

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

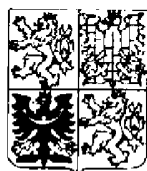
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1842-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 11. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.11.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/9624501**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 08. 99**
(Věstník č. 8/99)

(86) PCT číslo: **PCT/GB97/03056**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/23158**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 01 N 43/90

(71) Přihlášovatel:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Clough Martin Stephen, Bracknell, GB;

Earley Fergus Gerard Paul, Bracknell, GB;

Dunbar Stuart John, Bracknell, GB;

(74) Zástupce:

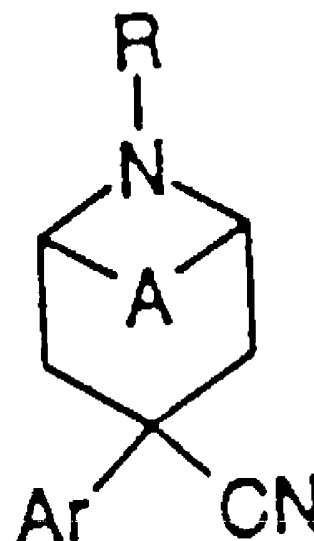
**Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha
7, 17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Insekticidní prostředek

(57) Anotace:

Insekticidní prostředek obsahující první insekticidně účinnou složku, na kterou si hmyzí škůdci vyvinuli určitý stupeň rezistence, insekticidně inertní nosič nebo ředidlo a popřípadě jednu nebo více povrchově aktivních látek, který dále obsahuje dostatečné množství sloučeniny obecného vzorce I, kde symboly A, R, Ar mají specifický význam. Sloučenina obecného vzorce I podporuje překonání rezistence hmyzích škůdců.



24.05.99

177 028/JT

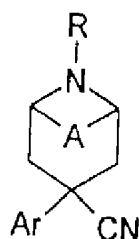
Insekticidní prostředek

Oblast techniky

Vynález se týká insekticidních prostředků použitelných pro kontrolu resistantních hmyzích škůdců a způsobu hubení resistantních hmyzích škůdců těmito prostředky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je insekticidní prostředek, obsahující první insekticidně účinnou složku, na kterou si hmyzí škůdci vyvinuli určitý stupeň resistance, insekticidně inertní nosič nebo ředidlo a popřípadě jednu nebo více povrchově aktivních látek, jehož podstata spočívá v tom, že dále obsahuje dostatečné množství sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

A znamená dvojvaznou skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 Ar je fenyl, pyridinyl, pyridazinyl nebo pyrazinyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány atomem halogenu (zejména atomem fluoru, chloru nebo bromu), alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylovou skupinou), alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxy skupinou), alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinou,

24.05.99

R je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná kyanoskupinou, skupinou CO_2alkyl , kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinou (která sama může být popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku)), halogenalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (příčemž α -uhlíkový atom je nesubstituován), alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, s tou výhradou, že když R je alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, nemají tyto skupiny nenasycený uhlíkový atom vázán přímo na kruhový atom dusíku v obecném vzorci I, nebo její soli s kyselinami, kvarterní amoniové soli nebo od ní odvozené N-oxidy,

příčemž sloučenina obecného vzorce I podporuje účinnost prostředku v překonávání resistance u hmyzích škůdců.

Je výhodné, když poměr první insekticidně účinné složky ke sloučenině obecného vzorce I je v rozmezí 1:100 až 100:1 (například 1:10 až 10:1) hmotnostně/hmotnostně.

Je samozřejmé, že sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat ve více než jedné isomerní formě, protože skupiny mohou být navzájem umístěny buď v poloze exo nebo v poloze endo, a předložený vynález zahrnuje do svého rozsahu jak exo formy tak endo formy a jejich směsi ve všech poměrech a také jakékoliv další isomerní varianty vzniklé z cis a trans substitucí nebo z chirálních center.

Atomy halogenu jsou atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Alkylovými skupinami mohou být skupiny ve formě přímých nebo rozvětvených řetězců, například methyl, ethyl, n-propyl nebo isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl nebo terc.butyl.

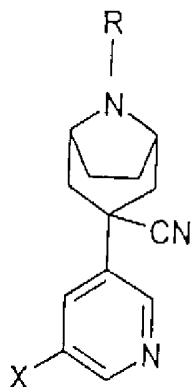
Halogenalkylovou skupinou je zejména fluoralkylová skupina (například trifluormethyl, 2,2,2-trifluorethyl nebo

2,2-difluorethyl) nebo chloralkylová skupina. Pro R ve významu halogenalkylové skupiny lze uvést například 2,2,2-trifluorethyl nebo 2,2-difluorethyl.

Alkenylovými skupinami a alkinylovými skupinami mohou být skupiny ve formě přímých nebo rozvětvených řetězců a vhodně mohou mít alkenylové části buď (E)- nebo (Z)-konfiguraci. Jako příklady lze uvést vinyl, allyl a propargyl.

Vhodnými solemi s kyselinami jsou soli s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná a kyselina fosforečná, nebo s organickými kyselinami, jako je kyselina oxalová, kyselina vinná, kyselina mléčná, kyselina máselná, kyselina toluylová, kyselina hexanová a kyselina ftalová, nebo se sulfonovými kyselinami, jako je kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová a kyselina toluensulfonová. Dalšími příklady organických karboxylových kyselin jsou halogenované kyseliny, jako je kyselina trifluoroctová.

Jedno zvláštní provedení vynálezu představují nové insekticidní prostředky, obsahující insekticidně účinnou složku, na kterou si hmyzí škůdci vyvinuli určitý stupeň resistance, spolu s insekticidně inertním ředidlem a popřípadě s jednou nebo více povrchově aktivními látkami, které spočívají v tom, že obsahují dostatečné množství sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

kde

24.05.99

X znamená atom vodíku nebo atom halogenu, zejména atom chloru nebo bromu, a

R znamená nižší alkylovou skupinu nebo nižší halogenalkylovou skupinu až do 4 atomů uhlíku, nebo benzylovou skupinu nebo halogenbenzylovou skupinu,

čímž se podporuje účinnost prostředku v překonávání resistance.

Dále se vynález týká sloučenin obecného vzorce I, kde Ar je pyridin-3-yl, popřípadě substituovaný v poloze 5 atomem chloru nebo bromu.

Dále je podstatou vynálezu způsob zlepšování účinnosti insekticidu na hmyzí škůdce, kteří si vyvinuli určitý stupeň resistance na tyto insekticidy, který spočívá v tom, že se na hmyz nebo na místo výskytu hmyzu aplikuje insekticidní prostředek obsahující insekticid spolu se sloučeninou obecného vzorce I.

Jako příklady insekticidů, na které může být vyvinuta resistance, které lze použít v prostředcích podle vynálezu a při způsobu podle vynálezu, lze uvést:

pyrethroidy	lambdacyhalothrin, cyhalothrin, deltamethrin, fenvalerate, esfenvalerate, cyfluthrin, betacyfluthrin, deltamethrin, etofenprox, jako další příklad tefluthrin
organofosfáty	chlorpyrifos, profenofos, acephate, dimethoate, parathion-methyl, terbufos, monocrotophos, sulprofos, prothiofos
karbamáty	aldicarb, carbofuran, carbaryl, methomyl, fenobucarb, pirimicarb,
benzoylmočoviny	diiflubenzuron, chlorfluazuron, teiflubenzuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufenuron, flucycloxuron
ostatní	amitraz, clofentezine, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, tebufenpyrad, fenazaquin, pyridaben, spinosad, triazamate, buprofezin, abamectin, fipronil, tebufenozide, diofenolan, imidacloprid, jako další příklad chlorfenapyr

Z hmyzích škůdců, které je velmi obtížné hubit, protože mají vyvinutou resistenci na jeden nebo více z výše uvedených insekticidů, lze uvést:

Homoptera: mšice (například *Myzus persicae*, *Myzus nicotianae*, *Aphis fabae*, *Aphis gossypii*, *Rhopalosiphum padi*, *Aphis nasturtii*, *Macrosiphum euphorbiae*),

molice (například *Bemisia tabaci*, *Bemisia argentifolii*, *Trialeurodes vaporariorum*),

skákvý hmyz (například *Nephotettix cincticeps*, *Nilaparvata lugens*),

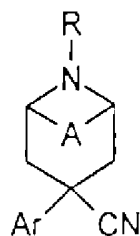
Heteroptera (například *Lygus lineolaris*, *Lygus hesperus*),

Lepidoptera (například *Plutella xylostella*, *Heliothis virescens*, *Spodoptera exigua*, *Laspeyresia pomonella*),

Diptera (například *Liriomyza trifolii*) a

Coleoptera (například *Phaedon cochlearae*, *Anthrenus grandis*).

Vynález se také týká prostředku, který obsahuje spinosad a sloučeninu obecného vzorce I



(I)

kde A znamená dvojvaznou skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Ar je fenyl, pyridinyl, pyridazinyl nebo pyrazinyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány atomem halogenu (zejména atomem fluoru, chloru nebo bromu), alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylovou skupinou), alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxyskupinou), alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinou, R je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná kyanoskupinou, skupinou

24.05.99

CO₂alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinou (která sama může být popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku)), halogenalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (příčemž α -uhlíkový atom je nesubstituován), alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, s tou výhradou, že když R je alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, nemají tyto skupiny nenasyčený uhlíkový atom vázán přímo na kruhový atom dusíku v obecném vzorci I, nebo její soli s kyselinami, kvarterní amoniové soli nebo od ní odvozené N-oxidy. Výhodný poměr spinosadu ke sloučenině obecného vzorce I je v rozmezí 1:100 až 100:1 (například 1:10 až 10:1) hmotnostně/hmotnostně. [Spinosad viz například EP 0 375 316 nebo abstrakty z 1997 Beltwide Cotton Insect Research and Control Conference, strany 1082 až 1086].

Dále se vynález týká způsobu hubení a kontroly hmyzích, roztočovitých nebo nematodních škůdců na místě jejich výskytu, který spočívá v tom, že se škůdci nebo místo jejich výskytu ošetří účinným množstvím prostředku obsahujícího spinosad a sloučeninu obecného vzorce I, kde A znamená dvojvaznou skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Ar je fenyl, pyridinyl, pyridazinyl nebo pyrazinyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány atomem halogenu (zejména atomem fluoru, chloru nebo bromu), alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methylovou skupinou), alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (zejména methoxy skupinou), alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinou, R je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná kyanoskupinou, skupinou CO₂alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinou (která sama může být popřípadě

24.05.99

substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku)), halogenalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (příčemž α -uhlíkový atom je nesubstituován), alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, s tou výhradou, že když R je alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, nemají tyto skupiny nenasycený uhlíkový atom vázán přímo na kruhový atom dusíku v obecném vzorci I, nebo její soli s kyselinami, kvarterní amoniové soli nebo od ní odvozené N-oxidy. Jako hmyz, roztoče nebo nematody lze uvést hmyzí škůdce, jako jsou Lepidoptera, Diptera, Homoptera a Coleoptera (včetně Diabrotica, to je škůdce kukuřice), škůdce spojené se zemědělstvím (což znamená růst plodin pro potravu a vláknité produkty), zahradnictvím a domácím zvířectvem, lesnictvím, skladováním produktů rostlinného původu, jako jsou ovoce, zrní a dříví, a také škůdce spojené s přenášením chorob na lidi a zvířata. Jako příklady hmyzích a roztočovitých škůdců lze uvést *Myzus persicae* (mšice broskvoňová), *Aphis gossypii* (mšice bavlníková), *Aphis fabae* (mšice maková), *Aedes aegypti* (komár), *Anopheles* spp. (moskyti), *Culex* spp. (komáři), *Dysdercus fasciatus* (capsid), *Musca domestica* (moucha domácí), *Pieris brassicae* (bělásek zelný), *Plutella xylostella* (předivka), *Phaedon cochleariae* (mandelinka), *Aonidiella* spp. (červec), *Trialeurodes* spp. (molice), *Bemisia tabaci* (molice), *Blattella germanica* (rus domácí), *Periplaneta americana* (šváb), *Blatta orientalis* (šváb), *Spodoptera littoralis* (škůdce bavlníku), *Heliothis virescens* (škůdce tabáku), *Chortiocetes terminifera* (saranče), *Diabrotica* spp., *Agrotis* spp., *Chilo partellus* (škůdce kukuřice), *Nilaparvata lugens* (skákový hmyz), *Nephotettix cincticeps*, *Panonychus ulmi* (mšice), *Panonychus citri* (mšice), *Tetranychus urticae* (sviluška snovací), *Tetranychus* ni, *Tetranychus cinnabarinus* (mšice),

24.05.99

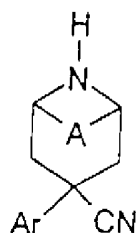
Phyllcoptruta oleivora (mšice), Polyphagotarsonemus latus (mšice) a Brevipalpus spp. (mšice).

Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I v prostředcích podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce Ia, kde X je atom chloru nebo bromu a R je 2,2-difluorethyl nebo 2,2,2-trifluorethyl, včetně například 3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-(2,2,2-trifluorethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu (sloučenina A) a 3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-(2,2-difluorethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktanu (sloučenina B).

Další výhodnou sloučeninou obecného vzorce I v prostředcích podle vynálezu je 3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-azabicyklo[3,2,1]oktan (sloučenina C).

Sloučeniny obecného vzorce lze připravit adaptací postupů popsaných v literatuře (jako je J. Med. Chem., (1975), 18(5), 496 až 501), za použití jednoho nebo více následujících postupů syntesy popsaných níže, nebo kombinací postupů popsaných v literatuře s postupy popsanými níže. V dalším popisu R^5 je alkylová skupina nebo fenylalkylová skupina (zejména benzyl).

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce II

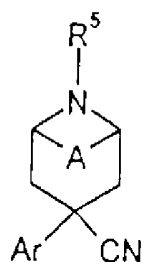


(II)

se sloučeninou obecného vzorce RL, kde L je vhodná odstupující skupina, jako je halogenid nebo triflát, popřípadě v přítomnosti vhodné base, jako je uhličitan draselný.

Sloučeniny obecného vzorce II (což jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R je atom vodíku) lze připravit odštěpením chránicí skupiny ve sloučeninách obecného vzorce III

24.05.99



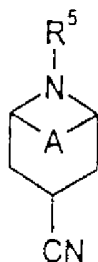
(III)

například (1) jejich reakcí s chlorformiátovým esterem (jako je vinylchlorformiát) a podrobením takto vzniklého karbamátu kyselé hydrolyse (například kyselinou chlorovodíkovou), nebo (2) jejich reakcí s azodikarboxylátem (jako je diethylazodikarboxylát) při vhodně zvýšené teplotě.

Sloučeniny obecného vzorce I lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce III se sloučeninou RHal (kde Hal je atom halogenu) za vhodných podmínek (jako v přítomnosti base a jodidu alkalického kovu) ve vhodném rozpouštědle (jako je N,N-dimethylformamid).

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I připravit ze sloučenin obecného vzorce II reduktivní aminací s aldehydem ($R^6\text{CHO}$, kde $R^6\text{CH}_2=\text{R}$) v přítomnosti vhodného redukčního činidla, jako je kyselina mravenčí.

Sloučeniny obecného vzorce III lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce IV



(IV)

nejprve s vhodnou basí, jako je lithiumpdiisopropylamid (LDA) nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amid, a potom reakcí takto vzniklého produktu se sloučeninou ArHal, kde Hal je atom halogenu.

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I připravit reakcí sloučenin obecného vzorce VI

24.05.99



(VI)

s vhodnou basí, jako je lithiumpdiisopropylamid (LDA) nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amid, a potom reakcí takto vzniklého produktu se sloučeninou ArHal , kde Hal je atom halogenu.

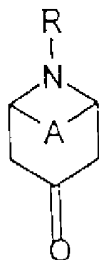
Sloučeniny obecného vzorce VI lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce VII



(VII).

s vhodnou basí, jako je uhličitán draselný, v přítomnosti sloučeniny obecného vzorce RHal , kde Hal je atom halogenu.

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce VI připravit reakcí sloučenin obecného vzorce VIII



(VIII)

s tosylmethyloxyanidem v přítomnosti vhodné base, jako je ethoxid draselný.

Sloučeniny obecného vzorce VIII lze připravit postupem analogickým Robinsonově tropinonové syntese z například 2-ethoxy-3,4-dihydropyranu. (Viz například Organic Synthesis (Collective Volume 4), str. 816).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je CH=CH , lze připravit zahříváním sloučeniny obecného vzorce I, kde A je CH_2CH_2 (kde Z je vhodná skupina, jako je thiono-4-tolyloxy-

24.05.99

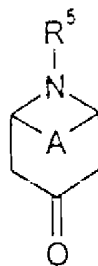
skupina) ve vhodném rozpouštědle (jako je xylen) při vhodné teplotě (jako je teplota varu).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je CH_2CHZ (kde Z je vhodná skupina, jako je thiono-4-tolyloxyskupina) lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ s vhodným chlorformiátem (jako je 4-tolylchlor-thionoformiát) v přítomnosti vhodné base (jako je N,N-dimethylaminopyridin).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, lze připravit kyselou hydrolysou sloučenin obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je hydrolysovatelná skupina (jako je terc.butyldimethylsilyl).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je atom vodíku nebo hydrolysovatelná skupina (jako je terc.butyldimethylsilyl), lze připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce VI s vhodnou basí, jako je lithiumdiisopropylamid (LDA) nebo lithiumbis(trimethylsilyl)amid a reakcí takto vzniklého produktu se sloučeninou ArHal , kde Hal je atom halogenu.

Sloučeniny obecného vzorce VI, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je atom vodíku nebo hydrolysovatelná skupina (jako je terc.butyldimethylsilyl), lze připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce V



(V)

s tosylmethylisokyanidem (také známým jako 4-tolylsulfonylmethylisokyanid) v přítomnosti vhodné base, jako je terc.butoxid draselný.

Sloučeniny obecného vzorce V, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je hydrolysovatelná skupina (jako je terc.butyldimethylsilyl),

24.05.99

lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, se sloučeninou $\text{Z}'\text{L}$, kde L je odstupující skupina.

Alternativně lze sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}=\text{CH}$, připravit dehydratací sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$, vhodným dehydratačním činidlem, jako je diethylaminosulfurtrifluorid.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}=\text{CH}$, lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je vhodná skupina (jako je SO_2CH_3) s vhodným aminem (jako je 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OZ}')$, kde Z' je vhodná skupina (jako je SO_2CH_3), lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce I, kde A je $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ s vhodným chloridem kyseliny (jako je mesylchlorid).

Množství prostředku podle vynálezu obecně aplikované pro kontrolu hmyzích škůdců je v rozmezí od 0,01 do 10 kg účinné látky na hektar, s výhodou od 0,1 do 6 kg na hektar.

Prostředky podle vynálezu lze aplikovat na půdu, rostliny nebo semena, na místo se škůdci nebo na lokalitu výskytu škůdců ve formě poprašovacích prášků, smáčitelných prášků, granulí (s pomalým nebo rychlým uvolňováním), emulsních nebo suspensních koncentrátů, kapalných roztoků, emulsí, upravených semen, mlhových a kouřových formulací nebo prostředků s kontrolovaným uvolňováním, jako jsou mikroenkapsulované granule nebo suspence.

Poprašovací prášky se připravují smísením účinné složky s jedním nebo více jemně rozmělněnými pevnými nosiči a/nebo ředidly, například s přírodními hlinkami, kaolinem, pyrofylytem, bentonitem, oxidem hlinitým, montmorillonitem, křemelinou, křídou, diatomickými hlinkami, fosfáty vápenatými, uhličitany vápenatým a hořečnatým, sírou, vápencem, moučkami, talkem a dalšími organickými a anorganickými pevnými nosiči.

Granule se připravují buď absorbováním účinné složky do porézního granulovaného materiálu, například do pemzy,

24.05.99

attapulgitových hlinek, Fullerovy hlínky, křemeliny, diatomických hlinek, rozemletých kukuřicových palic a podobně, nebo na materiály s tvrdým jádrem, jako jsou písky, silikáty, minerální uhličitany, sulfáty, fosfáty a podobně. Činidla, která se obvykle používají za účelem impregnace, vázání nebo povlékání pevných nosičů účinnou složkou, zahrnují alifatická a aromatická ropná rozpouštědla, alkoholy, polyvinylacetáty, polyvinylalkoholy, ethery, ketony, estery, dextriny, cukry a rostlinné oleje. Lze též použít další aditiva, jako jsou emulgační činidla, smáčecí činidla nebo dispergační činidla.

Lze také použít mikroenkapsulované přípravky (mikroenkapsulované suspense CS) nebo další přípravky s kontrolovaným uvolňováním, zejména pro pomalé uvolňování po určitou dobu, a pro ošetření semen.

Alternativně mohou být prostředky podle vynálezu použity ve formě kapalných přípravků, jako lázně, závlahy nebo postřiky, které jsou obecně vodnými dispersemi nebo emulsemi účinné látky v přítomnosti jednoho nebo více známých smáčecích činidel, dispergačních činidel nebo emulgačních činidel (povrchově aktivních látek). Tyto prostředky, které mají být použity ve formě vodných dispersí nebo emulsí, se obvykle dodávají ve formě emulgovatelného koncentrátu (EC) nebo suspensního koncentrátu (SC) obsahujícího vysoký podíl účinné látky nebo účinných látek. Emulsní koncentrát je homogenní kapalná směs obvykle obsahující účinnou látku rozpuštěnou ve v podstatě netěkavém organickém rozpouštědle. Suspensní koncentrát je disperse pevné účinné látky s jemně rozptýlenými částicemi ve vodě. Při použití se koncentráty řadí vodou a aplikují se postřikem na plochu, která má být ošetřena.

Vhodnými kapalnými rozpouštědly pro emulsní koncentráty jsou methylketon, methylišobutylketon, cyklohexanon, xyleny, toluen, chlorbenzen, parafiny, petrolej, bílý olej, alkoholy (například butanol), methylnaftalen, trimethylbenzen,

24.05.99

trichlorethylen, N-methyl-2-pyrrolidon a tetrahydrofurfuryl-alkohol (THFA).

Smáčecí činidla, dispergační činidla a emulgační činidla mohou být kationaktivního, anionaktivního nebo neionogenního typu. Jako vhodná činidla kationaktivního typu lze uvést například kvarterní amoniové sloučeniny, například cetyltrimethylamoniumbromid. Jako vhodná činidla anionaktivního typu lze uvést například mýdla, soli alifatických monoesterů kyseliny sírové, například laurylsulfát sodný, soli sulfonovaných aromatických sloučenin, například dodecylbenzen-sulfonát sodný, lignosulfonát sodný, lignosulfonát vápenatý nebo lignosulfonát amonný, nebo butylnaftalensulfonát, a směs sodných solí diisopropyl- a triisopropylnaftalensulfonátů. Jako vhodná činidla neionogenního typu lze uvést například kondenzační produkty ethylenoxidu s mastnými alkoholy, jako je oleylalkohol nebo cetylalkohol, nebo s alkylfenoly, jako je oktylfenol, nonylfenol a oktylkrasol. Dalšími neionogenními činidly jsou parciální estery odvozené od mastných kyselin s dlouhým řetězcem a anhydridů hexitolu, kondenzační produkty těchto parciálních esterů s ethylenoxidem a lecithiny.

Tyto koncentráty musí často vydržet skladování po prodlouženou dobu a po tomto skladování musí být schopny ředění vodou za vzniku vodných přípravků, které zůstávají homogenní po dostatečnou dobu tak, aby je bylo možno aplikovat běžnými postřikovacími zařízeními. Koncentráty mohou obsahovat 10 až 85 % hmotnostních kombinace účinných složek. Po zředění na vodné přípravky mohou tyto přípravky obsahovat různá množství účinné složky v závislosti na účelu, pro který mají být použity.

Prostředky podle vynálezu mohou být pro ošetření semen ve formě prášků (suché ošetření semen DS nebo vodou dispergovatelných prášků WS) nebo kapalin (tekutý koncentrát FS, kapalně ošetření semen LS, nebo mikroenkapsulované suspense).

24.05.99

Při použití se prostředky podle vynálezu aplikují na hmyzí škůdce, na místo se škůdci, na místo možného výskytu škůdců, nebo na rostoucí rostliny náchylné k zamoření škůdci, a to jakýmkoliv známým způsobem aplikace pesticidních prostředků, například poprašováním, postřikem nebo inkorporací granulí.

Prostředky podle vynálezu mohou být smíseny s jednou nebo více účinnými složkami, jako jsou insekticidy nebo popřípadě se synergisty. Vhodnými dalšími účinnými látkami pro začlenění do prostředku podle vynálezu mohou být sloučeniny, které rozšiřují spektrum účinnosti prostředků podle vynálezu nebo zvyšují jejich persistenci v místě se škůdci. Mohou synergisovat účinnost sloučeniny obecného vzorce I nebo doplňovat její účinnost například zvýšením rychlosti účinku nebo předcházením odpudivosti. Zejména závisí výběr dalších účinných složek na zamýšleném použití směsi a na typu požadovaného komplementárního účinku. Jako příklady vhodných insekticidů lze uvést:

- a) Pyrethroidy, jako jsou permethrin, esfenvalerate, deltamethrin, cyhalothrin, zejména lambda-cyhalothrin, biphenethrin, fenpropathrin, cyfluthrin, tefluthrin, pyrethroidy bezpečné pro ryby, například ethofenprox, přírodní pyrethrin, tetramethrin, s-bioallethrin, fenfluthrin, prallethrin a 5-benzyl-3-furylmethyl-(E)-(1R,3S)-2,2-dimethyl-3-(2-oxothiolan-3-ylidenmethyl)cyklopropylkarboxylát.
- b) Organofosfáty, jako jsou profenofos, sulprofos, methyl-parathion, azinphos-methyl, demeton-s-methyl, heptenophos, thiometon, fenamiphos, monocrotophos, profenophos, triazophos, methamidophos, dimethoate, phosphamidon, malathion, chloropyrifos, phosalone, terbufos, fensulfothion, fonofos, phorate, phoxim, pyrimiphos-methyl, pyrimiphos-ethyl, fenitrothion nebo diazinon.
- c) Karbamáty (včetně arylkarbamátů), jako jsou pirimicarb, cloethocarb, carbofuran, furathiocarb, ethiofencarb, aldicarb,

24.05.99

thiofurex, carbosulfan, bendiocarb, fenobucarb, propoxur nebo oxamyl.

d) Benzoylmočoviny, jako jsou triflumuron nebo chlorfluazuron.

e) Organické sloučeniny cínu, jako jsou cyhexatin, fenbutatin oxid, azocyclotin.

f) Makrolidy, jako jsou avermektiny nebo milbemyciny, například jako jsou abamectin, ivermectin a milbemycin.

g) Hormony a feromony.

h) Organochlorové sloučeniny, jako jsou benzenhexachlorid, DDT, chlordane nebo dieldrin.

i) Amidiny, jako jsou chlordimeform nebo amitraz.

j) Vykuřovací činidla.

k) Imidacloprid.

l) Spinosad.

Kromě těchto insekticidů hlavních chemických tříd uvedených výše lze též použít jiné insekticidy mající zvláštní působení ve směsi, popřípadě pro zamýšlené použití směsí. Například lze použít selektivní insekticidy pro určité plodiny, například insekticidy specifické na zavrtávače pro použití v rýži, jako jsou cartap nebo buprofezin. Do prostředků lze také přidávat alternativní insekticidy specifické pro určité hmyzí druhy nebo stadia hmyzu, například ovolarvicidy, jako jsou chlofentezine, flubenzimine, hexythiazox a tetradifon, motilicidy, jako jsou dicofof nebo propargite, akaricidy, jako jsou bromopropylate, chlorobenzilate, nebo regulátory růstu, jako jsou hydramethylron, cyromazine, methoprene, chlorofluazuron a diflubenzuron.

Jako příklady vhodných synergistů pro použití do prostředků podle vynálezu lze uvést piperonylbutoxid, sesamax, safroxan a dodecylimidazol.

Následující příklady blíže objasňují předložený vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Účinek prostředků podle vynálezu spočívající v překonávání resistance je demonstrován použitím resistantního kmene (R2) mšice broskvoňové *Myzus persicae*, který je klasifikován jako "silně resistantní" na organofosforečné sloučeniny (OPs), pyrethroidy a karbamáty, a to díky zvýšené hladině esterasy E4. Testované prostředky jsou uvedeny níže.

Postup je následující:

Jeden den před ošetřením

Malé plastické květináče se naplní přibližně z jedné třetiny 1% roztokem agaru a nechají se zaschnout. Kousky čínské zelí (varieta Tip Top) se nařežou na průměr asi 25,4 mm a umístí se vrchní stranou dolů na agar. Kousky listů se infikují tak, že se na jejich povrch přes noc umístí infikovaný cotyledon ředkvičky (z hlavní kultury), cotyledon se vysuší a mšice přejdou na kousky zelí.

Den ošetření

Vysušené cotyledony se odstraní a květináče se podle potřeby označí - v tomto případě 1 x 10 opakování. Roztoky se stříkají za použití Burkhard Potterovy věže v množství okolo 300 l/ha. Po vysušení na vzduchu se víčka s ventilačními štěrbinami na vrchu sepnou a test se provádí po dobu 3 dnů při teplotě 20 °C. Tímto způsobem se mšice dávkuje přímým kontaktem a zbylé se seberou, jak se pohybují přes povrch listů.

Tři dny po ošetření

V každém květináči se vyhodnotí mrtvé a živé mšice. Data se analyzují a výsledky jsou uvedeny níže v následující tabulce.

testovaný prostředek	% úmrtnosti
1. pirimicarb (20 ppm)	57,68 %

24.05.99

2. pirimicarb (20 ppm) + sloučenina A (1 ppm)	98,97 %
3. pirimicarb (20 ppm) + sloučenina B (1 ppm)	95,24 %
4. chlorpyrifos (20 ppm)	2,28 %
5. chlorpyrifos (20 ppm) + sloučenina A (1 ppm)	95,33 %
6. chlorpyrifos (20 ppm) + sloučenina A (1 ppm)	96,37 %
7. lambdacyhalothrin (0,5 ppm)	5,6 %
8. lambdacyhalothrin (0,5 ppm) + sloučenina A (1 ppm)	100 %
9. lambdacyhalothrin (0,5 ppm) + sloučenina B (1 ppm)	94,19 %

V obdobném testu na Tetranychus ni se získají následující výsledky:

testovaný prostředek	% úmrtnosti
10. lambdacyhalothrin (0,02 ppm)	15 %
11. sloučenina A (250 ppm)	44 %
12. lambdacyhalothrin (0,02 ppm) + sloučenina A (250 ppm)	85 %

Příklad 2

Buňky z hrudních ganglií sarančete se připraví podle zjednodušené verze metody popsané Beadlem a Leesem {D. J. Beadle, G. Lees (1986), Neuropharmacology & Pesticide Action (vydáno M. G. Fordem a j.), strany 423 až 444, Chichester: Ellis Horwood} a Pinnockem a Sattellem {R. D. Pinnock, D. B. Sattelle (1987), J. Neuroscience Methods, 20, strany 195 až 202}. Pro každý pokus se použije jeden živočich. Hmyz se usmrtí a jeho hrudní ganglie se odstraní za použití fyziologického roztoku obsahujícího 214 mM Na⁺, 3,1 mM K⁺, 9 mM Ca²⁺, 221 mM Cl⁻, 10 mM TES, upraveno na pH 7,0. Všechny axonální výběžky se odstříhnou z každé ganglie a pouzdrová vrstva se odstraní za použití jemných kleštíček. Ganglie se potom rozřežou na poloviny a čtvrtiny a přenesou se do roztoku

24.05.99

kolagenasy přibližně 1 mg/ml (Sigma Typ III) ve fyziologickém roztoku švábů. Po 30 až 50 minutách (při teplotě místnosti) se tkáň promyje ve fyziologickém roztoku prostém enzymu a rozmělní se v ohněm vyčištěných pasteuových pipetkách. Vzniklá suspenze se umístí do 50 mm Falcon Tight-Seal Petriho misek obsahujících právě tolik media, aby bylo pokryto dno misky.

Tyto buňky přežijí přes noc v mediu popsáném Beadlem a Hicksem {D. J. Beadle, D. Hicks (1985), Insect Nerve Culture, v Comprehensive Insect Physiology, Biochemistry & Pharmacology, sv. 5, Nervous System: Structure & Motor Function (vydáno G. A. Kerkut a E. I. Gilbert), strany 181 až 211, Oxford: Pergamon Press} pro rozlišení embryonálních buněk v kultuře, což jsou stejné díly směsi Liebowitzova L-15 media a media Graces Insect T. C. (Gibco BRL), doplněná: 50 IU/ml penicilinu /streptomycinu a 50 µg/ml gentamycinu. Při jedné až dvou hodinách před pokusem se medium nahradí stejným fyziologickým roztokem, který byl použit pro oddělení tkání. Tím se promývají buňky kontinuálně, až se získají výsledky.

Membránové napětí se zaznamenává za použití běžné nitrobuněčné (běžná svorka) techniky. Isolovaná tělíska buněk se napíchnou borosilikátovou mikropipetkou obsahující elektrodu stříbro/chlorid stříbrný v 3 M KCl (vodném) elektrolytu. Mikropipetky se připraví za použití horizontální vývrtky Sutter P97, čímž se získá resistance okolo 20 MΩ. Buňky se stimulují elektricky nitrobuněčnou elektrodou opakovanými pulsy buď negativního proudu, čímž se dosáhne membránové resistance, nebo pozitivního proudu, čímž se vyvolají akční potenciály (špičky).

Sloučenina C (10 µM) a sloučenina A (100 µM) se aplikují (odděleně) na membránu buňky z druhé mikropipetky umístěné v blízkém sousedství. Tyto mikropipetky se připojí na generátor tlaku (MSC PLi100 Picoinjector) a uvolnění sloučenin se

24.05.99

dosáhne kontrolovanými pulsy plynného dusíku. Spinosad se aplikuje přes vymývací fyziologický roztok.

Sloučenina C (označována v obrázcích jako "comp.C") vyvolává depolarisaci buňky spojené s úbytkem membránové resistance, jak je naznačeno zmenšováním odezvy napětí na negativní proudy (obr. 1). Odezva na sloučeninu A (v obrázcích označované jako "comp.A") ve stejné buňce je znázorněna na obrázku 2. Zde není žádná depolarisace a dokonce mírná hyperpolarisace.

Účinek spinosadu na odezvu na sloučeninu C je znázorněn v obrázcích 3 a 4, které uvádějí odezvy na čtyři 50 ms pulsy sloučeniny C (obr. 3) ve srovnání s jedním 50 ms pulsem v přítomnosti 1 μ M spinosadu (obr. 4). Tyto účinky jsou alespoň částečně reversibilní, normální profil odezvy sloučeniny C se získá po asi 30 minutách promývání průtokovou rychlostí 1,3 ml/min (obr. 5). Spinosad je v tomto testu účinný při nejnižší testované koncentraci 100 pM.

Účinek spinosadu na odezvu na sloučeninu A je znázorněn v obrázcích 6 až 11. Obrázky 6 až 8, kde na ose x je doba v ms a na ose y je napětí v mV, ukazují překrývající se odezvy napětí na šedesát 90ms pulsů pozitivního proudu (IP) aplikovaného elektrodou při hladině dostatečné pro vyvolání špičky (0,4 nA), a při rychlosti jednohou stupně vždy 1,8 sek. 90ms puls sloučeniny A se aplikuje během desátého stupně v každém případě. Pravoúhlá vlna při základně každého grafu vyznačuje trvání IP, což je také trvání pulsu sloučeniny A během desátého stupně. První příklad (obr. 6) je kontrola v nepřítomnosti spinosadu, který neukazuje žádnou odezvu na sloučeninu A. Obr. 7 se zaznamenává v přítomnosti 50 nM spinosadu a ukazuje změny jak pre IP zbylého potenciálu, tak profil špičky. Oddělení jevů v obr. 7 ukazuje, že před aplikací sloučeniny A (jevy 1 až 10, včetně) v profilu špičky je stabilní (obr. 7a), ale následující aplikací sloučeniny A (obr. 7b, jevy 10 až 13) dochází k depolarisaci, což krátí

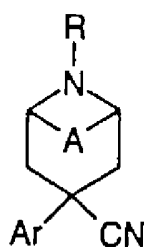
doby stimulů na špičku a případně odstraní špičku píku odezvy. Jakmile buňka obnoví svůj zbylý potenciál, profil špičky se obnoví (obr. 7c, jevy 20, 30, 40, 50 a 60). Tento typ inhibice špičky se může podobat depolarisaci buňky mírně s kontinuálním pozitivním proudem procházejícím elektrodou, což naznačuje, že odstranění špičky je způsobeno redukcí AV na počátku stupně a je mnohem menší než symptom depolarisace. Obr. 8 je záznam způsobený 10 až 12 minutovým promýváním po aplikaci spinosadu. To je jasně určitý obrat účinku, nedochází k odstranění špičky, ale stále k určité depolarisaci a krácení doby stimulů na špičce, jak je znázorněno na obr. 8a (jevy 10 až 13).

Obr. 9 až 11 jsou grafy změn zbylého potenciálu vyvolané sloučeninou A v nepřítomnosti (obr. 9) a v přítomnosti (obr. 10) spinosadu a po 10 až 12 minutách promývání (obr. 11). Tyto grafy byly zkonstruovány za použití náhodného napětí při 19ms bodu (právě před III) v každém ze šedesáti jevů uvedených v obr. 6 až 8. Rozsah stupnice každého grafu se udržuje stejný, což podporuje srovnání odezev sloučeniny A. "Odezva" na sloučeninu A bez přítomnosti spinosadu (obr. 9) nastoupá nad hladiny základního šumu, zatímco v přítomnosti spinosadu (obr. 10) je jasná depolarisace více než 14 mV. To se vytrvale snižuje, jak je spinosad vymýván pryč (obr. 11).

Tak je sloučenina C silným depolarisátorem neuronů hmyzu a spinosad reversibilně umocňuje toto působení. V přítomnosti spinosadu se dosáhne signifikantní odezvy depolarisace sloučeninou A.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Insekticidní prostředek, obsahující první insekticidně účinnou složku, na kterou si hmyzí škůdci vyvinuli určitý stupeň resistance, insekticidně inertní nosič nebo ředidlo a popřípadě jednu nebo více povrchově aktivních látek, v y - z n a č u j í c í s e t í m , že dále obsahuje dostatečné množství sloučeniny obecného vzorce I



(I)

kde

A znamená dvojvaznou skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,
 Ar je fenyl, pyridinyl, pyridazinyl nebo pyrazinyl, přičemž všechny tyto skupiny mohou být popřípadě substituovány atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 4 atomy uhlíku nebo kyanoskupinou,

R je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (popřípadě substituovaná kyanoskupinou, skupinou CO_2 alkyl, kde alkylová část obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, nebo fenylovou skupinou (která sama může být popřípadě substituována atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenalkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku)), halogenalkylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku (přičemž α -uhlíkový atom je nesubstituován), alkenylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, s tou výhradou, že když R je alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, nemají tyto skupiny

24.05.99

nenasycený uhlíkový atom vázán přímo na kruhový atom dusíku v obecném vzorci I,
nebo její soli s kyselinami, kvarterní amoniové soli nebo od ní odvozené N-oxidy,
příčemž sloučenina obecného vzorce I podporuje účinnost prostředku v překonávání resistance u hmyzích škůdců.

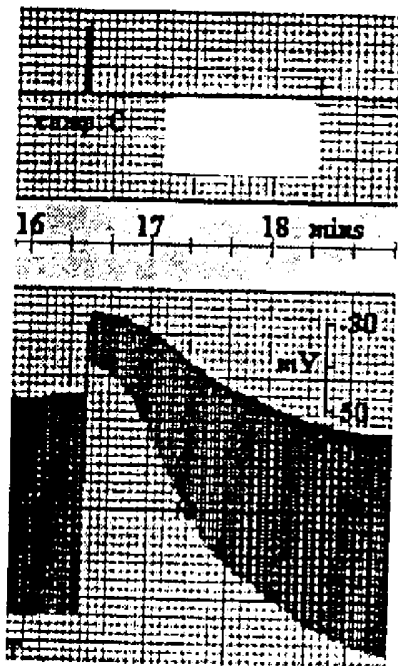
2. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že první insekticidně účinnou složkou je složka vybraná ze skupiny zahrnující lambdacyhalothrin, cyhalothrin, deltamethrin, fenvalerate, esfenvalerate, cyfluthrin, betacyfluthrin, deltamethrin, etofenprox, tefluthrin, chlorpyrifos, profenofos, acephate, dimethoate, parathion-methyl, terbufos, monocrotophos, sulprofos, prothiofos, aldicarb, carbofuran, carbaryl, methomyl, fenobucarb, pirimicarb, diflubenzuron, chlorfluazuron, teflubenzuron, hexaflumuron, flufenoxuron, lufenuron, flucycloxuron, amitraz, clofentezine, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, tebufenpyrad, fenazaquin, pyridaben, spinosad, triazamate, buprofezin, abamectin, fipronil, tebufenozide, diofenolan, imidacloprid a chlorfenapyr.

3. Prostředek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že sloučeninou obecného vzorce I je:
3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-(2,2,2-trifluorethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan,
3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-(2,2-difluorethyl)-8-azabicyklo[3,2,1]oktan nebo
3-(5-chlorpyrid-3-yl)-3-kyan-8-azabicyklo[3,2,1]oktan.

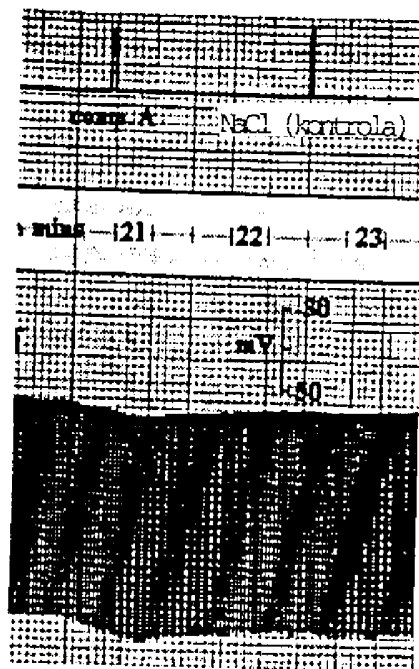
4. Způsob hubení nebo kontroly hmyzích, roztočovitých nebo nematodních škůdců na místě jejich výskytu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se škůdci nebo místo jejich výskytu ošetří účinným množstvím prostředku podle nároku 1.

24.05.99

5. Způsob podle nároku 4, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že škůdci jsou hmyzí škůdci na rostoucích rostlinách.

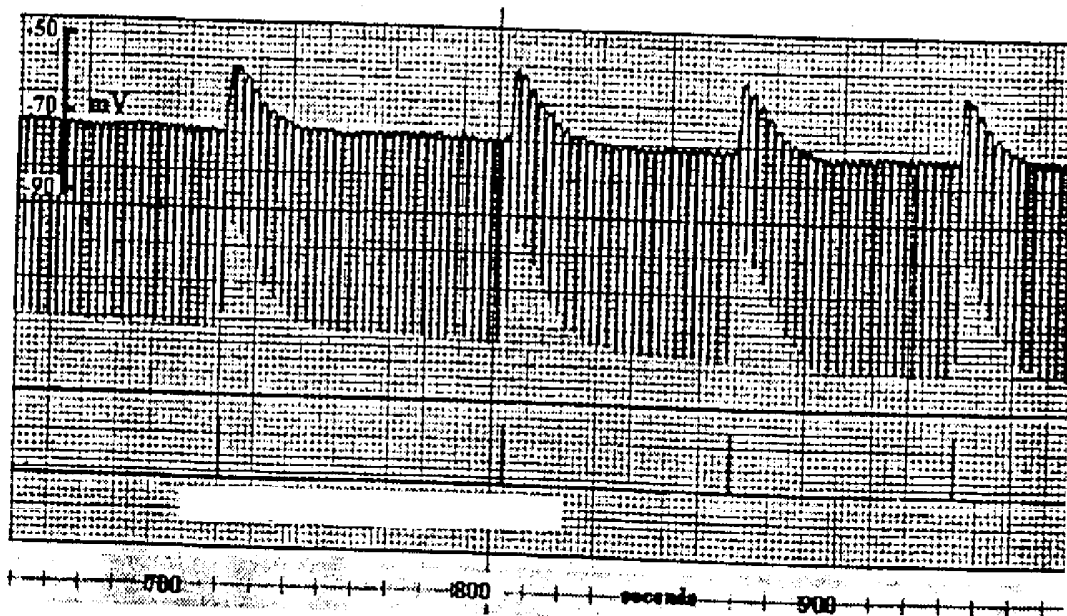


Obr. 1

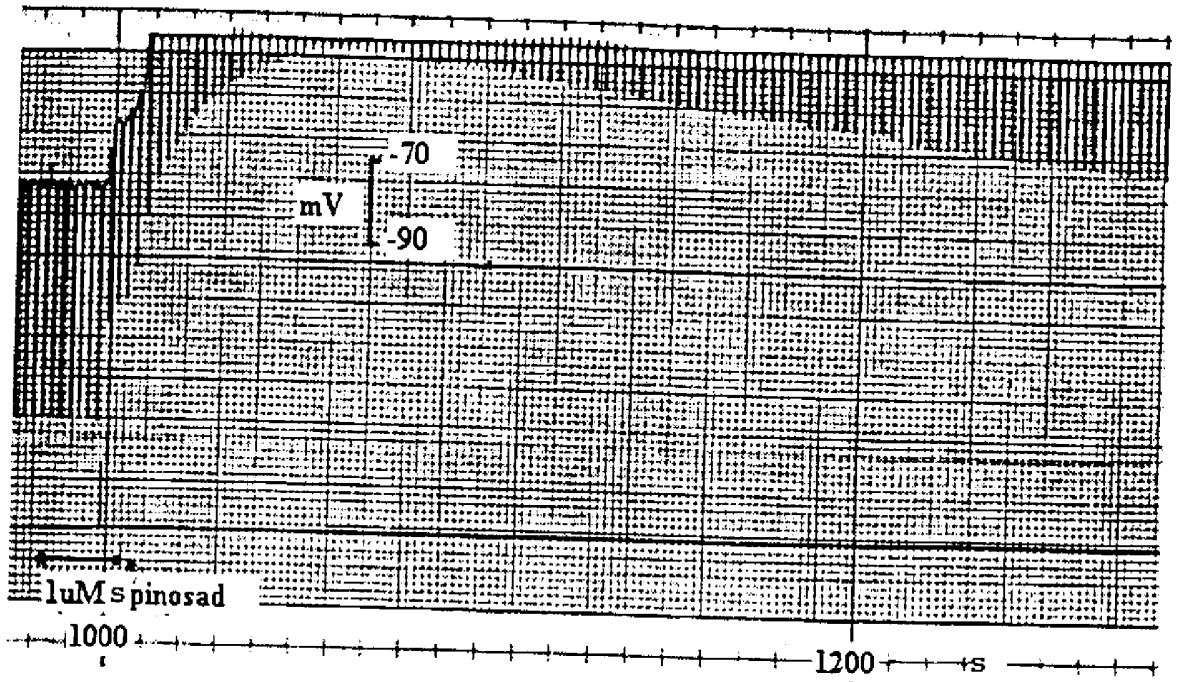


Obr. 2

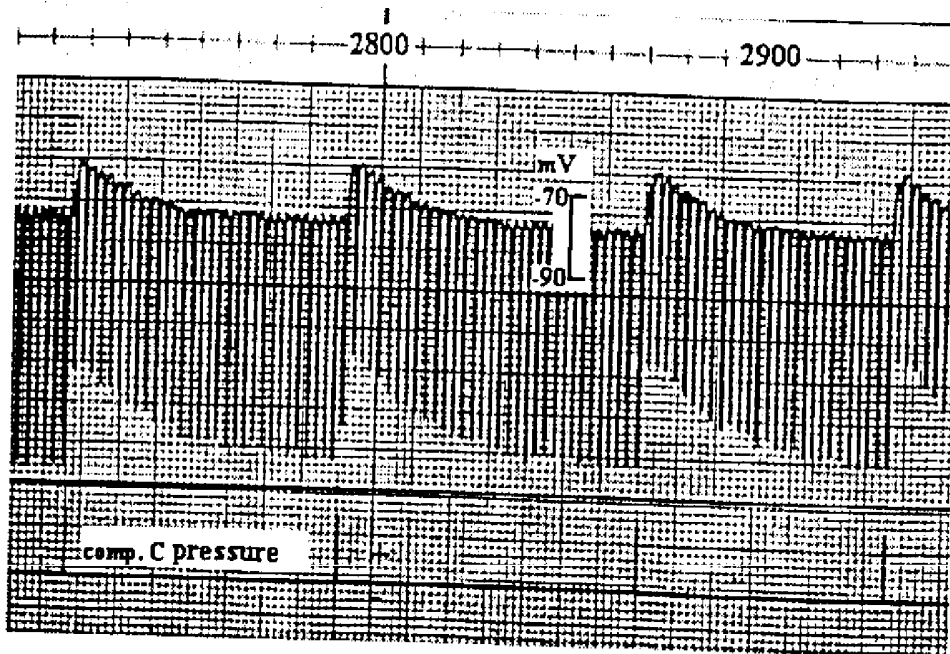
5



Obr. 3

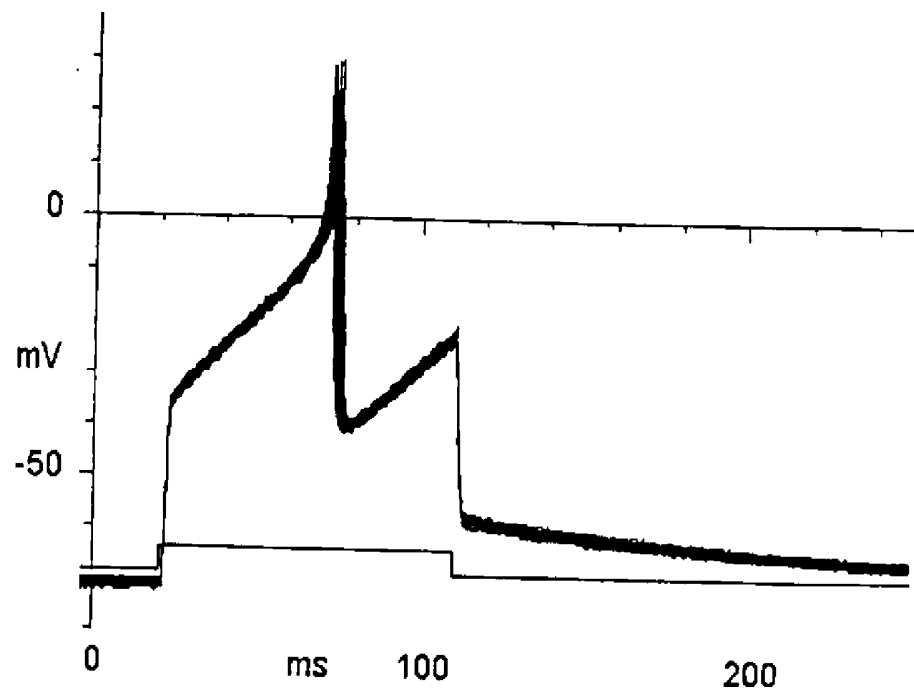


Obr. 4

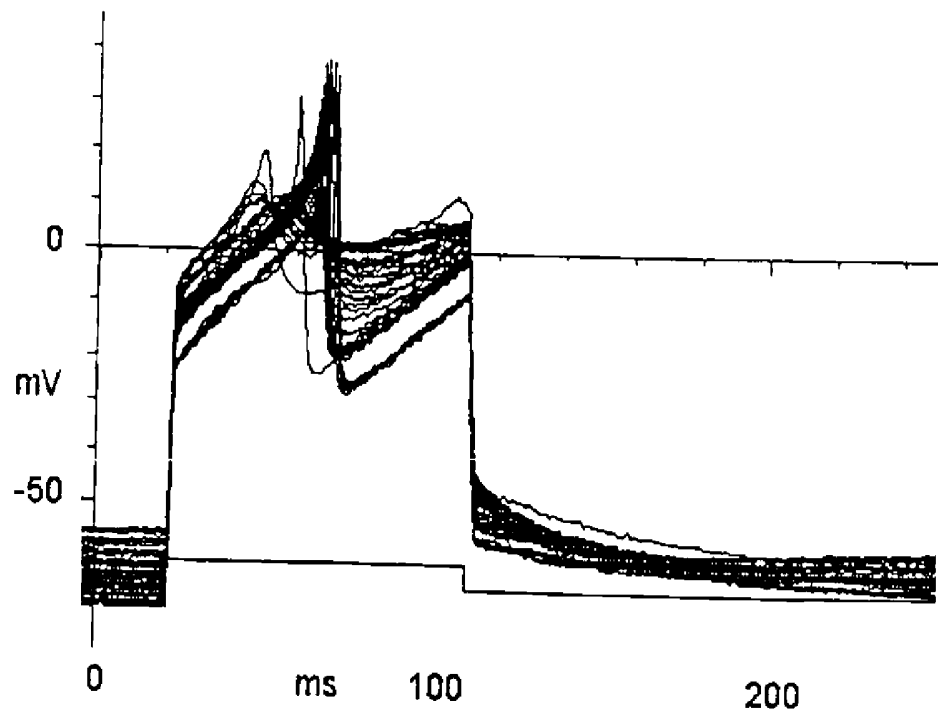


Obr. 5

3/7

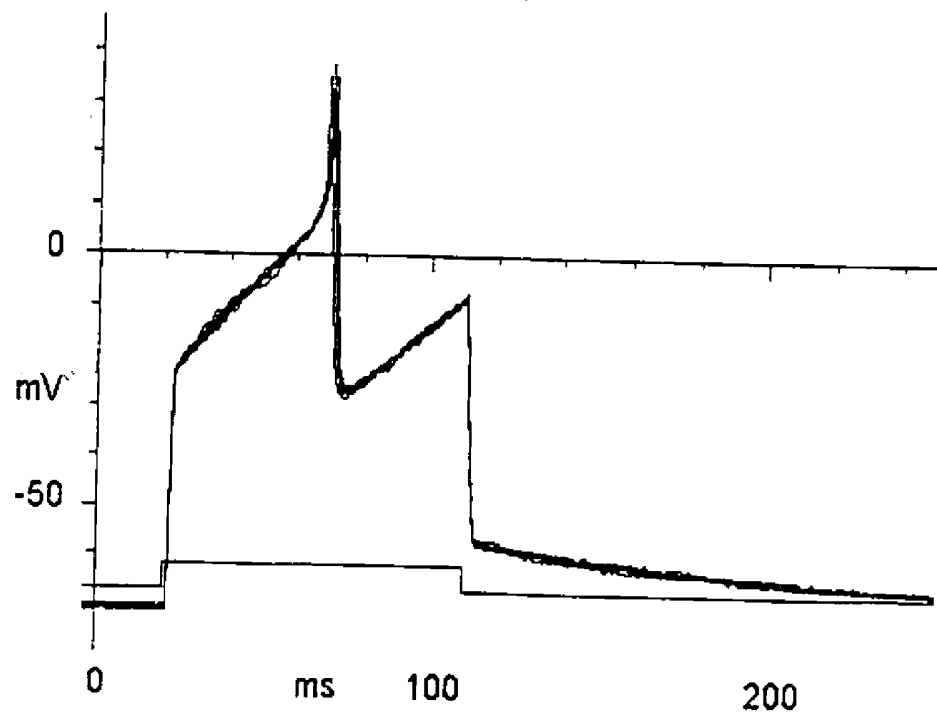


Obr. 6

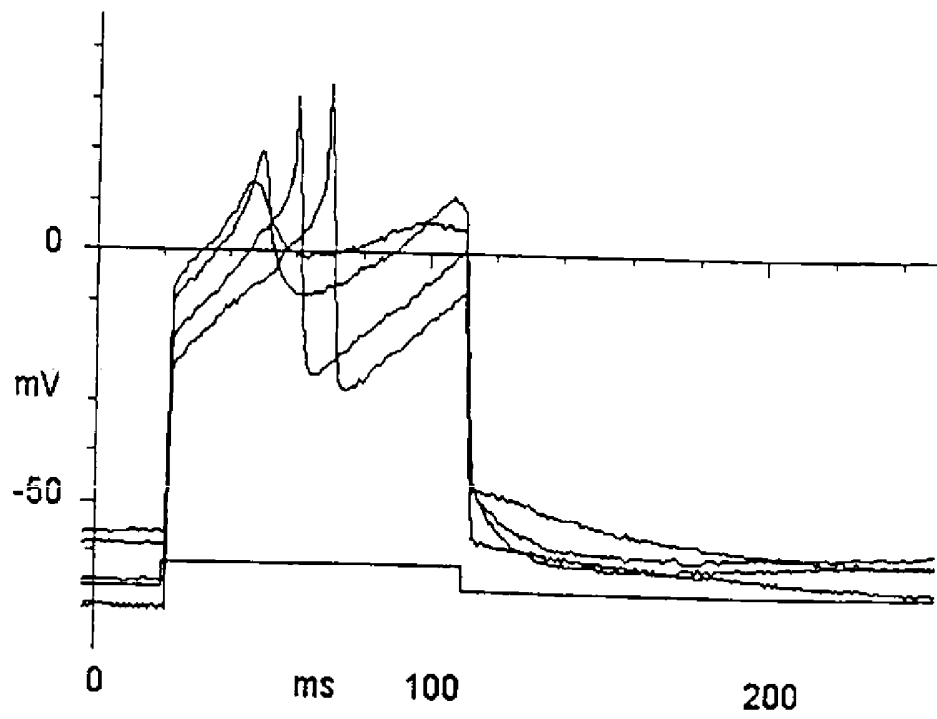


Obr. 7

4/7



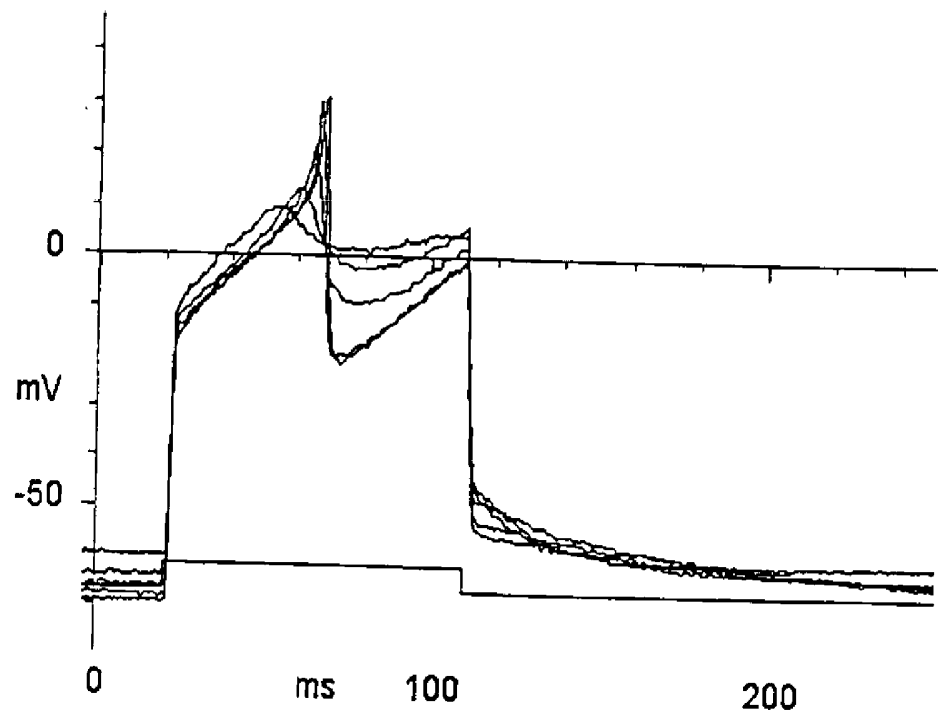
Obr. 7a



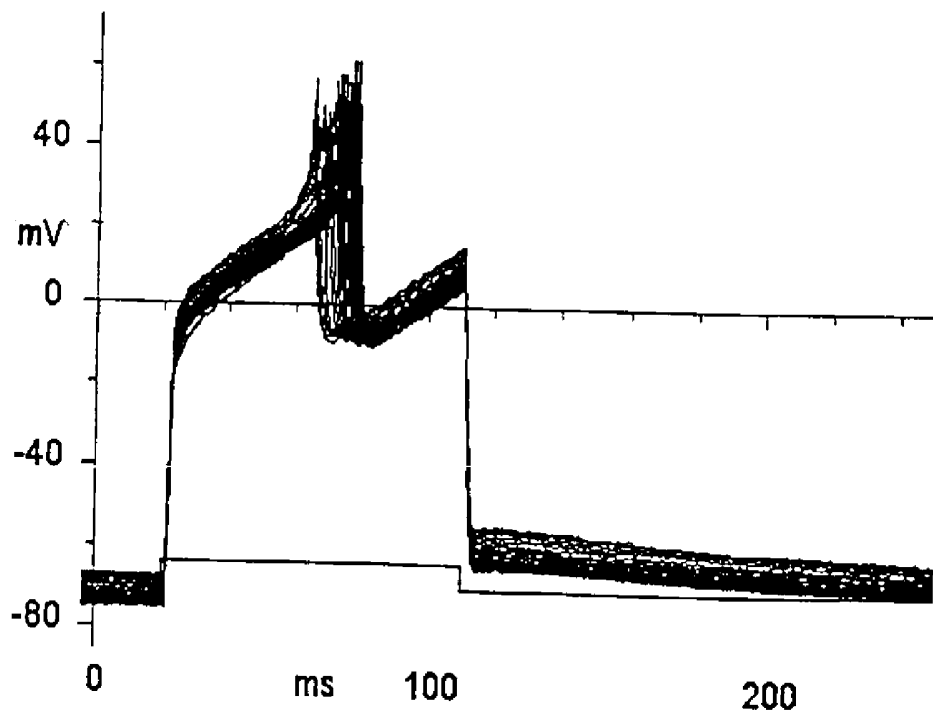
Obr. 7b

24.05.99

57

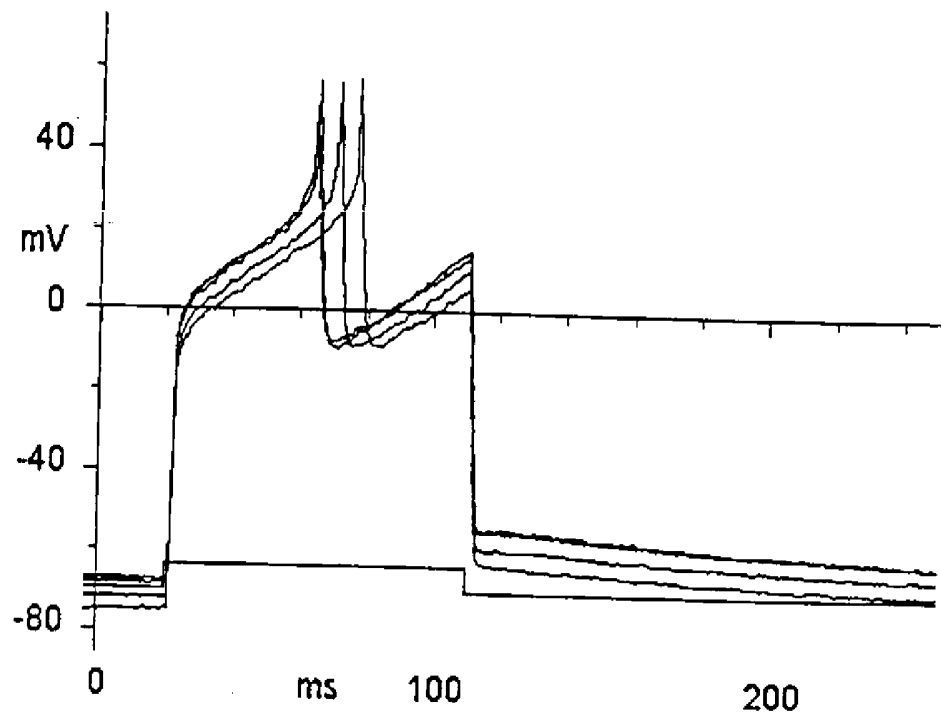


Obr. 7c

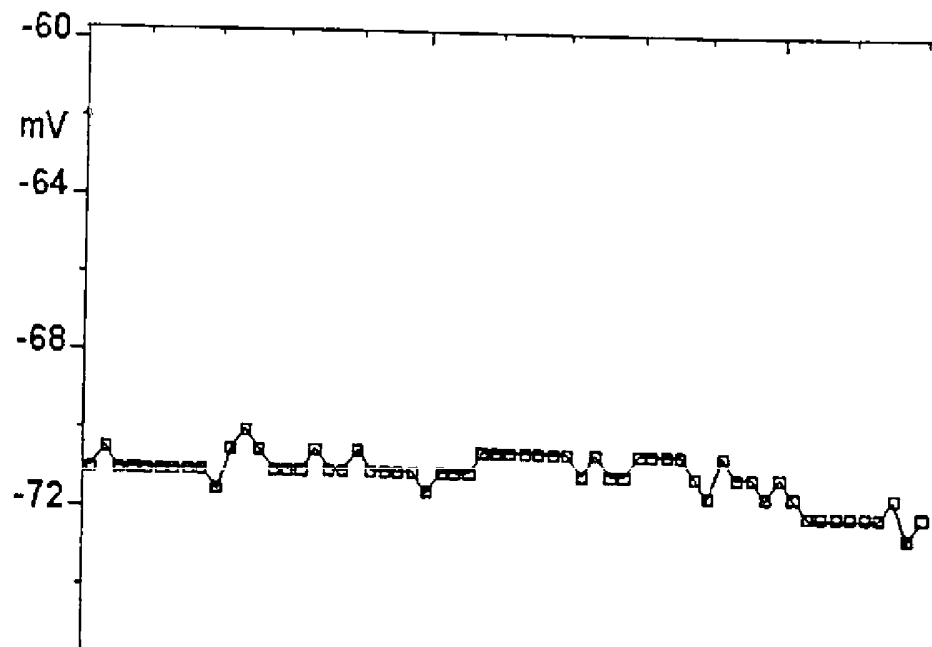


Obr. 8

67



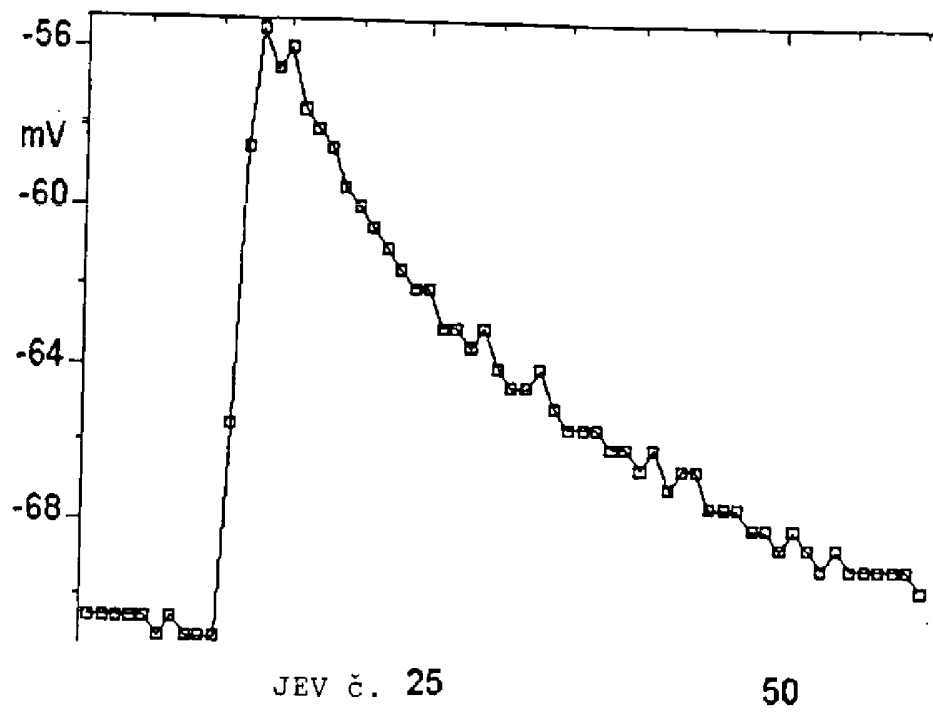
Obr. 8a



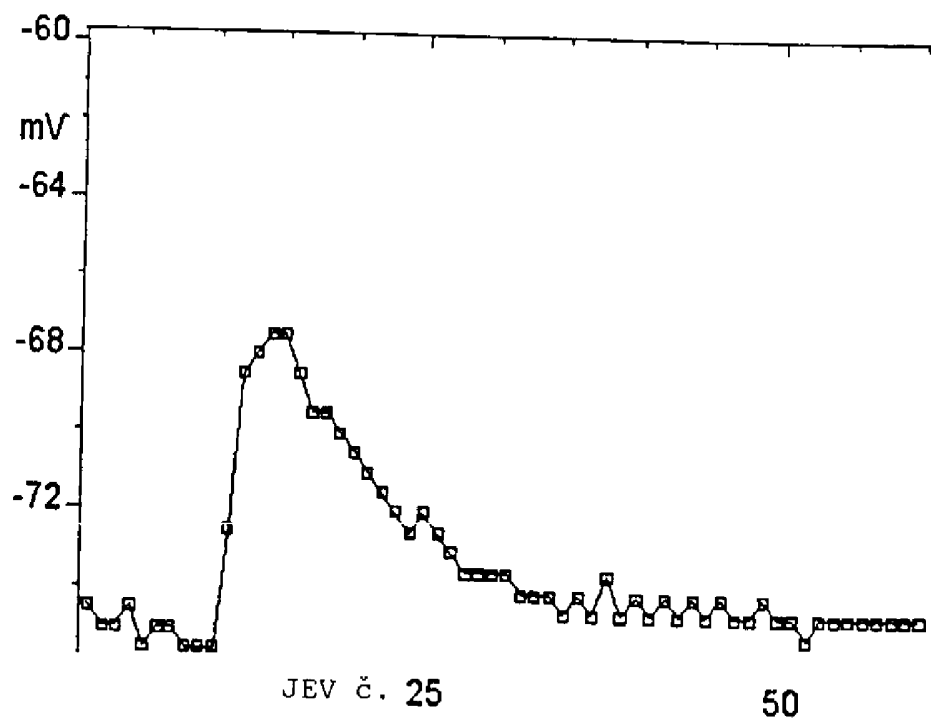
JEV č. 25

50

77



Obr. 10



Obr. 11