



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 16.08.1969 (P. 135 403)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 31.03.1973

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1975

Kl. 451,9/22

MKP A01n 9/22

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Edgar Enders, Wilhelm Stendel

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika
Federalna Niemiec)

Środek roztoczbójczy

1

Przedmiotem wynalazku jest środek roztoczbójczy, zawierający 2-fenyliminopirolidyny jako substancję czynną.

Stwierdzono, że nowe 2-fenyliminopirolidyny o wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, R' oznacza rodnik alkilowy, alkenylowy lub cykloalkilowy, R'' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, a n oznacza liczbę 2, 3 lub 4, oraz ich sole wykazują silne działanie roztoczbójcze i w związku z tym można je stosować w postaci środka do zwalczania zwierzęcych pasożytów zewnętrznych z grupy roztoczy.

Nowe 2-fenyliminopirolidyny oraz ich sole wykazują silne działanie roztoczbójcze, zwłaszcza działają na roztocza pasożytujące zewnętrznie na zwierzętach hodowlanych, takich jak bydło, owce i króliki, a jednocześnie są tylko nieznacznie toksyczne dla ciepłokrwistych. Właściwości te umożliwiają stosowanie ich do zwalczania zwierzęcych pasożytów zewnętrznych klasy roztoczy.

Do niebezpiecznych ze względu na skutki ekonomiczne pasożytów tego rodzaju występujących w krajach tropikalnych i subtropikalnych należy australijski i południowoamerykański kleszcz bydlęcy *Boophilus microplus* i południowoafrykański kleszcz *Boophilus decoloratus*, oba należące do rodziny *Ixodidae*. Z równym skutkiem 2-fenyliminopirolidyny zwalczają pasożyty rodziny *Sorcoptidae*, np. *Psoroptes cuniculi*.

2

Z biegiem czasu kleszcze uodporniły się na działanie estrów kwasów fosforowych i karbaminianów stosowanych dotychczas jako środki niszczące i w związku z tym wynik zwalczania jest w wielu przypadkach coraz bardziej wątpliwy. Dla prowadzenia opłacalnej hodowli bydła w rejonach zagrożonych infekcją wzrasta więc zapotrzebowanie na środki, które niszczyłyby wszystkie stadia rozwojowe, a więc larwy, nimfy, metanimfy i adulty również szczepów odpornych, np. rodzaju *Boophilus*. Na środki zawierające estry kwasu fosforowego są w znacznym stopniu uodpornione, np. szczep *Ridgeland* i szczep *Biarra* występujące w Australii.

Substancje czynne środka według wynalazku działają dobrze zarówno przeciwko szczepom wrażliwym, jak też i odpornym, np. *Boophilus*. W zwykłych dawkach działają zarówno bezpośrednio niszcząc na wszystkie postacie pasożytyjące na zwierzęciu, jak też silnie jajobójczo, w wyniku czego przerywają cykl rozmnażania kleszcza w postaci pasożytniczej, jak i w fazie niepasożytniczej.

W zależności od celu stosowania substancje czynne można przeprowadzać w znane postaci, np. roztwory, emulsje, zawiesiny, proszki, pasty i granulaty.

Preparaty wytwarza się w znany sposób, np. przez zmieszanie substancji czynnych z rozcieńczalnikami, to jest ciekłymi rozpuszczalnikami i/lub nośnikami, ewentualnie z dodatkiem substancji powierzchniowo czynnych, to jest emulgatorów i/lub

dyspergatorów, przy czym w przypadku stosowania wody jako rozcieńczalnika można stosować rozpuszczalniki organiczne jako rozpuszczalniki pomocnicze. Jako rozpuszczalniki można stosować związki aromatyczne np. ksylen, benzen, ortodwuchlorobenzen, tróchlorobenzen, parafiny, np. frakcje ropy naftowej, alkohole, np. metanol, etanol, izopropanol, butanol, rozpuszczalniki o dużej polarności np. dwumetyloformamid, N-metylopirolidon-2, sulfotlenek dwumetylowy oraz wodę.

Jako stałe nośniki można stosować naturalne mączki mineralne, np. kaoliny, tlenki glinu, talk, krede, syntetyczne nośniki nieorganiczne np. kwas krzemowy o wysokim stopniu rozdrobnienia i krzemiany. Jako emulgatory można stosować zarówno emulgatory niejonotwórcze jak i emulgatory anionowe lub kationowe, np. estry politlenku etylenu i kwasów tłuszczowych, etery politlenku etylenu i alkoholi tłuszczowych, np. eter alkiloarylopoliglikolowy, alkilosulfoniany i arylosulfoniany, czwartorzędowe sole amoniowe o długich łańcuchach alkilowych. Jako dyspergatory można stosować ligninę, ługi posiarzynowe i metylocelulozę.

Preparaty zawierają na ogół 0,1–95% wagowych substancji czynnej, korzystnie 0,5–90% wagowych.

Postacie użytkowe uzyskuje z koncentratów, np. przez ich rozcieńczenie wodą. Stężenia substancji czynnej w postaciach użytkowych wahają się w szerokim przedziale w zależności od postaci preparatu i wynoszą 10–50000 ppm (g/g), korzystnie 100–10000 ppm. Środki stosuje się w znany sposób, np. przez opryskiwanie, polewanie, opryskiwanie mgławicowe lub w postaci kąpieeli. Do koncentratów lub postaci użytkowych można wprowadzić znane środki pomocnicze lub substancje czynne, np. substancje dezynfekujące.

Wodne roztwory lub emulsje substancji czynnych wykazują w praktycznych warunkach dobrą trwałość i są aktywne po magazynowaniu w ciągu trzech miesięcy i więcej przy wartości pH 7–9.

Toksyczność dla myszy przy podawaniu związku o wzorze 4 per os wynosi 5000 mg/kg, podskórnie 1000 mg/kg.

Toksyczność dla myszy przy podawaniu związku o wzorze 5 per os wynosi 500 mg/kg, a przy podawaniu podskórnym 500 mg/kg.

Następujące przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek.

Przykład I. Działanie na jaja kleszczy in vitro. 3 g substancji czynnej zmieszano z 7 g mieszaniny składającej się z równych wagowo ilości eteru jednometylowego glikolu etylenowego i eteru nonylofenolopoliglikolowego. Tak otrzymany koncentrat emulsyjny rozcieńczono wodą do każdorazowo żadanego stężenia. Do preparatu substancji czynnej zanurzono na 1 minutę dorosłe samice kleszcza rodzaju *Boophilus microplus* (odporny). Zanurzano po 10 samiczek kleszcza z różnych szczepów tego gatunku, następnie przeniesiono poszczególne kleszcze do pudełek z tworzywa sztucznego wyłożonych krążkami bibuły filtracyjnej. Po upływie 35 dni oznaczono skuteczność preparatu przez ustalenie zmniejszenia zdolności składania jaj zdolnych do zapłodnienia w porównaniu z kleszczami kontrolnymi nietraktowanymi preparatem. Działanie podano w %, przy czym 100% oznacza kleszcze nie składające jaj zdolnych do zapłodnienia, a 0% oznacza, że składają jaja normalne tak, jak kleszcze kontrolne.

Tablica 1

Działanie jajobójcze 1-metylo-2-(2,4-dwuchlorofenylolimino)-pirolidyny na jaja kleszczy w próbach in vitro

Pasożyt <i>Boophilus microplus</i>	Stężenie substancji czynnej w %	Zahamowanie składania jaj zdolnych do zapłodnienia w %
Szczep Ridgeland odporny	1,0	100
	0,3	100
	0,1	100
	0,03	>50
	0,01	0
Szczep Biarra odporny	1,0	100
	0,3	100
	0,1	100
	0,03	>50
	0,01	0
Szczep normalny wrażliwy	1,0	100
	0,3	100
	0,1	100
	0,03	>50
	0,01	0

Tablica 2

Jajobójcze działanie na jaja kleszczy w próbach in vitro

Substan- cja czynna	Stałe fizyczne Temperatura wrzenia w °C pod ciśnieniem w mm Hg	Działanie jajobójcze na jaja kleszcza Boophilus szczepu Biarra. Zahamowanie przy stężeniach substancji czynnej w % wagowych	
		100%	>50%
1	2	3	4
wzór 6	146—150/0,6	0,1	0,01
wzór 7	165—169/0,6	0,3	0,1
wzór 8	169—174/0,4	0,03	0,01
wzór 9	174—177/1,7	0,1	0,03
wzór 10	175—179/0,8	0,03	0,01
wzór 11	179—184/0,7	0,03	0,01
wzór 12	165—170/0,6	0,3	0,1
wzór 13	152—157/0,3	0,03	0,01
wzór 14	157—162/0,5	0,1	0,05
wzór 15	169—171/0,4	0,1	0,03
wzór 16	165—170/0,5	0,1	0,03
wzór 17	180—184/1,5	0,03	0,01
wzór 18	151—157/1,3	0,3	0,1
wzór 19	156—160/0,5	0,3	0,1
wzór 20	158—162/0,5	0,03	0,01
wzór 21	154—156/0,5	0,1	0,03
wzór 22	162—164/0,5	0,3	0,1
wzór 23	165—173/1,1	0,3	0,1
wzór 24	175—178/1,5	0,3	0,1
wzór 25	153—157/0,5	0,1 *)	0,03 *)
wzór 26	158—160/1,5	0,1	0,03
wzór 27	143—147/0,5	0,3	0,1
wzór 28	153—157/1,0	1,0 *)	0,3 *)
wzór 29	163—165/0,3	0,1	0,03
wzór 30	166—170/0,3	0,1	0,05
wzór 31	162—167/0,3	0,3	0,2
wzór 32	153—158/0,01	0,1	0,03
wzór 33	167—171/0,2	0,3	0,1
wzór 34	148—153/0,2	0,1	0,05
wzór 35	146—152/0,2	0,1	0,08
wzór 36	156—162/0,2	0,3	0,1
wzór 37	169—176/0,2	0,3	0,1
wzór 38	149—153/0,2	0,1	0,03
wzór 39	154—157/0,2	0,1	0,03
wzór 40	158—162/0,2	0,1	0,03
wzór 41	163—166/0,2	0,03	0,01
wzór 42	134—137/0,2	0,3	0,1
wzór 43	134—138/0,4	0,03	0,02
wzór 44	159—164/0,03	0,1	0,08
wzór 45	155—158/0,01	0,3	0,1
wzór 46	158—160/0,01	0,3	0,2
wzór 47	145—152/0,01	0,1	0,03
wzór 48	148—152/0,01	0,3	0,1
wzór 49	156—162/0,2	0,1	0,01
wzór 50	157—161/0,2	0,3	0,2
wzór 51	149—154/0,03	0,1	0,08

*) szczep Ridgeland

5

Przykład II. Próba in vitro na działanie niszczące w stosunku do kleszczy dorosłych i ich jaj. Działanie jajobójcze ustalono według przykładu I. Dodatkowo ustalono skuteczność działania preparatu substancji czynnej w stosunku do dorosłych kleszczy po upływie 24 godzin przez obserwację odruchowej ruchliwości odnóży i ciała zanurzonych kleszczy po ich pobudzeniu cienką igłą w porównaniu z odruchową ruchliwością odnóży i ciała kleszczy kontrolnych. Skuteczność ozna-

6

czono w %, przy czym 100% oznacza, że nie stwierdzono ruchliwości odnóży i ciała, a 0% oznacza, że odnóża i ciała poruszają się normalnie.

Przy stężeniach podanych w tablicy związki te działają niszcząco zarówno na dorosłe kleszcze, jak też na ich jaja z wyjątkiem przypadków, w których podano „nie działa na dorosłe”. Próba in vitro na działanie porażające dorosłe kleszcze i ich jaja.

Tablica 3

Substancja czynna	Stałe fizyczne temperatura wrzenia w °C pod ciśnieniem w mm Hg	Działanie niszczące na kleszcze Boophilus, szczep Biarra oraz jego jaja. Skuteczność	
		100% przy stężeniu substancji czynnej w % wagowych	50% 50%
wzór 52	186—193°/0,04mm	0,1	0,05
wzór 53	150—155/0,2	0,1	0,03
wzór 54	138—145/0,05	0,1	0,03
wzór 55	138—145/0,1	0,1	0,08
wzór 56	130—135/0,2	0,3	0,1
wzór 57	158—163/1,0	0,1	0,03
wzór 58	167—172/0,7	nie działa na dorosłe	
		0,01	0,008
wzór 59	168—174/0,3	nie działa na dorosłe	
		0,1	0,05
wzór 60	184—191/0,2	0,1	0,03
wzór 61	179—185/0,6	0,3	0,1
wzór 62	175—183/0,7	0,1	0,05
wzór 63	139—142/0,5	0,03	0,01
wzór 64	133—136/0,8	nie działa na dorosłe	
		0,1	0,03
wzór 65	131—134/0,6	nie działa na dorosłe	
		0,1	0,03
wzór 66	186—190/1,5	nie działa na dorosłe	
		0,03	0,02
wzór 67	171—176/0,2	nie działa na dorosłe	
		0,1	0,03
wzór 68	173—177/0,5	0,01	0,03
wzór 69	161—167/0,3	nie działa na dorosłe	
		0,1	0,05
wzór 70	155—162/0,3	nie działa na dorosłe	
		0,03	0,02
wzór 71	156—161/0,2	nie działa na dorosłe	
		0,03	0,02
wzór 72	162—166/0,8	0,03	0,01
wzór 73	174—179/0,5	0,1	0,03
wzór 74	159—166/0,5	0,1	0,008
wzór 75	161—167/0,5	0,03	0,03

7

Przykład III. Próba in vitro na działanie niszczące w stosunku do kleszczy na bydle.

3 g substancji czynnej mieszano z 7 g mieszaniny składającej się z różnych ilości wagowych eteru jednometylowego glikolu etylenowego i eteru nonylofenolopoliglikolowego. Tak otrzymany koncentrat emulsyjny rozcieńczono wodą do żądanych stężeń użytkowych. Otrzymanym preparatem substancji czynnej opryskano bydło zakażone wielokrotnie odpornymi larwami kleszcza rodzaju *Boophilus microplus*, szczep Biarra (zakażenie 12 razy w odstępie 2 dni). Działanie preparatu oznaczono przez określenie ilości dorosłych samic kleszcza, które rozwinęły się na bydle leczonym preparatem. Liczby te porównano z liczbą dorosłych samic kleszcza, które rozwinęły się na bydle nie leczonym preparatem. Związek jest tym skuteczniejszy, im mniej rozwija się samic kleszcza po traktowaniu preparatem.

Stopień inwazyjności pasożyta przed leczeniem

8

oznaczono według liczby dorosłych samic, które rozwinęły się w ostatnich trzech dniach przed momentem leczenia na zwierzętach leczonych i nieleczonych.

5 W tablicy 4 podano substancje czynne oraz uzyskane wyniki.

Zastrzeżenie patentowe

10

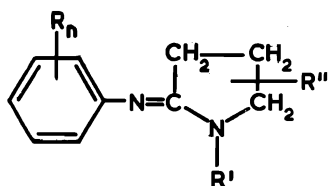
Środek roztoczobójczy zawierający substancję czynną z rozcieńczalnikiem i/lub nośnik, ewentualnie dodatek substancji powierzchniowo czynnej **znamienny tym**, że jako substancję czynną zawiera 2-fenyloiminopirolidyny o wzorze 1, w którym R oznacza atom chlorowca lub rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla, R' oznacza rodnik alkilowy, alkenyowy lub cykloalkilowy, R'' oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, n oznacza liczbę 2, 3 lub 4 ewentualnie w postaci ich soli.

15

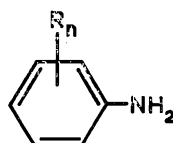
20

Tablica 4
Próba in vivo na działanie w stosunku do kleszczy na bydle

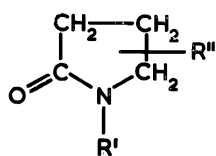
Substancja czynna	Stężenie substancji czynnej w %	Dni przed traktowaniem —2—1 0	Liczba dorosłych samic kleszcza rozwinięta na bydle							Ogółem 1—21 dni
			+1+1+3	+4+5+6	Dni po traktowaniu		+10+11+12	+13+14+15	+16+17+18	
Zwierzęta nietraktowane środkiem Związek o wzorze 4		966	644	731	1313	1360	535	389	216	6154
	0,3	1012	0	1	119	55	33	4	0	212
	0,4	1353	0	0	72	74	31	6	0	183
	0,5	1428	0	0	1	7	3	1	0	12
Związek o wzorze 76 Związek o wzorze 77	0,3	231	3	1	0	11	1	2	0	18
	0,3	262	0	0	7	6	4	0	0	17



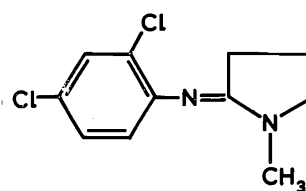
WZÓR 1



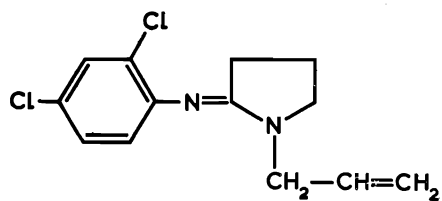
WZÓR 2



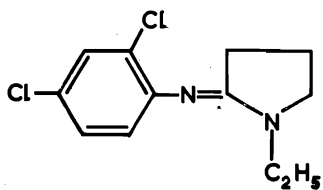
WZÓR 3



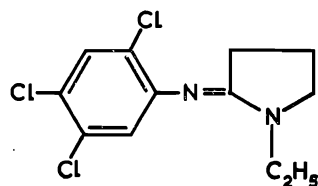
WZÓR 4



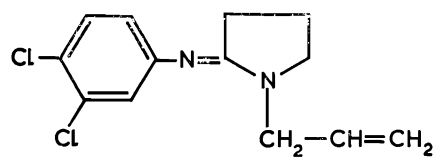
WZÓR 5



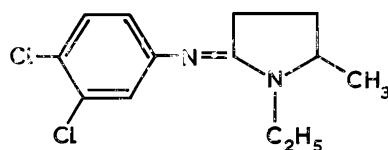
WZÓR 6



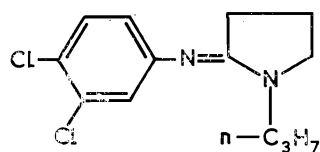
WZÓR 7



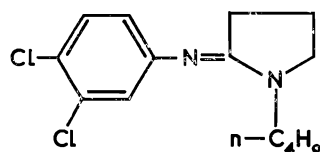
WZÓR 8



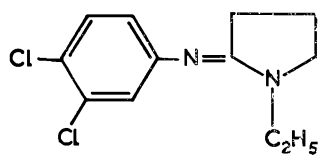
WZÓR 9



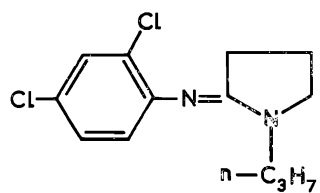
WZÓR 10



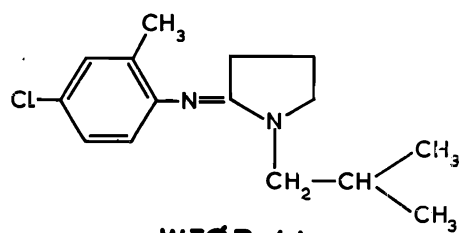
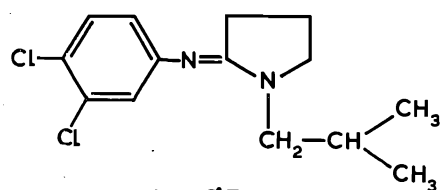
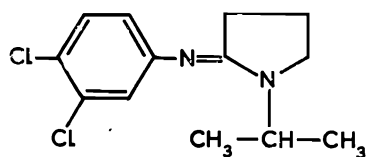
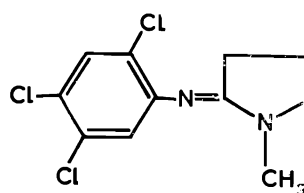
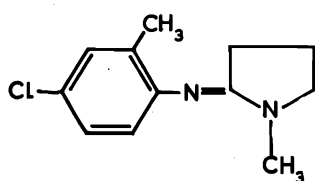
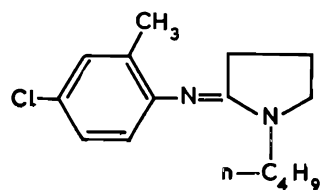
WZÓR 11

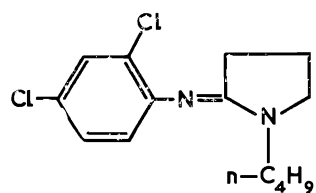
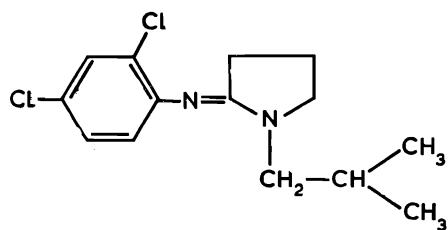
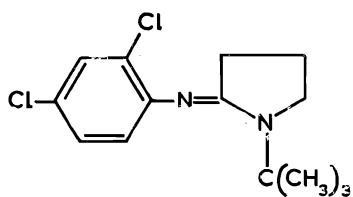
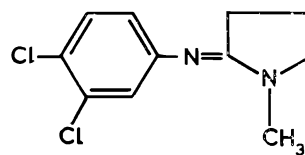
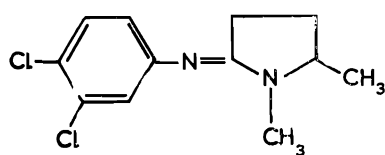
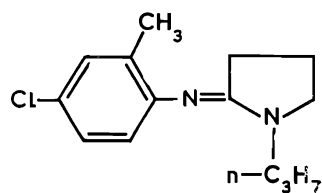


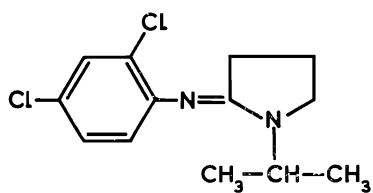
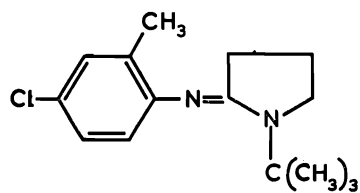
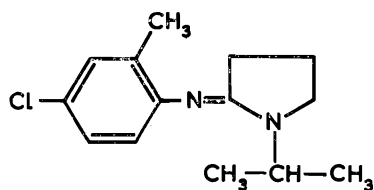
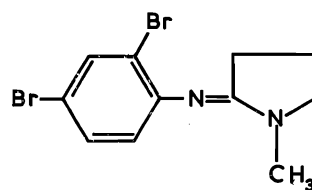
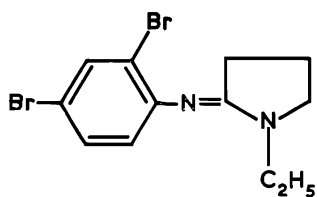
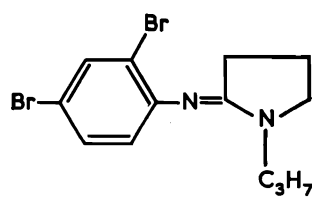
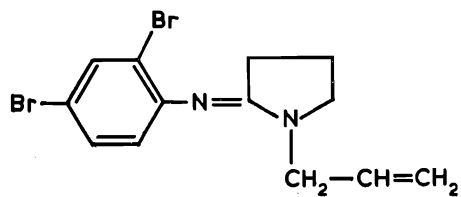
WZÓR 12

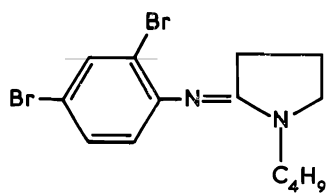
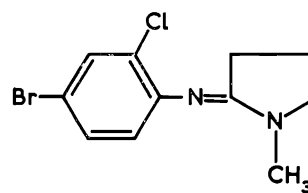
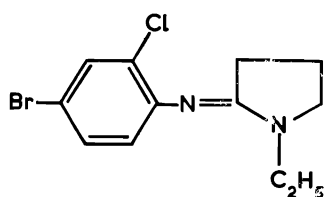
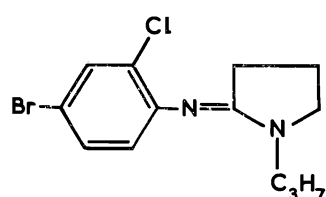
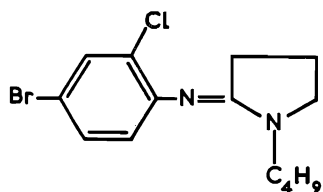
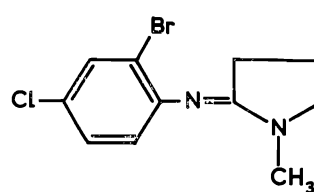
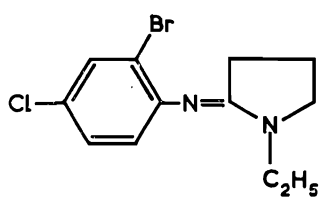
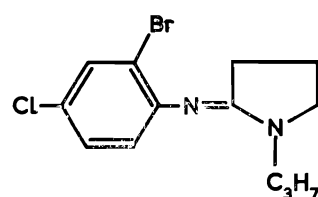


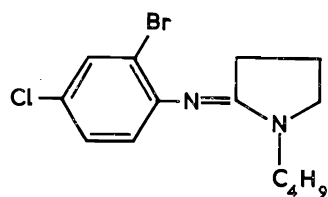
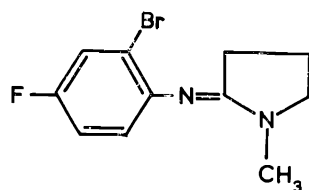
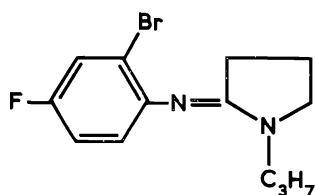
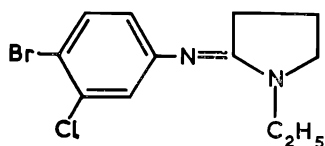
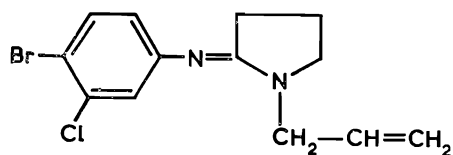
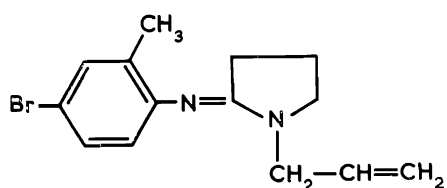
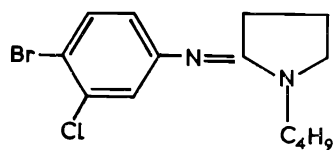
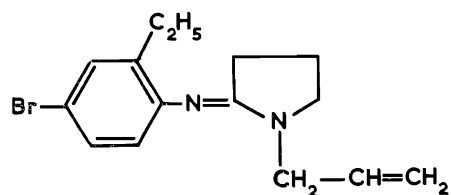
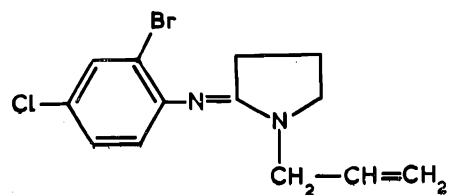
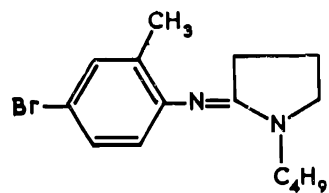
WZÓR 13

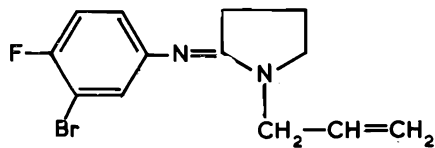
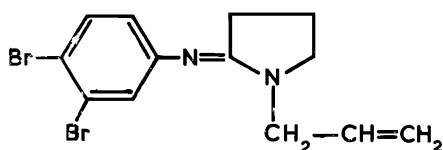
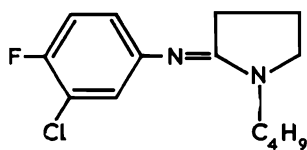
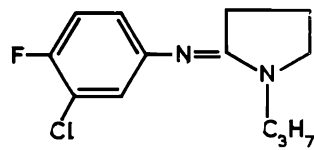
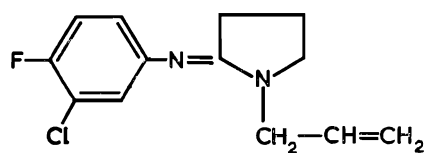
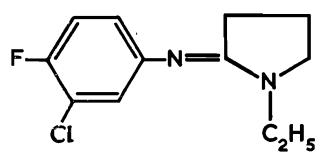
**WZOR 14****WZOR 15****WZOR 16****WZOR 17****WZOR 18****WZOR 19**

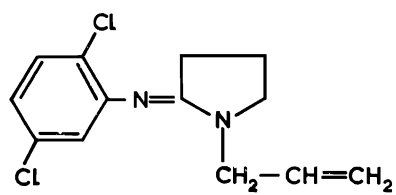
**WZOR 20****WZOR 21****WZOR 22****WZOR 23****WZOR 24****WZOR 25**

**WZÓR 26****WZÓR 27****WZÓR 28****WZÓR 29****WZÓR 30****WZÓR 31****WZÓR 32**

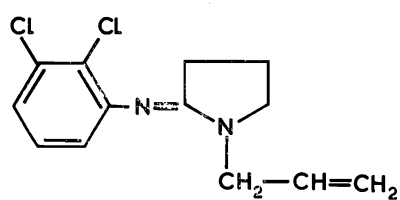
**WZÓR 33****WZÓR 34****WZÓR 35****WZÓR 36****WZÓR 37****WZÓR 38****WZÓR 39****WZÓR 40**

**WZOR 41****WZOR 42****WZOR 43****WZOR 44****WZOR 45****WZOR 47****WZOR 46****WZOR 48****WZOR 49****WZOR 50**

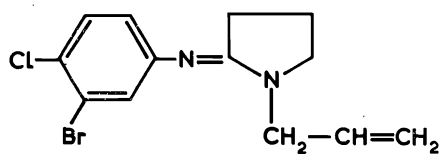
**WZÓR 51****WZÓR 52****WZÓR 53****WZÓR 54****WZÓR 55****WZÓR 56**



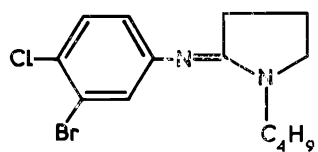
WZÓR 57



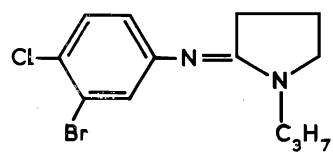
WZÓR 58



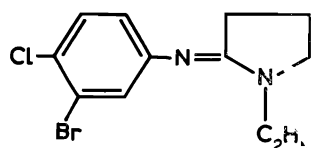
WZÓR 59



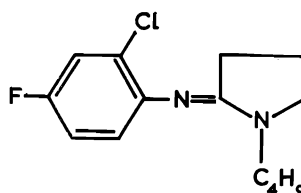
WZÓR 60



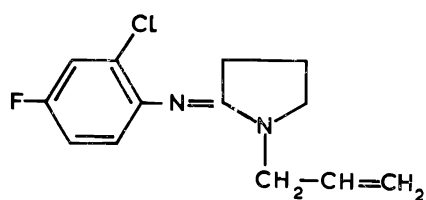
WZÓR 61



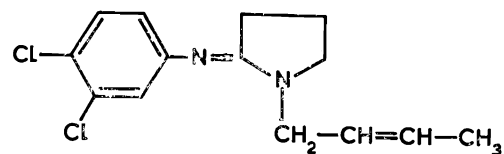
WZÓR 62



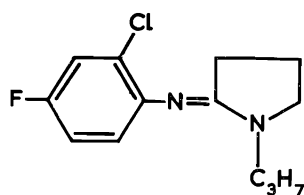
WZÓR 63



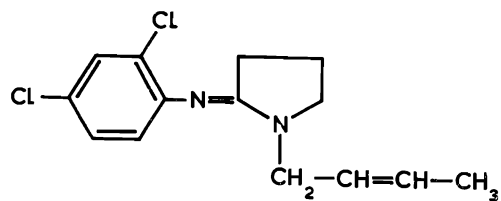
WZÓR 64



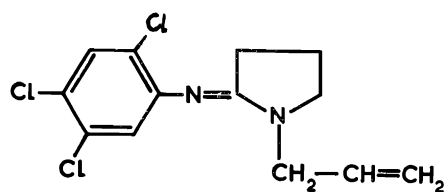
WZÓR 67



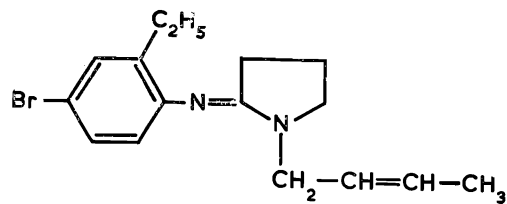
WZÓR 65



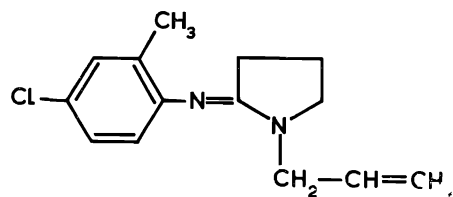
WZÓR 68



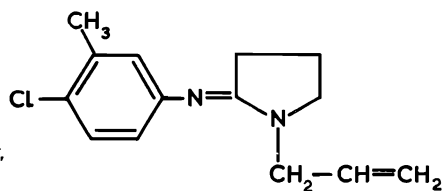
WZÓR 66



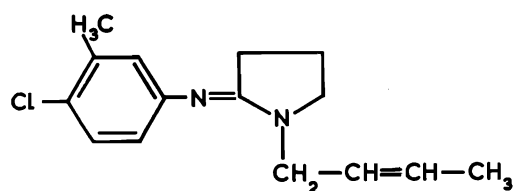
WZÓR 69



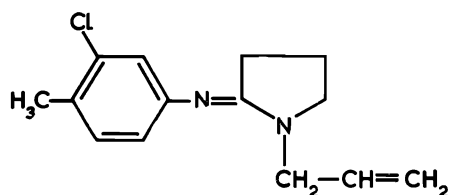
WZÓR 70



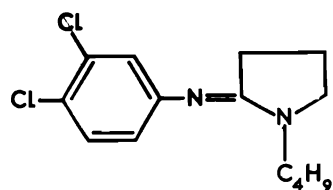
WZÓR 71



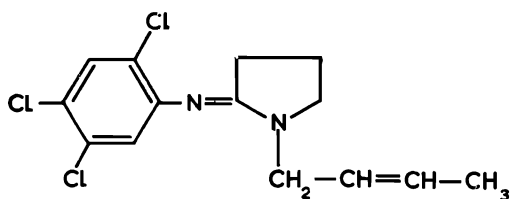
WZÓR 75



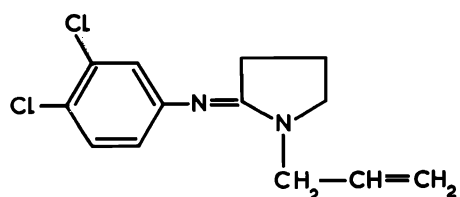
WZÓR 72



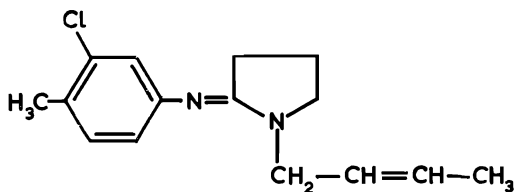
WZÓR 76



WZÓR 73



WZÓR 77



WZÓR 74

