőmérsékleten két órán át állni hagyjuk, majd azonos térfogatú vízmentes dietil-éterrel hígítjuk, és gyorsan szűrjük. A szűrlethez, amely a 2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin N-klór-karbonil-származékát tartalmazza, 1,22 g (0,00714 mól) frissen desztillált 4-bróm-anilint adunk és az elegyet szobahőmérsékleten egy éjszakán át állni hagyjuk. Vékonyréteg kromatográfiásan kimutatható, hogy a kapott anyag fő komponense a kívánt termék.

Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot felvesszük vizes nátrium-karbonát oldat és diklór-metán elegyében. A szerves réteget vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, és szárazra pároljuk. A kapott maradékot az A) lépésben leírt módon tisztítva az A) lépésben kapottal azonos 1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolint kapunk.

8–10. Példák

Az 1. példában leírttal analóg módon állítjuk elő a következő vegyületeket:

1-[N-(4-metil-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin;
(olvadáspont: 154–155 °C).

1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin
(olvadáspont: 161,6–162,2 °C).

11. Példa

A Boophilus microplus Biarra törzséhez tartozó, vérrel telt nőstény kullancsokat húszas csoportokban a vizsgálni kívánt vegyületekből készített különböző hígítású oldatokba merítünk. A hígítást közvetlenül a vizsgálat végrehajtása előtt végezzük a vizsgálni kívánt vegyületet tartalmazó készítményekhez megfelelő mennyiségű vizet adva. A vegyületeket a 6. formálási példában ismertetett összetételű elegyedő olaj vagy a 2. formálási

példában ismertetett összetételű nedvesíthető por hígításával kapott készítmény alakjában alkalmazzuk, a kívánt hígítási sorozatot az alapoldat további, megfelelő koncentrációra való hígításával állítjuk elő.

A kullancsokat 10 perc után eltávolítjuk a folyadékból, majd kétoldalt ragasztós ragasztószalagra ragasztjuk őket, háttal lefelé. Ebben a helyzetben maradnak 15 napon keresztül, amikor meghatározzuk a látható, lerakott tojások számát. Ezekből az adatokból felrajzoljuk a tojásrakás %-os gátlását a koncentráció függvényében, majd a görbéből meghatározzuk az IR99 értéket, amely az a hatóanyagkoncentráció, amelynél a tojásrakás 99 %-ban gátolva van.

A kapott eredményeket a következő I. táblázatban adjuk meg.

I. táblázat

Vegyület	Példa száma	IR99
1-[N-(4-klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin	1	0,029 %
1-[N-(4-bróm-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin	2	0,0095 %
1-[N-(4-metoxi-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin	3	0,0038 %
1-[N-(4-nitro-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin-hidrát	4	0,010 %
1-[N-(4-karbetoxi-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolin	5	0,019 %
1-[N-(4-metil-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-anilino-metil)-2-imidazolin	8	0,003 %

A következő formálási példákkal a találmány szerinti ixodicid készítmények különböző lehetséges készítményformáit kívánjuk szemléltetni. A hatóanyagok ilyen és hasonló formákban juttathatók ki a rovarokra, illetve a rovaroktól fenyegetett területre.

A példákban használt, védjeggyel megjelölt készítmények összetétele a következők:

Keltrol: xantángumit tartalmazó készítmény.

Dispersol AC: formaldehid és naftalin-szulfonsav kondenzációs terméke, amely körülbelül azonos mennyiségben tartalmazza az α- és a β-izomer nátriumsóját.

Aromasol H: főkomponensként trimetil-benzolok elegyét tartalmazó készítmény, amelyben kis mennyiségben 9 és 10 szénatomos aromás szénhidrogének is vannak.

1. Formálási példa

Porozószer

hatóanyag	1,0	20,0 súlyrész
talkum	99,0	80,0 súlyrész
	100,0	100,0

2. Formálási példa

Nedvesíthető por

hatóanyag	25,0 súlyrész
nátrium-dioktil-szulfo-szukcinát	1,0 súlyrész
Dispersol AC	2,0 súlyrész
kaolin	72,0 súlyrész
	100,0

3. Formálási példa

Vizes diszperzió

hatóanyag	20,0 súlyrész
Keltrol	0,4 súlyrész
nátrium-dioktil-szulfo-szukcinát	0,5 súlyrész
víz	7,91 súlyrész
	100,0

4. Formálási példa

Öntözőlé

hatóanyag	5,0 súlyrész
dimetil-formamid	85,0 súlyrész
ricinusolaj	10,0 súlyrész
	100,0

5. Formálási példa

Zsír

hatóanyag	6,0 súlyrész
vazelin	94,0 súlyrész
	100,0

6. Formálási példa

Elegyedő olaj

a 3. példa szerinti vegyület	10,0 súlyrész
Aromasol H	70,0 súlyrész
nonil-fenol-etoxilát	20,0 súlyrész
	100,0

Hatóanyagként valamennyi formálási példában 1-[N-(4-klór-fenil)-karbamoil]-2-(2,3-dimetil-fenoxi-metil)-2-imidazolint alkalmazunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Ixodicid készítmény, amely biológiailag aktív hatóanyagot, szilárd vagy folyékony hordozóanyagot – előnyösen ásványi eredetű szilárd anyagot vagy aromás szénhidrogént – és adott esetben felületaktív anyagot – előnyösen anionos vagy nem-ionos felületaktív anyagot – tartalmaz, azzal *jellemezve*, hogy biológiailag aktív hatóanyagként valamely (I) általános képletű 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékot – a képletben

X jelentése oxigénatom vagy –NH- csoport,

Y bróm-, fluor- vagy jódatomot, nitrocsoportot vagy egy –OR vagy $-CO_2R$ általános képletű csoportot jelent, és ha

X –NH- csoportot jelent,

Y jelenthet még klóratomot, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,

R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –

tartalmaz 0,001–35 súly % mennyiségben.

2. Eljárás az (I) általános képletű 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékok – a képletben

X jelentése oxigénatom vagy –NH-csoport,
Y bróm-, fluor- vagy jódatomot, nitrocsoportot vagy egy –OR vagy $-CO_2R$ általános képletű csoportot jelent, és ha
X –NH- csoportot jelent,
Y jelenthet még klóratomot vagy 1–4 szénatomos alkilcsoportot,
R jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport –

előállítására, azzal *jellemezve,* hogy

a) egy (II) általános képletű imidazolin-származékot egy (III) általános képletű izocianáttal – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk, vagy
b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben X jelentése a tárgyi körben megadott, Q jelentése lehasadó csoportként halogénatom, előnyösen klóratom – egy (V) általános képletű aminnal – a képletben Y jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk.

3. A 2. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja olyan (I) általános képletű 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékok előállítására, amelyek képletében Y jelentése –OR vagy $-CO_2R$ képletű csoport, R jelentése a 2. igénypont tárgyi körében megadott, X jelentése oxigénatom, azzal *jellemezve,* hogy kiindulási anyagként olyan (III) általános képletű izocianátot alkalmazunk, amelynek képletében Y jelentése –OR vagy CO_2R képletű csoport.

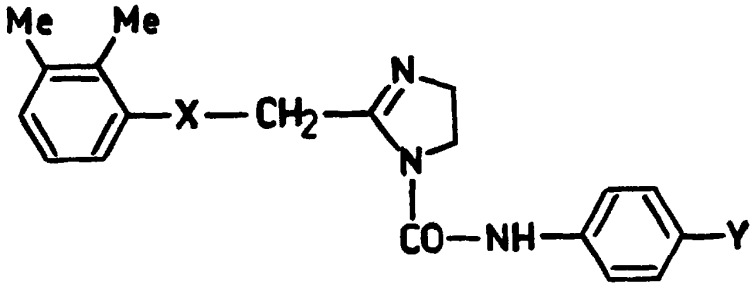
4. A 2. igénypont szerinti a) eljárás foganatosítási módja olyan (I) általános képletű 1-(fenil-karbamoil)-imidazolin-származékok előállítására, amelyek képletében i) Y jelentése metoxicsoport és X jelentése oxigénatom, vagy ii) Y jelentése klóratom és X jelentése –NH-csoport, vagy iii) Y jelentése brómatom és X jelentése oxigénatom, vagy iv) Y jelentése fluoratom és X jelentése oxigénatom, azzal *jellemezve,* hogy i) olyan (II) általános képletű imidazolin-származékot, amelynek képletében X jelentése oxigénatom, olyan (III) általános képletű izocianáttal reagáltatunk, amelynek képletében Y jelentése metoxicsoport, vagy ii) olyan (II) általános képletű imidazolin-származékot, amelynek képletében X jelentése –NH csoport, olyan (III) általános képletű izocianáttal reagáltatunk, amelynek képletében Y jelentése klóratom; vagy iii) olyan (II) általános képletű imidazolinszármazékot, amelynek képletében X jelentése oxigénatom, olyan (III) általános képletű izocianáttal reagáltatunk, amelynek képletében Y brómatom, vagy iv) olyan (II) általános képletű imidazolin-származékot, amelynek képletében X jelentése oxigénatom, olyan (III) általános képletű izocianáttal reagáltatunk, amelynek képletében Y jelentése fluoratom.

(1 lap képletekkel)

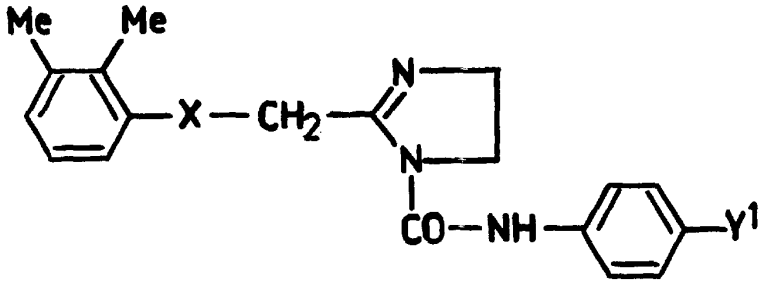
Felelős kiadó: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent a Műszaki Könyvkiadó gondozásában
86/2388 Franklin Nyomda
Gyál – 85-467

5

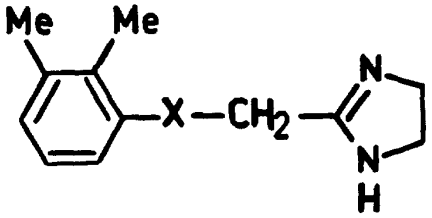
NSZO$_3$: A 01 N 43/50; C 07 D 233/20



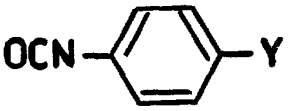
(I)



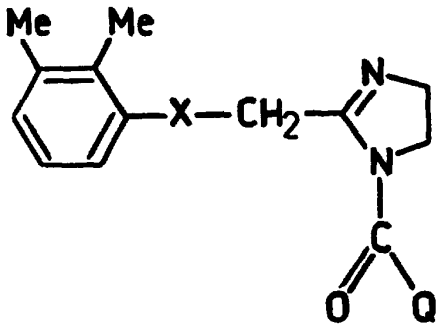
(Ia)



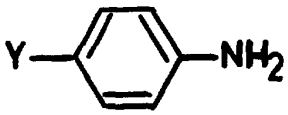
(II)



(III)



(IV)



(V)

6