



(11) **150855 B**

**DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET**

(21) Patentansøgning nr.: 2031/76

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 277/42

(22) Indleveringsdag: 06 maj 1976

A 01 N 43/78

(41) Alm. tilgængelig: 08 nov 1976

(44) Fremlagt: 06 jul 1987

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 maj 1975 CH 5894/75

(71) Ansøger: *CIBA-GEIGY AG; Basel CH,

(72) Opfinder: Dieter *Duerr; CHWalter *Traber; CH

(74) Fuldmægtig: Dansk Patent Kontor A/S

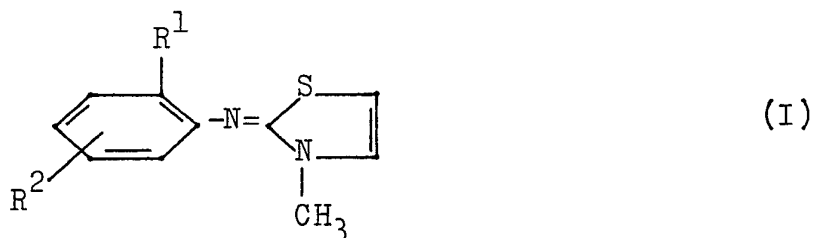
(54) **Thiazolinforbindelser med acaracid virkning samt middel til bekæmpelse af mider**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans.nr. 2195/73 (DK patent 130975)

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte, acaracidt virksomme thiazolinformbindelser samt midler indeholdende disse forbindelser til bekæmpelse af mider, især blodmider.

Thiazolinformbindelserne ifølge opfindelsen har den almene formel



hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder chlor, methyl eller ethyl, og R^2 kan være i 4- eller 6-stilling, idet dog når R^1 og R^2 er chlor, er R^2 ikke i 4-stilling, og omfatter også syreadditionssaltene deraf, især hydrochloriderne.

Som syreadditionssalte af forbindelser med formlen I kan foruden hydrochloriderne eksempelvis nævnes sulfater, phosphater, perchlorater, acetater, lactater, succinater, citrater og naphthalendisulfonater.

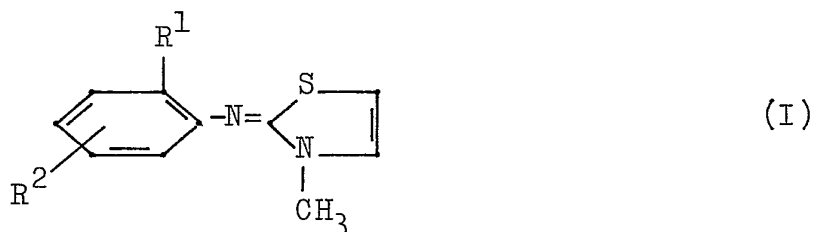
Fra beskrivelsen til schweizisk patent nr. 439.858 kendes biologisk aktive thiazolinforbindelser, der kan anvendes til bekæmpelse af skadelige organismer. Forbindelserne ifølge opfindelsen er ikke omtalt i det nævnte patentskrift hverken med hensyn til virkningsmåde eller som sådanne.

Det har nu vist sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen har en overraskende god virkning mod acarider, især med hensyn til hæmning af æglægningen hos blodmider, og i denne henseende er de kendte forbindelser med samme virkningsmåde langt overlegne.

Ifølge opfindelsen udmærker følgende forbindelser sig ved særlig kraftig virkning:

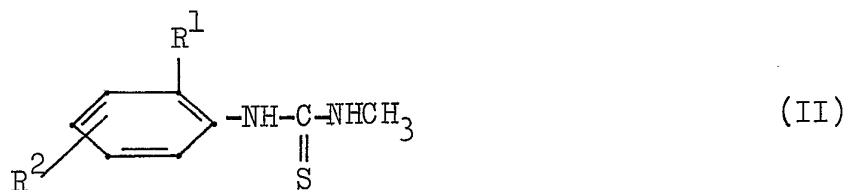
2-(2-methyl-4-chlor-phenylimino)-3-methyl-thiazolin og
2-(2,4-dimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin.

Midlet ifølge opfindelsen til bekæmpelse af mider, især blodmider, er ejendommeligt ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én forbindelse med den almene formel



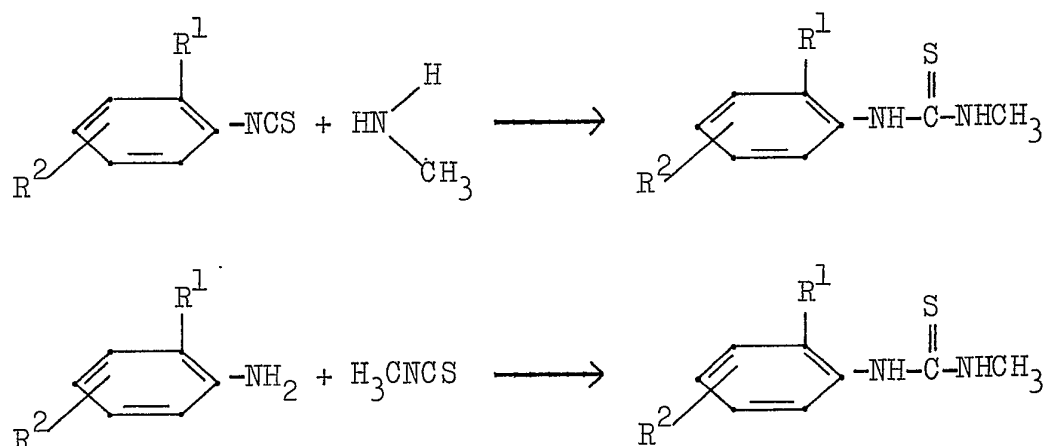
hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder chlor, methyl eller ethyl, og R^2 kan være i 4- eller 6-stilling, idet dog når R^1 og R^2 er chlor, er R^2 ikke i 4-stilling, og syreadditionssalte deraf, især hydrochloriderne, sammen med egnede formuleringshjelpestoffer som bærestoffer, fortyndings- og eller fordelingsmidler.

Til fremstillingen af thiazolinerne står kendte syntesemetoder til rådighed, ifølge hvilke thiourinstoffer omsættes med α -halogencarboxylforbindelser i nærværelse af polære opløsningsmidler ved højere temperatur. Således kan forbindelserne med formlen I fremstilles på i og for sig kendt måde ved, at man omsætter en forbindelse med formlen



hvor i grupperne R^1 og R^2 har den under formen I angivne betydning, med chloracetaldehyd i et polært opløsningsmiddel, såsom vand eller alkohol, ved højere temperatur, idet der, såfremt chloracetaldehydet foreligger i form af diethylacetalen, som reaktionsmedium anvendes fortyndet mineralsyre.

De som udgangsforbindelser anvendte thiourinstoffer med formen II er kendte og kan fremstilles efter allerede beskrevne metoder. De kan f.eks. fås ved omsætning enten af phenylisothiocyanater med aminer eller af phenylaminer med isothiocyanater efter følgende synteseskemaer:



Fremstillingen af thiazolinforbindelserne ifølge opfindelsen er illustreret i de følgende eksempler 1 og 2.

Eksempel 1.

2-(2,4-Xylylimino)-3-methyl-thiazolin.

19,4 g (0,1 mol) N-2,4-xylyl-N'-methyl-thiourinstof og 15,2 g (0,1 mol) chloracetaldehyd-diethylacetal opvarmes til kogning under tilbagesvaling i 150 ml 2 N vandig saltsyre i 1 time. Derpå afkøles den klare, lysegule opløsning til stuetemperatur, gøres let alkalisk med 30%'s vandig natriumhydroxidopløsning og udtrækkes med ether. Ether-ekstrakten vaskes med vand, tørres med natriumsulfat, filtreres, og etheren afdestilleres. Den olieagtige remanens destilleres.

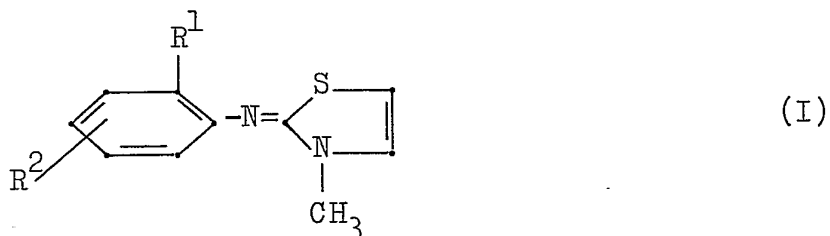
Kp. 132-134°C/0,3 mm Hg, udbytte 20,2 g = 92% af det teoretiske.

Eksempel 2.2-(2,6-Dichlor-phenyl)-3-methyl-thiazolin.

28 g (0,12 mol) N-(2,4-dichlor-phenyl)-N'-methyl-thiourinstof og 32 g (0,12 mol) 30%'s vandig chloracetaldehydopløsning opvarmes til kogning under tilbagesvaling under mekanisk omrøring i 100 ml vand i 3 timer. Den klare opløsning afkøles til stuetemperatur og gøres let alkalisk med 30%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Herpå ekstraheres med ether, etherfasen vaskes med vand, tørres med natriumsulfat, og etheren afdestilleres. Den olieagtige remanens destilleres i kuglerør.

Kp. 140°C/0,005 mm Hg, 21,7 g hvide krystaller med smp. 88-90°C (70% af det teoretiske).

På analog måde fås de følgende thiazoliner med formelen



Forb. nr.	R ¹	R ²	Smp.	Kp.
1	Cl	6-Cl	88-90°C	140°C/0,005 mm Hg
2	Cl	6-CH ₃	86-88°C	
3	CH ₃	6-CH ₃	83-85°C	
4	C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	58-59°C	
5	CH ₃	4-Cl	66°C	
6	CH ₃	4-CH ₃		132-134°C/0,3 mm Hg
7	Cl	4-CH ₃	92-94°C	
8	CH ₃	6-C ₂ H ₅		160°C/0,3 mm Hg
9	CH ₃	4-Cl	85-88°C	

Thiazolinerne med formelen I har udmærkede egenskaber til bekæmpelse af acarider, især blodmider (Ixodidae), såsom Amblyomma, Rhipicephalus og Boophilus. Dette gælder fremfor alt hæmning af lægning af fertile æg. Desuden viser disse forbindelser en intensiv løsningsvirkning, hvad der er af særlig betydning til behandling af allerede befængte værtsdyr (f.eks. kvæg eller kaniner). Løsningsvirkningen begynder at sætte ind umiddelbart efter applikation af det virksomme stof, hvorved blodmiderne hindres i at fortsætte deres næringsoptagelse, nemlig deres blodsugning fra værten. De løsnes i løbet af be-

handlingen fra værtsdyret, hvorved dette sluttelig befries fuldstændigt for skadedyrene.

Thiazolinforbindelsernes acaricide virkning illustreres nærmere i de følgende eksempler 3 og 4.

Eksempel 3.

Prøve for virkning på blodmider: æglægningshæmning.

Som forsøgsdyr anvendes blodfyldte hunner af kvægblodmiden *Boophilus microplus*. Pr. koncentration behandles 10 blodmider af en resistent og 10 blodmider af en normalt følsom stamme. Blodmiderne dyppes i kort tid i vandige emulsioner eller vandige opløsninger af saltene af de forbindelser, der skal undersøges. De fikseres på plader, der er overtrukket med dobbeltpapir, og opbevares i et klimatiseret rum ved konstante betingelser. Bedømmelsen sker efter tre uger. Man bestemmer den totale hæmning af lægningen af fertile æg.

Den hæmmende virkning af stofferne udtrykkes som stofkoncentration i ppm ved 100%'s virkning mod normalt sensible og resistente voksne blodmidehunner.

Resultat:

Forbindelse	Minimal koncentration i ppm ved 100% hæmmende virkning	
	♀ sensibl.	♀ resist.
1) 2-(2,6-Dichlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin	10	10
2) 2-(2-Chlor-6-methylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	≅ 50	≅ 50
3) 2-(2,6-Diethylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	≅ 50	≅ 50
4) 2-(2-Methyl-4-chlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin	10	5
5) 2-(2,4-Dimethylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	10	10
6) 2-(2-Methyl-6-ethylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	≅ 50	≅ 50

Toksicitetsprøvning: DL₅₀ rotter p.o.
 Forbindelse nr. 4: 2500 mg/kg.

Sammenligningsresultater med kendte forbindelser:

Forbindelse	Minimal koncentration i ppm ved 100% hæmmende virkning	
	♀ sensibl.	♀ resist.
2-(3,4-Dichlorphenylimino)-N-n-butyl-pyrrolidin (Bimarit)	1000	1000
2-(3,4-Dichlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin (schweizisk patentskrift nr. 439.858)	> 1000	> 1000
2-(3,4-Dichlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin-HCl (schweizisk patentskrift nr. 439.858)	> 1000	> 1000
2-(4-Chlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin-HCl (schweizisk patentskrift nr. 439.858)	> 1000	> 1000

Eksempel 4.

Prøve for virkning på blodmider: løsningsvirkning.

Voksne blodmider og nymfer sættes på kaninører, idet ørerne omhylles såkagtigt med tekstilvævning således, at skadedyrene ikke kan slippe ud. Før behandlingen fjernes omhyllningen, og populationen registreres. De inficerede ører dyppes i ca. 2 minutter i en 0,05% opløsning af det stof, der skal afprøves. Ved forsøgsopløsningen drejer det sig om en vandig fortynding af et emulsionskoncentrat af det pågældende stof. Derpå fikseres omhyllningen atter. Bedømmelsen sker efter 24 timer. Virkningen af det undersøgte stof udtrykkes i % løsnede blodmider regnet på antallet af blodmider, der før behandlingen var fikseret på kaninøret.

Resultat:

Forbindelse	Løsningsvirkning i % løsnede blodmider		
	Amblyomma hebraeum		Rhipicephalus bursa
	Voksne ♀, ♂	Nymfer	
2-(2-Methyl-4-chlorphenylimino)-3-methyl-thiazolin	100	100	100
2-(2,4-Dimethylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	100	100	100

Sammenligningsforsøg med en kendt forbindelse.

En okse inficeres med Amblyomma-hunner, og efter at blodmiderne i løbet af 1-2 dage har suget sig fast, påsprøjtes den med en med vand fortyndet emulsionskoncentratopløsning, idet koncentrationen af virksomt stof andrager 0,05%.

Resultat:

Forbindelse	Løsningsvirkning	
	Antal fikserede blodmider	
	før behandling	efter behandling
2-(2-Methyl-4-chlorphenyl-imino)-3-methyl-thiazolin	60	0
2-(2,4-Dimethylphenylimino)-3-methyl-thiazolin	60	0
BIMARIT	75	73

Forbindelserne med formlen I kan anvendes for sig alene eller sammen med egnede bærere og/eller tilslagsstoffer. Egnede bærere og tilslagsstoffer kan være faste eller flydende og svarer til de i formuleringsteknikken sædvanlige stoffer, såsom naturlige eller regenererede stoffer, opløsnings-, dispergerings-, befugtnings-, hæfte-, fortykkelses- og/eller bindemidler.

Til applikation kan forbindelserne med formlen I forarbejdes til støvemidler, emulsionskoncentrater, granulater, dispersioner, sprays, til opløsninger eller opslæmninger i sædvanlig formulering, der hører til almenviden i applikationsteknikken. Endvidere skal nævnes "cattle dips", dvs. kvægbade, og "spray races", dvs. forstøvningsgange, samt "pour-on"-metoden, ved hvilke der anvendes vandige tilberedninger eller koncentrater.

Fremstillingen af de omhandlede midler sker på i og for sig kendt måde ved grundig sammenblanding og/eller formaling af virksomme stoffer med formlen I med de egnede bærestoffer, eventuelt under tilsætning af dispergerings- eller opløsningsmidler, der er inaktive overfor de virksomme stoffer. De virksomme stoffer kan foreligge og anvendes i følgende oparbejdningsformer:

Faste oparbejdningsformer: støvemidler, strømidler, granulater.

Flydende oparbejdningsformer:

a) i vand dispergerbare koncen-

trater af virksomt stof: sprøjtepulvere (befugtelige pulvere),
 pastaer, emulsioner.

b) Opløsninger.

Indholdet af virksomt stof i de ovenfor beskrevne applikationsformer ligger mellem 1 og 80%.

Fremstillingen af midler indeholdende thiazolinforbindelserne ifølge opfindelsen illustreres i de følgende eksempler 5-8.

Eksempel 5.

Emulsionskoncentrat.

20 vægtdele virksomt stof opløses i

70 vægtdele xylen, og der tilsættes

10 vægtdele af et emulgeringsmiddel bestående af en blanding af en arylphenylpolyglycolether og calciumsaltet af dodecylbenzensulfonsyre. Til emulsionskoncentratet kan der sættes vand i vilkårligt forhold, hvorved der dannes en mælkeagtig emulsion.

Eksempel 6.

Emulsionskoncentrat.

5 til maks. 30 vægtdele virksomt stof opløses under omrøring ved stuetemperatur i

30 vægtdele dibutylphthalat,

10 vægtdele Solvent 200 (lavviskost højaromatisk mineraloliedestillat),

15 til 35 vægtdele Dutrex 238 FC (viskost højaromatisk mineraloliedestillat), og der tilsættes

10 vægtdele af en emulgatorblanding bestående af ricinusolie-polyglycolether og calciumsaltet af dodecylbenzensulfonsyre. Det således opnåede emulsionskoncentrat giver mælkeagtige emulsioner i vand.

Eksempel 7.

Sprøjtepulver.

5-30 vægtdele virksomt stof blandes intensivt i et blandeapparat med

5 vægtdele af et opslugende bæremateriale (kiselsyre K 320 eller Wessalon S) og
 55-80 vægtdele af et bæremateriale (bolus alba eller kaolin B 24) og en dispergeringsmiddelblanding bestående af
 5 vægtdele af et Na-lauryl-sulfonat og
 5 vægtdele af en alkyl-aryl-polyglycoether. Denne blanding formales på en stift- eller luftstrålemølle til 5-15 μ m. Det således opnåede sprøjtepulver giver en god suspension i vand.

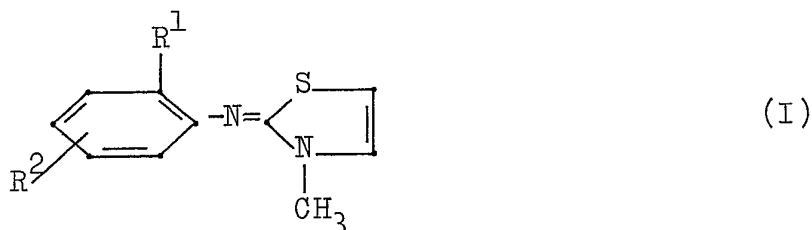
Eksempel 8.

Støvemiddel.

5 vægtdele fint formalet virksomt stof blandes intensivt med
 2 vægtdele af en fældet kiselsyre og
 93 vægtdele talk.

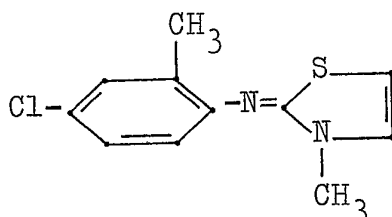
P A T E N T K R A V.

1. Thiazolinforbindelser med acaricid virkning, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel

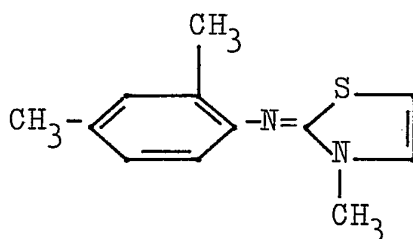


hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder chlor, methyl eller ethyl, og R^2 kan være i 4- eller 6-stilling, idet dog når R^1 og R^2 er chlor, er R^2 ikke i 4-stilling, og syreadditionssaltene deraf, især hydrochloriderne.

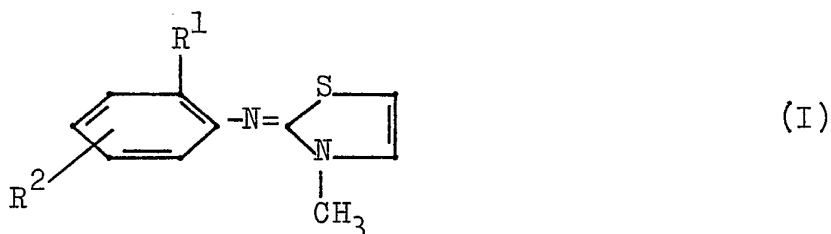
2. Thiazolinforbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er 2-(2-methyl-4-chlor-phenylimino)-3-methyl-thiazolin med formlen



3. Thiazolinforbindelse ifølge krav 1, kendt tegnet ved, at den er 2-(2,4-dimethyl-phenylimino)-3-methyl-thiazolin med formlen

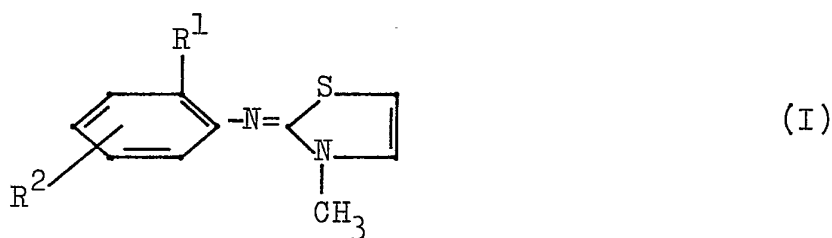


4. Middel til bekæmpelse af mider, kendt tegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én forbindelse med den almene formel



hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder chlor, methyl eller ethyl, og R^2 kan være i 4- eller 6-stilling, idet dog når R^1 og R^2 er chlor, er R^2 ikke i 4-stilling, og syreadditionssalte deraf, især hydrochloriderne, sammen med egnede formuleringshjælpstoffer som bærestoffer, fortyndings- og/eller fordelingsmidler.

5. Middel ifølge krav 4 til bekæmpelse af blodmider, kendt tegnet ved, at det som aktiv komponent indeholder mindst én forbindelse med den almene formel



hvor R^1 og R^2 uafhængigt af hinanden betyder chlor, methyl eller ethyl, og R^2 kan være i 4- eller 6-stilling, idet dog når R^1 og R^2 er chlor, er R^2 ikke i 4-stilling, og syreadditionssalte deraf, især hydrochloriderne, sammen med egnede formuleringshjælpstoffer som bærestoffer, fortyndings- og/eller fordelingsmidler.