



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

249532
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
A 01 N 43/16

- (22) Přihlášeno 12 12 84
(21) [PV 9689-84]
(32) [31] [33] Právo přednosti od 14 12 83
(8333334) Velká Británie
(40) Zveřejněno 14 08 86
(45) Vydáno 15 09 88

(72)
Autor vynálezu SWAINE HARRY, BRACKNELL (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC, LONDÝN (Velká Británie)

[54] Rodenticidní prostředek

1

2

Rodenticidní prostředek na bázi kumarinového derivátu, vyznačující se tím, že jako kumarinový derivát obsahuje určitý isomer této sloučeniny, přičemž libovolný jiný isomer této sloučeniny je přítomen v množství nižším než 10 % hmotnostních.

Zlepšené rodenticidní prostředky si uchovávají svoji rodenticidní účinnost s minimálním rizikem pro ostatní druhy zvířat v případě náhodného požití jedu.

Vynález popisuje zlepšené rodenticidní prostředky a jejich použití k potírání škodlivých hlodavců.

Byly již popsány různé antikoagulační rodenticidy, včetně například rodenticidů na bázi 3-substituovaných 4-hydroxykumarinů, jako jsou Warfarin, bromadiolone, defenacoum a brodifacoum. Z těchto látek se brodifacoum stal jedním z nejspěšnějších a široce používaných rodenticidů, a to pro svoji schopnost hubit hlodavce rezistentní na Warfarin a pro svoji schopnost usmrcovat i ty hlodavce, kteří požili pouze jedinou dávku tohoto rodenticidu.

Použití rodenticidů však bohužel představuje určitou hrozbu pro bezpečí a život dalších savců, kteří nemají být hubeni, a pro určité druhy ptáků, jako například pro zvířata, která náhodně požijí otrávenou návnadu nastraženou k hubení hlodavců, nebo pro zvířata požírající zdechliny, jako jsou psi, kočky, káně a výři, a pro domácí zvířata, která mohou požit mrtvé nebo umírající hlodavce, jež sami již dostali dávku rodenticidu. Tyto nežádoucí vedlejší účinky spojené s používáním rodenticidů přehledně popsal A. P. Meehan v publikaci „Rats and Mice — their biology and control“ (Rentokil Library, 1984) na str. 151 až 158.

Celá léta byl tedy výzkum v oblasti rodenticidů zaměřen na přípravu produktu, který by účinně hubil širokou paletu škodlivých hlodavců s minimálním rizikem pro ostatní druhy zvířat v případě náhodného požití jedu. Snahy o minimalisaci tohoto rizika byly obvykle realizovány tak, že návnada byla ukládána do návnadových staniček přístupných pro hlodavce, ne však pro ostatní zvířata. Toto řešení však nechrání ta zvířata, která požírají zdechliny otrávených hlodavců.

Vynález se týká zlepšených rodenticidních prostředků, které si uchovávají svoji rodenticidní účinnost, představují však mnohem menší riziko pro jiné druhy zvířat, jež mohou přijít do styku s otrávenou návnadou nebo se zdechlinami otrávených hlodavců.

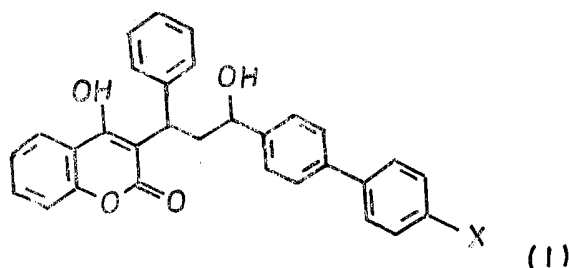
Rodenticidy typu defenacoumu a brodifacoumu existují jako směs cis- a trans-isomerů [viz například M. R. Hadler a spol., Nature (Londýn), 253, str. 275 až 277 (1975), A. C. Dubock a spol., „Brodifacoum (TALON Rodenticide), A novel concept“ — práce předložená na 8. konferenci o škůdcích z podkmene obratlovců (Sacramento, Kalifornie, USA, březen 1978)]. Pokud jde o rodenticidní účinnost existují mezi těmito isomery zřejmě jen malé rozdíly — tak Dubock a spol. (viz shora uvedenou citaci) uvádí, že nejsou žádné výrazné rozdíly v antikoagulační účinnosti, rezistenci, akutní orální toxicitě (LD₅₀) nebo v rychlosti usmrcování mezi těmito dvěma isomery při testu na bílých myších, bílých krysách a

homozygotních rezistentních krysách. V souladu s tím technický brodifacoum, doposud používaný k přípravě rodenticidních návnadových prostředků, sestává z 90 až 100 % hmotnostních směsi cis- a trans-isomerů, která obvykle obsahuje zhruba 55 až 72 % hmotnostních cis-isomeru, přičemž zbývající část tvoří trans-isomer.

Nyní bylo zjištěno, že i když existují mezi těmito isomery jen malé odchylky, pokud jde o jejich rodenticidní účinnost, významně se tyto látky liší tím, jak přetrvávají v tkáních nepotíraných druhů zvířat nenáležících k hlodavcům, která mohou náhodně požit brodifacoum. Zejména bylo zjištěno, že u řady těchto druhů, jimiž byla podána směs zhruba stejných dílů (cca 50 : 50) těchto isomerů, došlo před smrtí k zřetelně selektivní metabolické přeměně většiny nebo všeho trans-isomeru, a že tuto smrt pravděpodobně způsobil relativně metabolicky stabilnější cis-isomer.

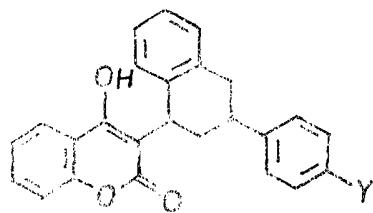
Tato pozorování vedla k vzniku tohoto vynálezu, který popisuje zlepšený rodenticidní prostředek obsahující rodenticidně účinné množství isomeru 3-substituovaného 4-hydroxykumarinu schopného existence ve více než jedné stabilní isomerní formě, přičemž obsahuje ten isomer, který v porovnání s kterýmkoli jiným isomerem nebo isomery téhož 3-substituovaného 4-hydroxykumarinu ve výrazně menší míře přetrvává v tkáních savců nenáležících k hlodavcům nebo v tkáních ptáků, kteří mohou požit buď rodenticidní návnadový prostředek nebo zdechlinu otráveného hlodavce, a je prakticky prost jiného isomeru nebo isomerů.

Typickými rodenticidně účinnými 3-substituovanými 4-hydroxykumariny, které je možno použít k účelům tohoto vynálezu, jsou například ve výrazně menší míře přetrvávající stabilní isomerní formy sloučenin popsaných v amerických patentových spisech č. 3 764 693 a 4 035 505 a v publikované britské přihlášce vynálezu č. 2 126 578 A. Výhodné jsou ty 3-substituované 4-hydroxykumariny, které odpovídají buď obecnému vzorci I



ve kterém

X znamená atom vodíku nebo halogenu, zejména chloru nebo bromu, nebo obecnému vzorci II



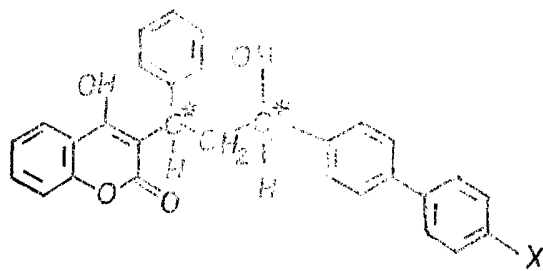
(II)

ve kterém

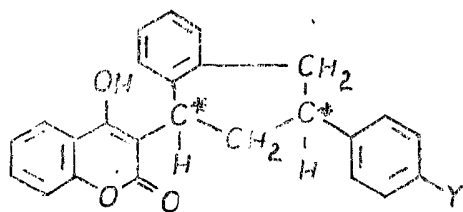
Y znamená trifluormethylovou skupinu, fenylovou skupinu, 4-bromfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyanfenoxyskupinu nebo 4-trifluormethylbenzyloxyskupinu.

Zvlášt' zajímavé jsou sloučenina obecného vzorce I, v němž X znamená atom bromu a sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém Y představuje fenylovou skupinu, 4-bromfenylovou skupinu nebo 4-trifluormethylbenzyloxyskupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I a obecného vzorce II mohou existovat ve formě isomerů, a to v důsledku přítomnosti dvou chirálních center tvořených dvěma asymetricky substituovanými atomy uhlíku označenými v následujících obecných vzorcích IA a IIA hvězdičkami (*).



(IA)



(IIA)

Každý asymetricky substituovaný uhlíkový atom může tedy mít absolutní konfiguraci buď S nebo R, což umožňuje existenci čtyř isomerních forem těchto sloučenin (dva páry diastereomerů), které je možno označit jako isomery (S, S), (S, R), (R, S) a (R, R). Z těchto isomerů tvoří formy (S, S) a (R, R) první pár enantiomerů a formy (R, S) a (S, R) druhý pár enantiomerů.

Až dosud byly shora uvedené sloučeniny vyráběny a používány k rodenticidním úče-

lům ve formě směsi všech čtyř isomerů, přičemž v enantiomerních párech jsou isomery přítomny v racemických poměrech, zatímco poměr prvního páru k páru druhému se v těchto produktech může pohybovat zhruba od 3 : 1 doo 1 : 3.

Předpokládá se, že u všech sloučenin obecného vzorce II je takový vzájemný vztah mezi absolutní stereochemickou definicí a geometrickou isomerií, že tzv. cis-isomer je ve skutečnosti racemickou směsí (S, R) a (R, S) isomerů a trans-isomer je ve skutečnosti racemickou směsí (S, S) a (R, R) isomerů. Tak tedy sloučenina známá pod obecným názvem brodifacoum, jak byla vyráběna a dosud používána, je tvořena směsí čtyř isomerů, které je možno označit následovně:

3R-(4'-brombifenyl-4-yl)-1S-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (isomer A)

3-S-(4'-brombifenyl-4-yl)-1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (isomer B)

3-S-(4'-brombifenyl-4-yl)-1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (isomer C) a

3-S-(4'-brombifenyl-4-yl)-1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalen (isomer D).

Isomer A a isomer B tedy představují racemický pár (R, S) a (S, R) enantiomerů, odpovídající cis-bromdifacoumu a isomer C a isomer D představují racemický pár (S, S) a (R, R) enantiomerů, odpovídající trans-bromdifacoumu.

V případě sloučeniny obecného vzorce I, kde není žádné omezení rotace vazeb mezi oběma chirálními centry, nemohou existovat žádné stabilní cis- nebo trans-isomery jako takové, pokud však jsou atomy uspořádány ve stejné relativní konfiguraci jako je tomu ve sloučeninách obecného vzorce II, pak je možné přiřazení absolutního stereochemického označení a je možno dokázat, že pár (S,S) a (R,R) enantiomerů u sloučeniny obecného vzorce I odpovídá páru (S,R) a (R,S) (tj. cis-isomeru) u sloučeniny obecného vzorce II a analogický pár (S,R) a (R,S) enantiomerů u sloučeniny obecného vzorce I odpovídá páru (S,S) a (R,R) (tj. trans-isomeru) u sloučeniny obecného vzorce II. Tak tedy sloučenina známá pod obecným názvem bromadiolone, jak byla vyráběna a dosud používána, je tvořena směsí čtyř isomerů, které je možno označit následovně:

1-(4'-brombifenyl-4-yl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1R,3R)-propanol (isomer A')

1-(4'-brombifenylyl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1S, 3S)-propanol (isomer B')

1-(4'-brombifenylyl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1S, 3R)-propanol (isomer C')

1-(4'-brombifenylyl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1R, 3S)-propanol (isomer D').

Rodenticidní prostředky podle vynálezu obsahují jako rodenticidně účinnou složku pouze ty isomery, které jsou méně nebezpečné pro nepotírané druhy zvířat. V případě sloučenin obecného vzorce II jsou to isomery s konfigurací (1R, 3R) nebo (1S, 3S), zatímco v případě sloučenin obecného vzorce I jde o isomery s konfigurací (1R, 3S) nebo (1S, 3R). Výhodnou účinnou složkou je racemická směs (1R, 3R) a (1S, 3S) isomerů sloučeniny obecného vzorce II nebo (1R, 3S) a (1S, 3R) isomerů sloučeniny nebo (1R, 3S) a (1S, 3R) isomerů sloučeniny obecného vzorce I. Ještě výhodněji se účinná složka volí z následujících racemických směsí:

(a) isomery C a D rodenticidu brodifacoum [tj. (\pm)-trans-brodifacoum]

(b) isomery C' a D' rodenticidu bromadiolone

(c) 3R-(bifenylyl)-1R-[4-hydroxykumarin-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen a 3S-(bifenylyl)-1S-[4-hydroxykumarin-3-yl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen [tj. (\pm)-trans-difenacoum]

(d) 1R-[4-hydroxykumarin-3-yl]-3R-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen a 1S-[4-hydroxykumarin-3-yl]-3S-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalen [tj. (\pm)-trans-produkt].

Vlastním předmětem vynálezu je tedy rodenticidní prostředek na bázi kumarinového derivátu vybraného ze sloučenin shora uvedených obecných vzorců I a II, vyznačující se tím, že jako tento kumarinový derivát obsahuje isomer sloučeniny obecného vzorce I s absolutní stereochemickou konfigurací (1R, 3S) nebo (1S, 3R), nebo trans-isomer sloučeniny obecného vzorce II s konfigurací (1R, 3R) nebo (1S, 3S), přičemž libovolný jiný isomer sloučeniny obecného vzorce I nebo II je přítomen v množství nižším než 10 % hmotnostních.

Obsah shora zmíněného libovolného jiného isomeru je s výhodou nižší než 5 % hmotnostních.

Jinak se rodenticidní prostředky podle vynálezu vyrábějí a upravují stejným způsobem, jak již bylo dříve popsáno, například jako návnady, v nichž ředidly nebo nosiči jsou požitelné materiály lákající hlodavce, jako jsou otruby, pšeničná mouka apod., nebo jako práškové preparáty, které ulpí na

tlapkách hlodavců a jsou pak jimi požity při čištění, nebo jako voskové bloky či preparáty z křehkých plastických hmot, které hlodavci rozhlodávají. Všechny tyto varianty jsou dobře známé a v literatuře široce popsané.

Tyto prostředky obsahují rodenticidně účinné množství zvoleného isomeru 3-substituovaného 4-hydroxykumarinu. I když konkrétní použité množství rodenticidu se bude pochopitelně měnit v závislosti na typu prostředku a na potíraných druzích hlodavců, lze obecně říci, že návnadové prostředky s trans-brodifacoumem mohou obsahovat od 25 do 250 ppm účinné složky, s výhodou od 50 do 100 ppm účinné složky. Protože neexistuje žádný výrazný rozdíl v rodenticidní účinnosti mezi páry (1R, 3R) a (1S, 3S) enantiomerů a mezi páry (1R, 3S) a (1S, 3R) enantiomerů, platí obecně, že jednotlivé prostředky je možno vyrábět se stejným obsahem (v hmotnostních procentech) účinné složky tvořené vybraným párem isomerů, jaký je doporučován a používán u prostředků obsahujících směs všech isomerů.

Dále vynález popisuje způsob výroby rodenticidního prostředku ve formě návnady, který se vyznačuje tím, že se (a) oddělí žádaný isomer nebo isomery od všech ostatních isomerů, (b) takto separovaný isomer nebo isomery se smísí s požitelným nosičem tak, že prostředek obsahuje rodenticidně účinné množství tohoto separovaného isomeru nebo isomerů, a výsledný prostředek se popřípadě formuje na jednotky určitého tvaru, jako jsou pelety nebo granule.

Vynález rovněž popisuje způsob potlačování populace hlodavců na místě navštěvovaném hlodavci, vyznačující se tím, že na toto místo vyloží prostředek podle vynálezu takovým způsobem, aby byl hlodavcům přístupný.

Ve způsobech používání prostředků podle vynálezu nejsou žádné odchylky od známého stavu techniky v oblasti používání známých antikoagulačních prostředků. Tyto způsoby shrnul Meehan (viz shora citovaná publikace, zejména str. 293 až 329 a tam uvedené odkazy).

Účinné látky používané v prostředcích podle vynálezu je možno získat oddělením žádaným isomerů ze směsi isomerů jak obvykle vzniká při výrobě. Příprava takovýchto směsí isomerů je popsána v amerických patentových spisech č. 3 764 693 a 4 035 505 a ve zveřejněné britské přihlášce vynálezu č. 2 126 578 A. Oddělení žádaných isomerů je možno uskutečnit například pomocí krystalizace z vhodného rozpouštědla nebo chromatografickými metodami, například jak popisují Koubec a spol., J. Assoc. Off. Anal. Chem., 1979, 62 (6), str. 1 297 až 1 301, kteří použili pro brodifacoum vysokotlakou kapalinovou chromatografii.

Způsob a prostředky podle vynálezu je možno používat k hubení a potlačování širo-

ké palety škodlivých hlodavců, včetně následujících domácích druhů

Rattus rattus (krysa obecná)
Rattus norvegicus (počkan obecný)
Mus musculus (myš domácí)

jakož i nedomácích druhů, které se vyskytují zejména jako škůdci zemědělských plodin a skladované produkce v tuzemsku a různých jiných částech světa, jako jsou hraboši čeledi Crecetidae, včetně druhů rodu *Microtus* (hraboš), jako je *Microtus agrestis* (hraboš mokřadní) a druhů rodu *Arvicola* (hryzec), jako je *Arvicola terrestris* (hryzec vodní), krysy a myši čeledi Muridae (myšovití), včetně druhů rodu *Apodemus* (myšice), jako je *Apodemus sylvaticus* (myšice křovinná), a dále *Acomys saharinus*, *Akodon* spp., *Arvicanthis nilotica*, *Holochilus braziliensis*, *Mastomys natalensis*, *Mus boduga*, *Mus platythrix*, *Neotoma* spp., *Peromyscus* spp., *Rattus exulans*, *Rattus maltata*, *Rattus tianianicus*, *Signodon hispidus* a další hlodavci, jako jsou *Nesokia indica*, *Tatera indica*, *Spermophilus* spp., *Meriones* spp., *Eutamias* spp. (burunduk), *Citellus* spp. (sysel), *Bandicota* spp., *Cricetus cricetus* (křeček polní), *Ondatra zibethica* (ondatra pižmová) a *Myocastor coypus* (nutrie říční). Shora uvedené druhy představují pouze příklady a v žádném případě neznamenají vyčerpávající seznam. Meehan [viz výše citovanou publikaci] uvádí přehled ekonomických škod způsobovaných četnými představiteli shora uvedených škodlivých hlodavců.

Prostředky a způsob podle vynálezu je možno úspěšně používat k potírání hlodavců s mnohem menším rizikem pro nepotírané druhy zvířat v porovnání se známými prostředky. Tak bažanti obecní (*Phasianus colchicus*) krmení peletkami rodenticidního prostředku obsahujícího racemickou směs isomerů C a D rodenticidu brodifacoum vykazují mnohem delší dobu přežití než bažanti krmení směsí všech čtyř isomerů (isomery A, B, C a D v přibližném poměru 1 : 1 : 1 : 1). Tento pokus dokládá zlepšenou bezpečnost prostředků podle vynálezu v případě náhodného požití rodenticidní návnady zvířetem, které nemá být hubeno. Obdobně kočky krmené potravou o složení simulujícím účinek požití zdechliny kontaminované rodenticidem tvořeným směsí isomerů C a D rodenticidu brodifacoum, nevykazují žádnou mortalitu a jako jediný účinek byl zaznamenán přechodný vzestup prothrombinového času, který se po krátké době vrátil na normální hodnotu. Naproti tomu kočky krmené obdobnou potravou obsahující odpovídající množství všech čtyř isomerů rodenticidu brodifacoum vykazují zvýšení prothrombinového času, které se nevrací na normální hodnotu a eventuálně vede k 100% mortalitě.

Tyto a jiné důkazy z analýz relativních podílů cis- a trans-isomerů přítomných ve zdechlinách potíraných a nepotíraných druhů zvířat svědčí o tom, že dochází k rychlému odstraňování isomerů C a D rodenticidu brodifacoum z těl zvířat, pravděpodobně v důsledku selektivního metabolického pochodu, zatímco isomery A a B se nemetabolisují natolik (dostatečnou rychlostí, aby bylo možno se vyhnout smrtelným následkům. Mezi druhy, u nichž bylo zjištěno toto selektivní odstraňování, náležejí draví a zdechliny likvidující savci, jako jsou kočky a psi, a ptáci, jako káně, výr a vrána. Pokud tedy některé z nepotíraných zvířat, jako některé ze zvířat uvedených výše, požije zdechliny hlodavců usmrčených za použití prostředků podle vynálezu, bude schopno metabolisovat zbytky účinné složky nacházející se v těchto zdechlinách a nebude vystaveno riziku bioakumulace toxického množství v důsledku následujícího požití dalších kontaminovaných zdechlin.

V některých případech i samotní hlodavci jsou zřejmě schopni selektivně odstraňovat některé isomery, i když však k tomuto jevu prokazatelně dojde, nejsou tyto hlodavci zřejmě schopni vyhnout se smrtícím účinkům již požitého rodenticidu. Prostředky podle vynálezu jsou tedy stále ještě účinnými rodenticidy i v případě, že po jejich požití dojde do určité míry k jejich odstranění z těla hlodavce. Dále to znamená, že toxické zbytky v tkáních takového hlodavce budou co do množství redukovány a libovolný savec nebo pták, který požije zdechlinu tohoto hlodavce, bude nucen metabolisovat menší množství toxického zbytku. Mezi hlodavce, kteří mohou odstraňovat účinnou složku prostředků podle vynálezu ze svého těla tímto způsobem náležejí hraboši a některé druhy krys a syslů.

I když přesný mechanismus selektivního odstraňování některých isomerů 3-substituovaných 4-hydroxykumarinových rodenticidů není zcela znám, rozdíly v rychlostech tohoto odstraňování mezi různými isomery jasně souvisejí s konformačními rozdíly mezi (S,S) a (R,R) konfigurací jednoho páru enantiomerů a (S,R) a (R,S) konfigurací druhého páru enantiomerů ve vztahu k aktivním místům metabolisujících enzymů podílejících se na tomto procesu. V takové skupině úzce podobných sloučenin lze mít za to, že isomery různých sloučenin s podobnými konfiguracemi se při metabolických procesech budou podobně chovat. Vynález tedy zahrnuje všechny takové 3-substituované 4-hydroxykumarinové herbicidy schopné existence ve více než jedné stabilní isomerní formě, z nichž libovolný isomer má podobnou konformaci jako isomery konkrétně jmenované v tomto textu jako výhodné účinné složky rodenticidních prostředků podle vynálezu.

Vynález ilustrují následující příklady pro-

vedení, jimiž se však rozsah vynález v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

Technický brodifacoum (který podle absorpční vysoce účinné kapalinové chromatografie má čistotu 99,3 % a obsahuje 58,3 procenta cis-isomeru a 41,0 % trans-isomeru) se rozdělí na cis- a trans-komponenty preparativní vysoce účinnou kapalinovou chromatografií na silikagelové koloně (preparativní směsi petrolether (tepelná kyselina octová (70 : 30 : 0,4) jako mobilní fáze. Zbytek po odpaření každé odebrané frakce se podrobí novému čištění vysoce účinnou kapalinovou chromatografií za použití těže mobilní frakce se odpaří rozpouštědlo a zbytky se analyzují protonovou nukleární magnetickou rezonancí spektroskopii (100 MHz). Podle této spektroskopie obsahují tyto zbytky cis- resp. trans-isomer, z nichž každý je prakticky prost jiného isomeru.

Příklad 2

13,0 g směsi zhruba stejných množství cis- a trans-isomerů 1-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu ve formě viskosního oleje se při teplotě místnosti rozpustí ve 250 ml ethanolu a roztok se nechá v otevřené baňce 3 dny stát při teplotě místnosti, přičemž se z něj odpaří určité množství ethanolu a vysráží se z něj trochu pevného materiálu. Tento pevný materiál se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 1,5 g trans-1-

a) *Rattus norvegicus* (potkan obecný)

LD ₅₀ (mg/kg) rozmezí	prostředek I	prostředek II
průměrná doba do uhynutí (dny)	0,30	0,31
chutové vlastnosti oproti standardní dietě EPA	0,24 až 0,34	0,27 až 0,36
příjem potravy v % mortalita v %	6,6 ± 1,8	6,5 ± 1,3
	65,6 ± 15,3 100	67,8 ± 22,3 100

b) *Microtus pennsylvanicus* (hraboš)

LD ₅₀ (mg/kg) rozmezí	prostředek I	prostředek II
průměrná doba do uhynutí (dny)	0,26	0,18
	0,12 až 0,39	0,10 až 0,25
	6,7	7,3

-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu (s obsahem 7 % hmotnostních cis-isomeru) o teplotě tání 153 až 155 °C. Zbytek se zahustí odpařením ethanolu za sníženého tlaku, olejovitý zbytek se rozpustí ve 100 ml vroucího ethanolu, roztok se nechá zchladnout na 35 až 40 °C a na této teplotě se udržuje, přičemž se z něj rychlým vyloučením sraženina se odfiltruje a vysuší, čímž se získá 5,5 g cis-1-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3-[4-trifluormethylbenzyloxy]fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu (s obsahem 5 % hmotnostních trans-isomeru) o teplotě tání 183 až 184,5 °C.

Zbytek získaný po odpaření filtrátu po zběžné chromatografii na sloupci silikagelu, za použití chloroformu jako elučního činidla, poskytne 3,3 g produktu obsahujícího 85 % trans-isomeru a 15 % cis-isomeru.

Příklad 3

Tento příklad slouží k srovnání rodenticidní účinnosti prostředku podle vynálezu, obsahujícího isomery C a D rodenticidu brodifacoum (prostředek I), s účinností obdobačního prostředku obsahujícího všechny čtyři isomery rodenticidu brodifacoum (prostředek II). Každý prostředek se používá ve formě požívatelných pelet obsahujících pro každé srovnání stejné množství účinné složky. Každá pokusná skupina hlodavců se krmí stejnou dávkou prostředku, vyjadřovanou v miligramech účinné složky na kilogram tělesné hmotnosti. Výsledky dosažené v tomto příkladu jsou uvedeny v následujících přehledech:

Tabulka I

c) Různé druhy

Druh	Prostředek	Průměrné spotřebované množství [mg/kg]	Mortalita (počet mrtvých zvířat/počet zvířat v testu)	Průměrná doba do uhynutí [dny]
Rattus norvegicus (potkan obecný)	I	3,82 ± 0,77	10/10	5,5 ± 1,7
	II	3,60	8/8	4,8 ± 2,2
Sigmodon hispidus	I	2,19 ± 1,15	8/10	8,0 ± 1,6
	II	2,0	3/4	7,3 ± 4,2
Spermophilus (Citellus) tridecemlineatus	I	1,99 ± 0,26	6/10	10,2 ± 1,9
	II	2,0	1/3	13
Spermophilus (Citellus) richardsoni	I	2,54 ± 1,23	10/10	6,3 ± 2,4
	II	2,5	4/4	6,7 ± 1,6
Rattus rattus (krysa obecná)	I	2,73 ± 1,31	10/10	5,9 ± 1,0
	II	2,6	4/4	6,0 ± 0,7
Peromyscus maniculatus	I	5,58 ± 1,07	17/20	8,1 ± 1,8
	II	5,6	4/4	6,5 ± 3,3
Mus musculus (myš domácí)	I	13,89 ± 8,29	7/10	7,1 ± 2,1
	II	14,0	7/10	5,3 ± 1,8

Příklad 4

Tento příklad ilustruje selektivní odstraňování účinné složky prostředků podle výnězu z tělesných tkání hraboše *Microtus pennsylvanicus*.

Hladoví divocí hraboši (*Microtus pennsylvanicus*) se krmí peletkami obsahujícími 10 ppm směsi isomerů A, B, C a D (v hmotnostním poměru cca 1:1:1:1) rodenticidu brodifacoum tak dlouho, až spotřebují 0,54 miligramu účinné složky/kg tělesné hmot-

nosti. Ještě tentýž den a pak 1., 2., 3., 4., 5. a 14. den po podání se hraboši usmrtní a chromatograficky se stanoví množství isomerního páru A a B, a množství isomerního páru C a D, zbývající ve tkáních zvířat. Výsledky shrnuté do následující tabulky II svědčí o rychlém odstraňování isomerního páru C, D, zatímco isomerní pár A, B v tkáních přetrvává. Poločas odstranění isomerního páru C, D byl vypočten zhruba na 24 hodiny, zatímco poločas odstranění isomerního páru A, B je vyšší než 14 dnů.

Tabulka II

Množství isomerních párů (mg/kg) izolované z tkání

	dny po podání					
	0	1	2	3	4	5
isomery A a B	0,15	0,147	0,114	0,114	0,123	0,101
isomery C a D	0,122	0,052	0,024	0,014	0,011	0,005
poměr	0,818	0,354	0,211	0,123	0,089	0,05

Příklad 5

Prostředek ve formě návnady se připraví tak, že se ovesná mouka smísí s acetonovou suspenzí trans-brodifacoumu, směs se nechá vyschnout na vzduchu a pak se zředí další ovesnou moukou až na obsah 100 ppm (hmotnostně) trans-brodifacoumu.

Příklad 6

Tento příklad ilustruje rodenticidní prostředky podle vynálezu. Jako účinná složka se vždy volí látka vybraná ze skupiny zahrnující (\pm)-trans-brodifacoum, racemickou směs isomerů C' a D' rodenticidu bromadiolone a trans-isomer získaný postupem podle příkladu 2. Níže uvedené prostředky A, B a C jsou určeny pro použití bez dalšího ředění. Prostředky D a E představují příklady koncentrátů, které jsou vhodnější pro skladovací a transportní účely, a které je možno ředit poživatelným nosičem, jako pšeničnou moukou, kukuřičnou moukou nebo ovesnou moukou na obsah účinné složky v rozmezí 25 až 250 ppm.

A. Návnadový prostředek

složka	% hmot.
účinná složka	0,005
chlorované fenoly (ochranné činidlo)	0,005
syntetický vosk (hydrofobní činidlo)	5,000
proteinový hydrolyzátní (atraktant pro hlodavce)	2,500
prášková křída	4,500
polyethylenglykol (činidlo udržující vlhkost)	0,500
pruská modř (zvýrazňovací barvivo)	0,250
pšeničná mouka do	100,000

Tento prostředek je možno používat jako prášek nebo jej lze slisovat do pelet.

B. Návnadový prostředek

složka	% hmot.
účinná složka	0,005
rostlinný olej	5,000
směs pšeničné a ovesné mouky (3 : 1)	90,000
sacharosa	do 100,000

C. Prostředek ve formě voskového bloku

složka	% hmot.
účinná složka	0,005
polyethylenglykol	0,050
kukuřičná mouka	55,000
sacharosa	5,00
pruská modř	0,250
parafinový vosk	do 100,000

D. Kapalný koncentrát

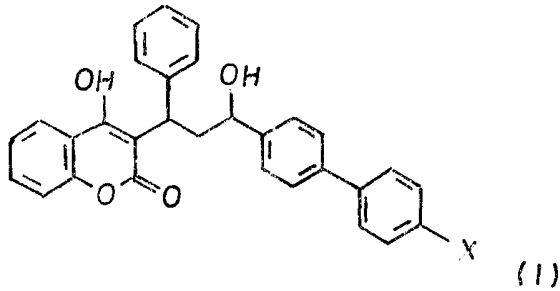
složka	% hmot.
účinná složka	0,25
rostlinný olej	do 100,00

E. Práškový koncentrát

složka	% hmot.
účinná složka	0,1
minerální olej	10,0
kaolin	do 100,0

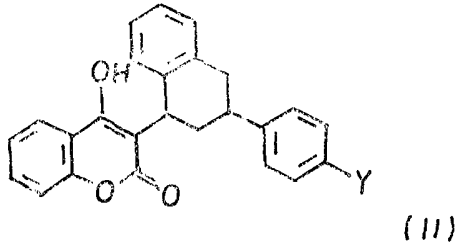
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Rodenticidní prostředek na bázi kumarinového derivátu vybraného ze sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

X znamená atom vodíku, chloru nebo bromu, a ze sloučenin obecného vzorce II



ve kterém

Y znamená trifluormethylovou skupinu, fenylovou skupinu, 4-bromfenylovou skupinu, 4-chlorfenylovou skupinu, 4-trifluormethylfenylovou skupinu, 4-kyanfenylovou skupi-

nu, 4-trifluormethylfenoxyskupinu, 4-kyanfenoxyskupinu nebo 4-trifluormethylbenzylfenoxyskupinu, a požitelného nosiče, vyznačující se tím, že jako tento kumarinový derivát obsahuje isomer sloučeniny obecného vzorce I s absolutní stereochemickou konfigurací (1R,3S) nebo (1S,3R), nebo trans-isomer sloučeniny obecného vzorce II s konfigurací (1R,3R) nebo (1S,3S), přičemž libovolný jiný isomer sloučeniny obecného vzorce I nebo II je přítomen v množství nižším než 10% hmotnostních.

2. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje enantiomerní pár isomerů sestávající z 3R-(4'-brombifenylyl)-1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a 3S-(4'-brombifenylyl)-1S-(4-hydroxykumarin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.

3. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje enantiomerní pár isomerů sestávající z 1-(4'-brombifenylyl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1S,3R)-propanolu a 1-(4'-brombifenylyl)-3-(4-hydroxykumarin-3-yl)-(1R,3S)-propanolu.

4. Prostředek podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako účinnou složku obsahuje enantiomerní pár isomerů sestávající z 1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3R-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu a 1R-(4-hydroxykumarin-3-yl)-3R-[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)fenyl]-1,2,3,4-tetrahydronaftalenu.