

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 157 072

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11)	157 072	(44)	13.10.82	Int. Cl. ³	
(21)	AP A 01 N / 227 147 4	(22)	22.01.81	3(51)	A 01 N 47/36
(31)	114770	(32)	23.01.80	(33)	US

(71) siehe (73)

(72) Miesel, John L., US

(73) Eli Lilly and Company, Indianapolis, US

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

(54) Verfahren zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden Insekten

(57) Verfahren zur Herstellung von 2,6-Dihalogenbenzoylderivaten der Formel I, worin R und R¹ Chlor oder Fluor bedeuten und R² für Chlor, Brom oder Trifluormethyl steht durch Umsetzung eines entsprechend substituierten 2,6-Dihalogenbenzoylisocyanats mit einem 2-Aminopyridin oder eines 2,6-Dihalogenbenzamids mit einem 2-Pyridylisocyanat oder eines reaktionsfähigen Derivats einer 2,6-Dihalogenbenzamidocarbonsäure mit einem entsprechenden Aminopyridin oder eines Benzamids mit einem aktiven Derivat einer Pyridinylaminocarbonsäure, Verwendung dieser Derivate zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden Insekten, indem man warmblütigen Tieren eine solche Menge der Derivate verdauen läßt, daß ihre Fäkalien eine insektizid wirksame Menge enthalten. — Formel I —

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter neuer unsymmetrischer 2,6-Dihalogenbenzoylderivate und die Verwendung dieser Verbindungen zur Bekämpfung und Abtötung von im Mist oder Dung brütenden und aufwachsenden Insekten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

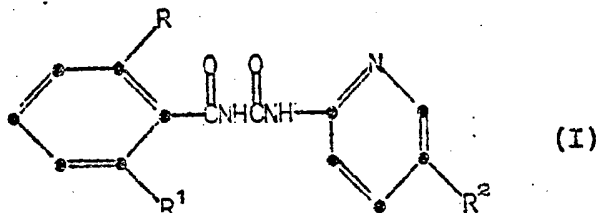
Aus Journal of Agricultural Food Chemistry 26, Nr. 1, 164 (1978) sind bereits insektizid wirksame 2,6-Dihalogenbenzoylderivate bekannt, die den vorliegenden Verbindungen ähnlich sind.

Aufgabe der Erfindung:

Es gibt bereits verschiedene insektizid wirksame Verbindungen unter Einschluß der oben erwähnten 2,6-Dihalogenbenzolyderivate, doch läßt die insektizide Wirksamkeit dieser Verbindungen in mancher Hinsicht noch zu wünschen übrig. Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung neuer Verbindungen, die sich bei ihrer Verwendung zur Bekämpfung von Insekten durch eine besondere Wirksamkeit auszeichnen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die obige Aufgabe wird erfindungsgemäß nun gelöst durch ein Verfahren zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden Insekten, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man warmblütigen Tieren eine solche Menge eines 2,6-Dihalogenbenzoxylderivats der allgemeinen Formel I



worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils Chlor oder Fluor bedeuten, R² für Chlor, Brom oder Trifluormethyl steht, mit der Maßgabe, daß R² Trifluormethyl bedeutet, falls R und R¹ jeweils Chlor sind, oder eines veterinärmedizinisch unbedenklichen Salzes hiervon verdauen läßt, daß die Fäkalien dieser Tiere eine insektizid wirksame Menge dieses 2,6-Dihalogenbenzoylderivats enthalten.

Der Einsatz von Insektiziden durch orale Verabreichung an Tiere zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden und brütenden Insekten ist ein ganz neues Konzept bei der Bekämpfung von Insekten.

Die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate sind gegenüber Insekten wirksam, die im Mist oder Dung brüten und aufwachsen, und zwar insbesondere gegenüber Insekten der Ordnung Diptera. Zu besonders wichtigen im Mist aufwachsenden Insekten, gegen die das vorliegende Verfahren mit besonderem Erfolg angewandt werden kann, gehören die Hausfliege (*Musca domestica*), die Stallfliege (*Stomoxys calcitrans*), die Hornfliege (*Haematobia irritans*) und die Gesichtsfliege (*Musca autumnalis*).

Die beim erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten 2,6-Dihalogenbenzoylderivate werden den zu behandelnden Tieren oral verabreicht und durchlaufen den Verdauungstrakt der Tiere praktisch unverändert. Diese Verbindungen werden daher mit den Fäkalien der Tiere ausgeschieden und entfalten darin ihre Wirksamkeit gegenüber den Larven der entsprechenden Insekten. Zu unter Anwendung des vorliegenden Verfahrens behandelbaren Tieren gehören vor allem Geflügel, wie Hühner, Enten, Truthähne oder Gänse, Wiederkäuer, wie Rinder, Schafe oder Ziegen, und monogastrische Nutztiere, wie Pferde oder Schweine. Die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate können gewünschtenfalls ferner auch fleischfressenden und raubtierartigen Tieren gegeben werden, beispielsweise Tieren aus der Familie der Katzen oder Hunde.

Das vorliegende Verfahren findet besondere Anwendung bei Geflügel, vor allem bei Hühnchen, sowie bei Wiederkäuern, vor allem bei Rindern.

Das Mittel, durch welches die beim vorliegenden Verfahren eingesetzten 2,6-Dihalogenbenzoylderivate den Tieren verabreicht werden, ist nicht kritisch. Am einfachsten und bequemsten vermischt man zu diesem Zweck das jeweilige 2,6-Dihalogenbenzoylderivat natürlich mit dem Tierfutter. Werden diese Verbindungen in Form eines Zusatzfutters verabreicht, dann können sie im Futter in Konzentrationen von etwa 1 bis 50 ppm (Gewicht) angewandt werden. Der bevorzugte Konzentrationsbereich beträgt etwa 1 bis 10 ppm (Gewicht).

Die Formulierung von Futterzusatz für Tierfutter ist bekannt. Gewöhnlich macht man zu diesem Zweck zuerst ein konzentriertes Vorgemisch als Rohmaterial für behandeltes Futter. Die Formulierung eines solchen Vorgemisches wird allein bestimmt von der Möglichkeit einer leichten Einmischbarkeit des Vorgemisches in das eigentliche Futter und von wirtschaftlichen Überlegungen. Das Vorgemisch kann etwa 2 bis 800 g insektiziden Wirkstoff pro kg enthalten, und zwar je nach der Möglichkeit zu einer leichten Anmischung eines Fertigfutters mit der gewünschten Wirkstoffkonzentration. Die Vorgemische können entweder flüssig oder fest sein.

Die erfindungsgemäßen verbesserten Futtervorgemische lassen sich zusammen mit irgendwelchen herkömmlichen physiologisch unbedenklichen Trägern formulieren. Zur Herstellung solcher Vorgemische geeignete flüssige Träger sind beispielsweise Glykole, wie Polyethylenglykole verschiedener Molekulargewichte oder Propylenglykol, inerte Öle unter Einschluß von Pflanzenölen und hochgereinigten Mineralölen, und physiologisch unbedenkliche Alkohole, wie Ethanol. Zu Trägern für feste Vorgemische gehören unter anderem Vermiculit, Diatomeenerde, physiologisch unbedenkliche Tone, wie Attapulgit oder Montmorillonit, und granulatartige oder pulverförmige Futterbestandteile, wie geschroteter Mais, Sojabohnenmehl, Luzerne-mehl, Reishülsen, Maiskolben, geschroteter Weizen, geschroteter Hafer und Abfallmaterialien aus der Getreideverarbeitung.

Tierfuttermittel mit einem Gehalt von etwa 1 bis 50 ppm (Gewicht) eines beim vorliegenden Verfahren verwendeten 2,6-Dihalogenbenzoylderivats sind selbstverständlich neue und wichtige Ausführungsformen der Erfindung. Solche Futtermittel haben vorzugsweise die Form von Futter auf Getreidebasis, das den Bedürfnissen von Geflügel, Säugetieren und/oder monogastrischen Tieren, wie Pferden und Schweinen, angepaßt ist. Die gewöhnlichen trockenen oder aufgeschlängten Tierfuttermittel auf Basis von Getreide, wie Weizen, Hafer,

Gerste oder Mais, können genauso mit den beim vorliegenden Verfahren eingesetzten 2,6-Dihalogenbenzoylderivaten behandelt werden, wie bei einer herkömmlichen Behandlung von Tierfutter mit Medikamenten und Parasitiziden.

Die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate können auch als Zusatz zum Trinkwasser der Tiere verabreicht werden, und in einem solchen Fall sollen sie in Konzentrationen von etwa 1 bis 30 ppm, vorzugsweise etwa 1 bis 15 ppm, angewandt werden.

Eine Verabreichung der vorliegenden Verbindungen mittels eine verzögerte Wirkstofffreisetzung ergebender Boli bietet sich insbesondere dann an, wenn Säugetiere, vor allem Rinder, behandelt werden sollen. Solche Boli werden genauso wie Tabletten hergestellt, mit der Ausnahme, daß man durch geeignete Mittel für eine verzögerte Auflösung des jeweiligen Wirkstoffs sorgt. Entsprechende Boli können so formuliert werden, daß sich über eine lange Zeitdauer, beispielsweise eine Zeitspanne von bis zu 100 Tagen oder darüber, eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe ergibt. Zur Herstellung von Boli mit langsamer Wirkstoffabgabe werden bereits die verschiedensten polymeren Substanzen verwendet, und insbesondere Copolymere aus Polymilchsäure und Polyglykolsäure eingesetzt. Der für eine langsame Wirkstoffabgabe sorgende jeweilige Bolus muß im Rumen des behandelten Wiederkäuers bleiben, und er darf daher nicht aus dem Verdauungstrakt ausgeschieden werden. Dies läßt sich am einfachsten erreichen, indem man solche Boli aus einem Material mit hoher Dichte herstellt, beispielsweise durch Einmischen von Metallteilchen in die jeweilige Zusammensetzung, oder indem man die Boli mit flügelartigen Teilen versieht, die sich im Rumen öffnen, und hierdurch den Bolus so groß machen, daß er nicht mehr durch die zum Omasum des Tiers führende Öffnung treten kann. Entsprechende Boli sollen für eine Wirkstofffreigabe von etwa 0,01 bis etwa 2 mg pro kg und Tag, und vorzugsweise eine Wirkstofffreigabe von etwa 0,01 bis 0,25 mg pro kg und Tag, sorgen.

Zu einer weiteren vorteilhaften Formulierung gehören sogenannte Mineralblöcke, durch die sich die vorliegenden Insektizide insbesondere an Wiederkäuer verabreichen lassen. Solche Blöcke werden gewöhnlich Wiederkäuern gegeben, die sich auf der Weide befinden. Bei diesen Blöcken handelt es sich normalerweise um hochkomprimierte Formen aus physiologisch wünschenswerten Salzen und Nährsubstanzen, die beispielsweise Phosphate, Carbonate, Halogenide, Calciumsalze, Spurenelemente, wie Zink, Cobalt oder Mangan, Vitamine, Steroide sowie Gleit- und Bindemittel zur Unterstützung der Verpressung enthalten.

Der Einsatz derartiger Mineralblöcke ist in der Tierhaltung natürlich ebenfalls bekannt. Der Zusatz der vorliegenden Insektizide ergibt jedoch neue Blöcke, die wichtige Ausführungsformen der Erfindung darstellen. Diese Insektizide sollen solchen Blöcken in Konzentrationen von etwa 0,01 bis 0,5 %, vorzugsweise von etwa 0,05 bis 0,25 %, zugesetzt werden.

Dem zu behandelnden Tier muß natürlich wenigstens eine insektizid wirksame Menge der jeweiligen Verbindung verabreicht werden. Am zweckmäßigsten dosiert man hierzu die jeweils zu verabreichende Menge in einer bestimmten Konzentration in das Medium ein, mit welchem der jeweilige Wirkstoff vereinigt wird. Hierzu geeignete insektizid wirksame Mengen oder Konzentrationen sind oben bereits angegeben.

Die Verabreichung irgendeiner Menge einer bestimmten beim erfindungsgemäßen Verfahren zu verwendenden Verbindung führt natürlich nicht zwangsläufig zur Abtötung aller Larven der gesamten im Mist brütenden Insekten. Die entsprechenden biologischen Methoden sind nämlich naturgemäß nicht unbedingt 100 % wirksam. Die orale Verabfolgung eines 2,6-Dihalogenbenzoylderivats der vorliegenden Art in einer insektizid wirksamen Menge ergibt jedoch eine beachtliche Erniedrigung der Anzahl der vorhandenen Insektenlarven, die im Mist der

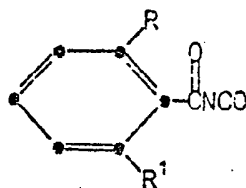
behandelten Tiere heranreifen. In gewissen Fällen kommt es natürlich auch zu einer vollständigen Bekämpfung der Larven, so daß sich keine erwachsenen Tiere entwickeln. Eine teilweise Bekämpfung der im Mist brütenden Insekten erfüllt bereits den jeweiligen Zweck einer ausreichenden Erniedrigung der Insektenpopulation, da nicht unbedingt alle Insekten für den Erfolg des vorliegenden Verfahrens getötet werden müssen.

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren mögliche Bekämpfung von im Mist brütenden Insekten ist eindeutig einfacher und wirksamer als eine Bekämpfung von Insekten durch herkömmliche Methoden unter Anwendung der jeweiligen Insektizide auf den Mist, nachdem dieser gesammelt und angehäuft worden ist.

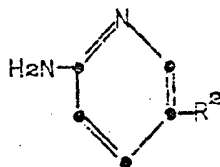
Das vorliegende Verfahren hat nämlich bereits den Vorteil, daß man hierbei den jeweiligen Mist nicht mit Insektiziden besprühen oder bestäuben muß. Noch wichtiger ist jedoch, daß das vorliegende Verfahren eine innige Vermischung der insektizid wirksamen Verbindungen durch die gesamte Masse des Mistes ergibt, so daß sichergestellt ist, daß alle im Mist befindlichen Larven auch mit dem Wirkstoff in Verbindung kommen.

Diejenigen 2,6-Dihalogenbenzoylderivate der allgemeinen Formel I, worin R und R¹ verschieden sind, stellen neue Verbindungen dar.

Die 2,6-Dihalogenbenzoylderivate der allgemeinen Formel I werden vorzugsweise hergestellt durch Umsetzen eines 2,6-Dihalogenbenzoylisocyanats der allgemeinen Formel



mit einem 2-Aminopyridin der allgemeinen Formel



Die obige Umsetzung wird vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise einem Keton, wie Methylethylketon, Methylisobutylketon oder Aceton, einem halogenhaltigen Lösungsmittel, wie Dichlorethan, Dichlormethan, Chlorbenzol oder 1,1,2-Trichlorethan, einem Ester, wie Ethylacetat, Butylacetat oder Methylpropionat, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, einem Nitril, wie Acetonitril, einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, wie Pentan, Hexan oder Octan, oder einem Ether, wie Diethylether, Diisopropylether oder Tetrahydrofuran. Die Reaktion soll bei mäßigen Temperaturen durchgeführt werden, vorzugsweise zwischen etwa 0°C und 50°C.

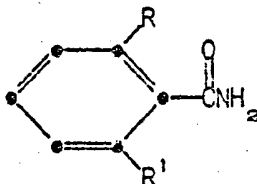
Die Säureadditionssalze der vorliegenden Verbindungen lassen sich in üblicher Weise durch Umsetzen der jeweiligen Verbindung mit der gewünschten Säure in einem wässrigen oder einem wässrigen-organischen Medium herstellen. Zu diesem Zweck werden Säuren mit einem niedrigen pKa-Wert von 3 oder darunter bevorzugt. Zur Bildung von Säureadditionssalzen geeignete Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Iodwasserstoffsäure oder Toluolsulfonsäure.

Die als Ausgangsmaterialien benötigten 2,6-Dihalogenbenzoyl-isocyanate lassen sich ohne weiteres aus den entsprechenden 2,6-Dihalogenbenzamidin, die im Handel erhältlich sind, nach den in J. Org. Chem. 27, 3742 (1962) und J. Agric. Food Chem. 21, 348 und 993 (1973) beschriebenen Verfahren herstellen.

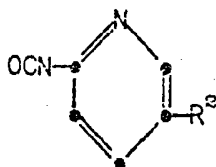
Zu diesem Zweck setzt man das jeweilige Benzamid mit Oxalylchlorid um. Eine verbesserte Methode zur Durchführung dieser Reaktion besteht in einer Umsetzung des jeweiligen Benzamids mit Oxalylchlorid in Toluol bei etwa 55°C unter sorgfältigem Ausschluß von Wasser und einem anschließenden Erhitzen des Reaktionsgemisches auf Rückflußtemperatur, nachdem man es etwa 18 Stunden auf der niedrigeren Temperatur gehalten hat. Nach etwa 2-stündigem Erhitzen auf Rückflußtemperatur legt man an das Reaktionsgemisch Vakuum an und isoliert das Produkt durch Destillation.

Die als Ausgangsmaterialien benötigten 5-Brom- und 5-Chlor-2-aminopyridine sind im Handel erhältlich. Das 5-Trifluor-methyl-2-aminopyridin kann nach dem in US-PS 3 681 369 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate lassen sich ferner auch herstellen, indem man ein 2,6-Dihalogenbenzamid der allgemeinen Formel



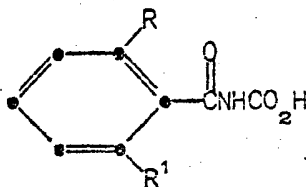
mit einem 2-Pyridylisocyanat der allgemeinen Formel



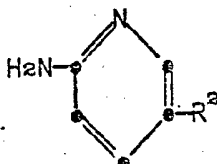
umsetzt.

Diese Umsetzung wird vorzugsweise bei etwa 50 bis 150°C in einem inerten organischen Lösungsmittel der oben bereits beschriebenen Art durchgeführt, wobei man hier jedoch zweckmäßigerweise die höhersiedenden Lösungsmittel verwendet.

Ferner können die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate auch hergestellt werden durch Umsetzen eines reaktionsfähigen Derivats einer 2,6-Dihalogenbenzamidocarbonsäure der allgemeinen Formel



mit einem Aminopyridin der allgemeinen Formel

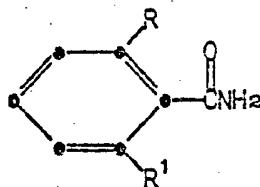


Die hierzu benötigte Säure kann in Form eines Säurechlorids, eines Säurebromids oder eines Esters eingesetzt werden. Beispiele für geeignete Ester sind die niederen Alkylester, wie Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Phenylester, und die stärker aktiven Ester, wie sie beispielsweise mit folgenden Verbindungen gebildet werden: Dicyclohexylcarbodiimid, Isobutylchlorformiat, 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Methylchlorformiat, Ethylchlorformiat, Hydroxypentachlorbenzol, N,N-Diisopropylcarbodiimid oder N-Cyclohexyl-N'-(2-morpholinoethyl)carbodiimid.

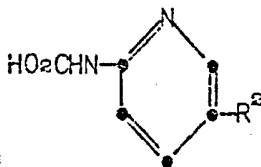
Hat die verwendete Säure die Form eines Säurehalogenids, dann soll das Reaktionsgemisch zur Verbesserung der Wirksamkeit der Reaktion zweckmäßigerweise einen Halogenwasserstoffakzeptor enthalten. Als solche Halogenwasserstoffakzeptoren lassen sich einfache Basen verwenden, wie tertiäre Amine oder Alkalimetallhydroxide, Alkalimetallcarbonate und Alkalimetallbicarbonate.

Umsetzungen von Benzamidosäurederivaten mit Aminopyridinen werden im allgemeinen in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa -20°C bis 100°C durchgeführt, wobei Temperaturen von etwa 0°C bis zur Umgebungstemperatur bevorzugt sind. Als Lösungsmittel lassen sich irgendwelche inerten organischen Lösungsmittel unter Einschluß der oben erwähnten Halogenkohlenwasserstoffe, Ketone oder Ether verwenden.

Ferner können die vorliegenden 2,6-Dihalogenbenzoylderivate auch durch Umsetzen eines Benzamids der allgemeinen Formel



mit einem aktiven Derivat einer Pyridinylaminocarbonsäure der allgemeinen Formel



wobei es sich um die oben angegebenen aktiven Derivate handelt, hergestellt werden.

Diese Reaktion wird am besten bei etwa 50 bis 150°C in inerten organischen Lösungsmitteln der oben beschriebenen Art durchgeführt.

Bei allen oben beschriebenen Synthesen werden die jeweiligen Reaktanten in äquimolaren Mengen verbraucht, so daß die Anwendung eines Überschusses eines der Reaktanten nicht notwendig ist. Gewünschtenfalls kann jedoch mit einem Überschuß eines verhältnismäßig wohlfeilen Reaktanten gearbeitet werden, um so sicherzustellen, daß der teurere Reaktant vollständig verbraucht wird.

Ausführungsbeispiele:

B e i s p i e l 1

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man löst 0,7 g 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin in 20 ml Acetonitril und versetzt die Lösung unter Stickstoff bei Umgebungstemperatur mit 0,85 g 2,6-Difluorbenzoylisocyanat. Es entsteht sofort ein Niederschlag. Das Gemisch wird 3 Stunden gerührt und dann filtriert. Die erhaltenen Feststoffe werden mit Acetonitril gewaschen und unter Vakuum getrocknet, wodurch man zu 1,0 g des obigen Produkts gelangt, das bei 215 bis 220°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 48,71, H 2,34, N 12,17

gefunden: C 48,90, H 2,39, N 12,37

B e i s p i e l 2

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man löst 0,4 g 5-Brom-2-aminopyridin in 20 ml Acetonitril und setzt diese Lösung dann wie in Beispiel 1 beschrieben mit 0,5 g 2-Chlor-6-fluorbenzoylisocyanat um. Auf diese Weise gelangt man zu 0,5 g des gewünschten Produkts, das bei 207 bis 213°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 41,91, H 2,16, N 11,28

gefunden: C 41,76, H 1,90, N 11,12

B e i s p i e l 3

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Man löst 0,4 g 5-Chlor-2-aminopyridin in 20 ml Acetonitril und setzt die Lösung nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren mit 0,7 g 2-Chlor-6-fluorbenzoylisocyanat um. Auf diese Weise erhält man 0,65 g des obigen Produkts, das bei 210 bis 215°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 47,59, H 2,46, N 12,81

gefunden: C 47,34, H 2,59, N 12,66

B e i s p i e l 4

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren setzt man eine bestimmte Menge 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin mit 2-Chlor-6-fluorbenzoylisocyanat um. Das Reaktionsgemisch wird unter Vakuum eingedampft und das erhaltene Produkt umkristallisiert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt.

B e i s p i e l 5

1-(2,6-Dichlorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man vermischt 1,1 g 2,6-Dichlorbenzoylisocyanat und 0,8 g 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin in 50 ml

Ethylacetat bei Umgebungstemperatur und rührt das Ganze 18 Stunden. Sodann wird das Lösungsmittel verdampft und das erhaltene Produkt aus Ethanol umkristallisiert, wodurch man zu 0,2 g der Titelverbindung gelangt, die bei 228 bis 230°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 44,47, H 2,13, N 11,11

gefunden: C 44,42, H 2,19, N 11,18

B e i s p i e l 6

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man setzt 2 g 5-Brom-2-aminopyridin mit 2,5 g 2,6-Difluorbenzoylisocyanat unter Stickstoff in 50 ml Ethylacetat um. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage gerührt und dann filtriert. Die erhaltenenen Feststoffe werden mit Dichlormethan, Ethylacetat und Diethylether gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Auf diese Weise gelangt man zur Titelverbindung, die bei 232 bis 235°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 43,84, H 2,26, N 11,80

gefunden: C 43,55, H 2,24, N 11,52

B e i s p i e l 7

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren setzt man 0,5 g 5-Chlor-2-aminopyridin mit 0,6 g 2,6-Difluorbenzoylisocyanat um. Auf diese Weise erhält man 0,8 g der Titelverbindung, die bei 226 bis 229°C schmilzt.

Elementaranalyse:

berechnet: C 50,10, H 2,59, N 13,48

gefunden: C 49,88, H 2,51, N 13,21

B e i s p i e l 8

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man setzt eine bestimmte Menge 5-Trifluormethyl-2-pyridinylisocyanat mit einer bestimmten Menge 2,6-Difluorbenzamid in einem inerten organischen Lösungsmittel um, dampft das Reaktionsgemisch unter Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand entsprechend um, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 9

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man löst eine bestimmte Menge 5-Brom-2-pyridinylisocyanat in einem inerten organischen Lösungsmittel und setzt diese Lösung dann nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren mit 2-Chlor-6-fluorbenzamid um. Durch anschließende Isolierung in der beschriebenen Weise gelangt man zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch ist.

B e i s p i e l 10

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Nach dem in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren setzt man eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamid mit 5-Chlor-2-pyridinylisocyanat um, isoliert und reinigt das erhaltene Produkt nach dem darin beschriebenen Verfahren und gelangt so zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 3 identisch ist.

B e i s p i e l 11

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Nach dem im Beispiel 8 beschriebenen Verfahren setzt man eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamid mit 5-Trifluormethyl-2-pyridinylisocyanat um, isoliert und reinigt das erhaltene Produkt nach dem darin beschriebenen Verfahren und gelangt so zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 4 identisch ist.

B e i s p i e l 12

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man setzt eine bestimmte Menge 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin mit 2,6-Difluorbenzamidocarbonsäurechlorid in einem inerten organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors um. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und neutralisiert, worauf man die organische Schicht zur Trockne eindampft. Die auf diese Weise erhaltene Titelverbindung ist mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch.

B e i s p i e l 13

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man löst eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäurechlorid in einem organischen Lösungsmittel und versetzt die Lösung mit einem Halogenwasserstoffakzeptor und einer bestimmten Menge an 5-Brom-2-aminopyridin. Das Reaktionsgemisch wird eine gewisse Zeitdauer gerührt, worauf man es mit Wasser wäscht und das Produkt nach dem in Beispiel 12 beschriebenen Verfahren isoliert. Die auf diese Weise

erhaltene Titelverbindung ist mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch.

B e i s p i e l 14

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Nach dem in Beispiel 12 beschriebenen Verfahren setzt man eine bestimmte Menge an 5-Chlor-2-aminopyridin mit 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäurechlorid in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors um. Das Produkt wird wie in Beispiel 12 beschrieben isoliert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 3 identisch ist.

B e i s p i e l 15

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man setzt eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäurechlorid mit 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin in einem organischen Lösungsmittel in Gegenwart eines Halogenwasserstoffakzeptors nach dem in obigen Beispielen beschriebenen Verfahren um. Das Produkt wird wie im Beispiel 12 beschrieben isoliert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 4 identisch ist.

B e i s p i e l 16

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man versetzt eine Lösung aus einer bestimmten Menge an 2,6-Difluorbenzamid in einem inerten organischen Lösungsmittel mit einer bestimmten Menge an 5-Trifluormethyl-2-

pyridinylaminocarbonsäurephenylester und rührt das Reaktionsgemisch bei erhöhter Temperatur. Nach der erforderlichen Umsetzungszeit wird das Gemisch unter Vakuum eingedampft und das Produkt umkristallisiert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 17

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man löst eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamid in einem organischen Lösungsmittel und versetzt die erhaltene Lösung mit 5-Brom-2-pyridinylaminocarbonsäurephenylester. Das Reaktionsgemisch wird eine bestimmte Zeitdauer erhitzt und dann unter Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird umkristallisiert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch ist.

B e i s p i e l 18

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Nach dem im Beispiel 16 beschriebenen Verfahren setzt man eine bestimmte Menge an 5-Chlor-2-pyridinylaminocarbonsäurephenylester mit 2-Chlor-6-fluorbenzamid um. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der dabei erhaltene Rückstand umkristallisiert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 3 identisch ist.

B e i s p i e l 19

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man setzt eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamid mit 5-Trifluormethyl-2-pyridinylaminocarbonsäurephenylester in einem inerten organischen Lösungsmittel bei erhöhter Temperatur um, wodurch man nach Eindampfen des Reaktionsgemisches

und Umkristallisieren des Rückstands zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 4 identisch ist.

B e i s p i e l 20

1-(2,6-Difluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man löst eine bestimmte Menge an 5-Trifluormethyl-2-amino-pyridin in einem inerten organischen Lösungsmittel und versetzt die erhaltene Lösung mit einer bestimmten Menge an 2,6-Difluorbenzamidocarbonsäure-4-nitrophenylester. Das Reaktionsgemisch wird eine gewisse Zeitdauer bei erhöhter Temperatur gerührt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter Vakuum zur Trockne eingedampft und der erhaltene Rückstand umkristallisiert, wodurch man zur Titelverbindung gelangt, die mit dem Produkt von Beispiel 1 identisch ist.

B e i s p i e l 21

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-brom-2-pyridinyl)harnstoff

Man versetzt eine Lösung von 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäure-4-nitrophenylester in einem inerten organischen Lösungsmittel mit 5-Brom-2-aminopyridin. Das Reaktionsgemisch wird eine gewisse Zeitdauer bei erhöhter Temperatur gerührt und dann unter Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach Umkristallisieren des dabei erhaltenen Rückstands gelangt man zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch ist.

B e i s p i e l 22

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-chlor-2-pyridinyl)harnstoff

Man setzt eine bestimmte Menge an 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäure-4-nitrophenylester mit einer bestimmten Menge an

5-Chlor-2-aminopyridin in einem inerten organischen Lösungsmittel um. Das Reaktionsgemisch wird eine bestimmte Zeitdauer bei erhöhter Temperatur gerührt und dann unter Vakuum eingedampft. Durch Umkristallisieren des dabei erhaltenen Rückstands gelangt man zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 3 identisch ist.

B e i s p i e l 23

1-(2-Chlor-6-fluorbenzoyl)-3-(5-trifluormethyl-2-pyridinyl)-harnstoff

Man löst 2-Chlor-6-fluorbenzamidocarbonsäure-4-nitrophenylester und 5-Trifluormethyl-2-aminopyridin in einem inerten organischen Lösungsmittel. Dann wird die Reaktionstemperatur angehoben und das Gemisch eine gewisse Zeitdauer gerührt. Durch nachfolgendes Eindampfen des Reaktionsgemisches unter Vakuum und Umkristallisieren des dabei erhaltenen Rückstands gelangt man zur Titelverbindung, die mit dem Produkt von Beispiel 4 identisch ist.

Die Eignung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden Insekten wird anhand folgender Untersuchungen ermittelt. Für diese Untersuchungen verwendet man Hühnchen mit einem mittleren Gewicht von 1,6 bis 1,8 kg. Es werden jeweils zwei Hühnchen in einen Drahtkäfig gegeben, wobei jeder derartige Käfig eine Behandlungsgruppe bildet. Jeder Käfig ist mit einem automatischen Wasserspender und einem Futterbehälter versehen, so daß die Hühnchen ständig Wasser und Futter haben können.

Ein entsprechendes Hühnerfutter wird mit den aus der folgenden Tabelle hervorgehenden verschiedenen Wirkstoffkonzentrationen versetzt. Die Hühnchen werden 6 Wochen mit dem hierdurch erhaltenen behandelten Futter gefüttert, worauf man ihnen weitere 6 Wochen unbehandeltes Futter gibt.

Einmal wöchentlich entnimmt man aus jedem Käfig eine etwa 0,5 kg wiegende Probe an Hühnermist. Zur Bestimmung der larviziden Wirkung befeuchtet man jede Probe mit Wasser und setzt in jede Probe 100 Hausfliegeneier ein. Die in 1 Liter fassenden Kunststoffbehältern befindlichen Proben werden mit Mousselin überdeckt und bei Raumtemperatur stehengelassen, bis sie untersucht werden. Zur Ermittlung der Wirksamkeit der Behandlung zählt man die in den Proben vorhandenen lebenden Puppen aus und ermittelt die prozentuale Bekämpfung der Puppen durch Vergleich der Anzahl dieser lebenden Puppen mit den entsprechenden Puppen der als Kontrolle dienenden unbehandelten Proben.

Bei diesen ersten Untersuchungen verabreicht man die jeweils angegebene Wirkstoffmenge jeweils den Tieren von zwei Käfigen. Die prozentuale Bekämpfung wird anhand einer Anzahl an Proben bestimmt, die man zu verschiedenen Zeiten während des Versuchs erhält, wie dies aus der folgenden Tabelle hervorgeht. Hierbei ist zu beachten, daß die Verabreichung von behandeltem Futter nach 6-wöchiger Versuchsdauer aufhört, und daß den Tieren dann unbehandeltes Futter gegeben wird.

Tabelle

Prozentuale Bekämpfung während der Behandlungswoche

Beispiel	Konzentration		†	1	2	3	4	5	*	7	8
	ppm	0									
7	3 8	1 1		35	66	40	98	94	80	15	15
7	7 5	0		100	100	99	97	99	100	12	10
7	15	6 9		100	100	100	100	100	99	28	19
7	30	0 5		100	100	100	100	100	93	51	13
Blindversuch	0	0		0	0	0	0	0	0	0	0

† Beginn der Behandlungszeit

* Ende der Behandlungszeit

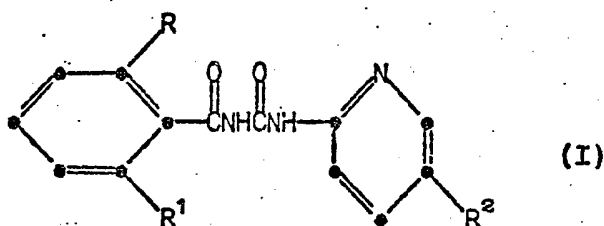
Die obigen Versuchswerte zeigen, daß sich durch das erfindungsgemäße Verfahren nicht nur im Mist brütende Insekten unterdrücken lassen, sondern daß diese Wirkung auch noch wenigstens eine Woche nach Beendigung der Wirkstoffgabe anhält.

Die bei obigen Versuchen verwendeten Hühnchen zeigen eine normale Gewichtszunahme und keinerlei Krankheitsanzeichen infolge der Verabreichung des jeweiligen Wirkstoffes.

Zur Durchführung weiterer Untersuchungen wird das oben beschriebene Verfahren wiederholt, wobei man die Versuchsergebnisse jedoch nur einmal ermittelt, nämlich 7 Tage nach Beginn der Wirkstoffverabreichung. Es wird die in Beispiel 1 beschriebene Verbindung verwendet und in Mengen von 3,8, 7,5, 15 und 30 ppm (Gewicht) im Futter angewandt. Alle damit vorgenommenen Behandlungen verlaufen unter 100 %iger Wirksamkeit. Auf dem Mist der Versuchstiere eingesetzte Eier von Hausfliegen können sich überhaupt nicht zur Reife entwickeln.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Bekämpfung von im Mist aufwachsenden Insekten, dadurch gekennzeichnet, daß man warmblütigen Tieren eine solche Menge eines 2,6-Dihalogenbenzoylderivats der allgemeinen Formel I



worin R und R¹ gleich oder verschieden sind und jeweils Chlor oder Fluor bedeuten, R² für Chlor, Brom oder Trifluormethyl steht, mit der Maßgabe, daß R² Trifluormethyl bedeutet, falls R und R¹ jeweils Chlor sind, oder eines veterinärmedizinisch unbedenklichen Salzes hiervon verdauen läßt, daß die Fäkalien dieser Tiere eine insektizid wirksame Menge dieses 2,6-Dihalogenbenzoylderivats enthalten.