



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195695
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 07 75
(21) (PV 4769-75)

(51) Int. Cl.³
A 01 N 37/22
C 07 C 87/58

(40) Zveřejněno 31 05 79

(45) Vydáno 15 03 83

(72)
Autor vynálezu

O'DOHERTY GEORGE OLIVER PLUNKETT, GREENFIELD
(Sp. st. a.)

(73)
Majitel patentů

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob přípravy substituovaných N-(2,2-difluoralkanoyl)-o-fenylendiaminů

1

Vynález se týká způsobu přípravy nových na kruhu substituovaných N-(2,2-difluoralkanoyl)-o-fenylendiaminů. Tyto sloučeniny jsou použitelné jako parazitocidní sloučeniny a anthelmintická činidla.

Kontrola živočišných parazitů je jedním z nejstarších a nejdůležitějších problémů živočišné výroby. Mnoho typů parazitů ovlivňuje veškeré druhy živočichů. Převážná část živočichů je ovlivněna volně létajícími parazity, jako jsou mouchy, lezoucími ektoparazity, jako jsou vši a mšice, zavrtávajícími se parazity, jako jsou larvy a červi much, a mikroskopickými endoparazity, jako jsou kokcidie, jakož i většími endoparazity, jako jsou červi. Tak kontrola parazitů i u jednoho jednoho hostitele je komplexním problémem s mnoha vedlejšími problémy.

Parasiti ze skupiny hmyzu a roztočů, kteří požívají živé tkáně hostitelských živočichů, jsou škodlivé. Tato skupina zahrnuje parazity všech ekonomických živočichů včetně přezvýkavců a savců s jedním žaludkem a drůbeže a společenských živočichů, jako jsou psi.

V poslední době bylo zkoušeno mnoho metod pro kontrolu těchto parazitů. Červi mouchy *Cochlimyia hominivorax* byli prakticky na Floridě vyhlazeni vypuštěním velkého počtu sterilních samic těchto much.

2

Metoda je samozřejmě aplikovatelná pouze ve snadno izolovatelné oblasti. Volně létající hmyz se obvykle kontroluje běžnými metodami, jako jsou volně ve vzduchu dispergované a kontaktní insekticidy a lapáky na mouchy. Lezoucí paraziti obývající kůži se obvykle kontrolují ponořením, namáčením nebo postřikáním živočichů příslušnými parazitocidními činidly.

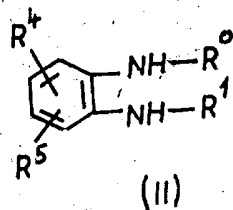
Určitý pokrok byl proveden v systemické kontrole některých parazitů, zejména těch, kteří žijí v hostitelském živočichu nebo jím migrují. Systemická kontrola živočišných parazitů byla provedena absorpcí parazitocidní látky v krevním oběhu nebo v jiné tkáni hostitelského živočicha. Parasiti žeroucí nebo kteří přijdou do styku s tkání obsahující parazitocidní látku jsou zahubeni buď tak, že pozřeli parazitocidní látku, nebo že s ní přišli do styku. O některých fosfátových, fosforamidátových a fosforthoátových insekticidech a akaricidech bylo nalezeno, že jsou dostatečně netoxické a mohou se použít systemicky u živočichů.

Rumanowski, U. S. patent 3 557 211, uvádí N,N-bis(acetyl)-o-fenylendiaminy, které jsou použitelné pro kontrolu rostlin, hmyzu a plísní.

Jedním rysem vynálezu je způsob přípravy

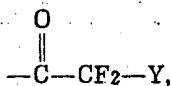
sloučenin, které jsou účinnými systemickými parasitcidy.

Vynález se týká způsobu přípravy nových na kruhu substituovaných N-(2,2-difluoralkanoyl)-o-fenylendiaminů vzorce II,



kde

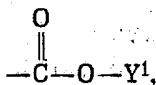
R⁰ je 2,2-difluoralkanoyl zbytek vzorce



kde

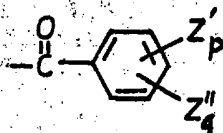
Y je atom vodíku, atom chloru, fluoru, difluormethyl nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku;

R¹ je atom vodíku, zbytek vzorce



kde

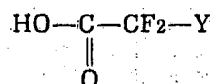
Y¹ je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoyl, naftoyl nebo substituovaný benzoyl vzorce



kde každý ze substituentů Z' je na sobě nezávislé atom halogenu nebo nitroskupina, Z'' je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyl s 1 až 4 atomy uhlíku, p je 0,1 nebo 2, q je 0 nebo 1 a součet p a q je 1 až 3, R⁴ je nitroskupina,

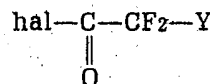
R⁵ je trifluormethyl, a R⁴ a R⁵ jsou ve vzájemné poloze meta, přičemž jestliže R¹ je atom vodíku, orto-poloza na kruhu vzhledem ke skupině -NH-R¹ obsahuje jeden ze zbytků uvedených pro R⁴ nebo R⁵.

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují zavedením charakteristické 2,2-difluoralkanoylskupiny do příslušného odpovídajícího diaminu výchozího materiálu. Zavedení této skupiny se může provádět kteroukoli z dostupných acylačních reakcí, používající kterékoli z různých typů acylačních činidel obecného vzorce IV,



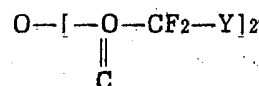
(IV)

kde Y má význam uvedený výše, nebo 2,2-difluoralkanoylhalogenidů obecného vzorce V



(V)

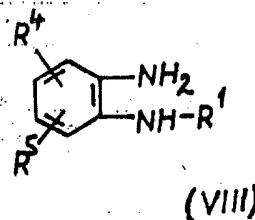
nebo anhydridů 2,2-difluoralkanové kyseliny obecného vzorce VI,



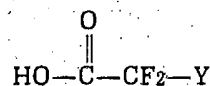
(VI)

kde Y má význam uvedený výše. Diaminové výchozí materiály, se kterými se acylační reakce provádějí, jsou různé.

Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I se vyznačuje tím, že se acyluje sloučenina obecného vzorce VIII,



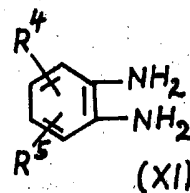
kde různé symboly mají význam uvedený výše, acylačním činidlem obecného vzorce IV,



(IV)

kde Y má význam uvedený výše, nebo halo-genidem nebo anhydridem sloučeniny obecného vzorce IV.

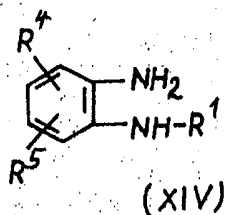
V případě sloučenin obecného vzorce I, kde R¹ je atom vodíku, je výchozím diaminem sloučenina obecného vzorce XI



a zavede se jedna acylskupina (a zanechává se R¹ rovné atomu vodíku).

Jestliže, na druhou stranu, R¹ je jakýkoli

jiný zbytek než atom vodíku, je příslušným výchozím materiálem sloučenina nesoucí požadovaný zbytek R^1 vzorce XIV,

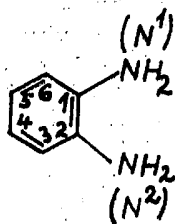


kde symboly mají význam uvedený výše a charakteristická R^0 skupina se obdobně zavádí acylací.

Zatímco syntetické postupy popsané výše jsou běžné a výhodné, mohou se použít i jiné způsoby. Tak například v případě, že R^1 je acylskupina, R^1 skupina se s výhodou zavádí v některých případech až po zavedení R^0 . Avšak vzhledem k aktivačnímu účinku α -fluoratomů na acylaci je obecně výhodné, aby skupiny jiné než 2,2-difluoralkanoyl-skupiny byly již přítomny v době, kdy se tato skupina zavádí.

Příprava amidů acylací odpovídajících aminů různými acylačními činidly je známou syntetickou metodou. Tyto přípravky se provádějí běžně známými způsoby používanými pro tyto účely. Tak jestliže acylačním činidlem je anhydrid, reakce se s výhodou provádí při teplotě místnosti, jako rozpouštědlo se může použít přebytek anhydridu, s výjimkou případů amidů, kde R^1 je atom vodíku. Jestliže se používá acylhalogenid jako acylační činidlo, provádí se reakce nutně v přítomnosti akceptoru halogenovodíku a s výhodou v přítomnosti inertního rozpouštědla a reakční směs se s výhodou chladí na teploty 0 až 10 °C. V případě kteréhokoli acylačního činidla se produkt oddělí běžnými způsoby a může se popřípadě čistit známými způsoby.

Pro jednoduchost se výchozí materiály a produkty pojmenovávají, kde je to možné, jako o-fenylendiaminy. V souhlase s běžnou nomenklaturní praxí je identifikace různých poloh substituentů následující:



kde buď atom dusíku obsahuje alkanoyl nebo jiný (R^0 , R^1) substituent, čísla polohy v kruhu jsou identifikována jako prvočísla

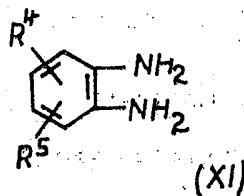
pro rozlišení od poloh na R^0 nebo R^1 substituentech.

V předcházejí definici sloučenin vzorce I a vůbec v tomto popisu a definici předmětu vynálezu každý výraz „hal“ a „halogen“, pokud není zpřesněn, ale použit buď samostatně, nebo ve spojení jako výraz „halogenovaný alkanoyl“, označuje pouze atomy bromu, chloru, fluoru nebo jodu.

Základním a rozlišitelným strukturním rysem sloučenin vzorce I je 2,2-difluoralkanoylový zbytek (R^0), příklady těchto zbytků jsou následující: difluoracetyl, trifluoracetyl, difluorchloracetyl, pentafluorpropionyl, heptafluorbutyryl, nonafluorvaleryl, 2,2,3,3-tetrafluorpropionyl, undekafluorhexanoyl, tridekafluorheptanoyl, pentadekafluoroktanoyl.

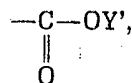
Výhodné R^0 skupiny jsou trifluoracetyl, difluoracetyl, difluorchloracetyl, 2,2,3,3-tetrafluorpropionyl.

Výchozí materiály používané při postupu podle vynálezu se připravují známými postupy a některé z nich jsou obchodně dostupné. Výchozí materiály obecného vzorce XI,

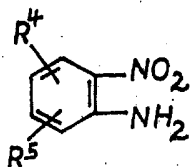


kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, se připravují vícestupňovými syntesami, které jsou nutné pro zavedení požadovaných skupin. Nejvýhodněji se jedna nebo obě NH_2 skupiny zavádějí převedením halogenskupiny. Také aminoskupina nebo aminoskupiny se mohou zavádět nitrací a následující redukcí. Různé syntetické stupně se obecně a nejvýhodněji provádějí s výchozími materiály, které již obsahují skupiny R^4 a R^5 . Avšak někdy je výhodné, že se tyto substituenty, například nitroskupina nebo halogenskupina, zavádějí současně se syntetickými stupni vedoucími k zavedení aminoskupin.

Sloučeniny vzorce I, kde R^1 je zbytek jiný než atom vodíku, se obecně připravují z výchozích materiálů obsahujících již zbytek R^1 . Výchozí materiály se připravují z odpovídajících diaminových výchozích materiálů popsaných výše reakcí s příslušným acylhalogenidem nebo v případě, kdy R^1 je skupina



s příslušným nižší alkyl- nebo fenyhalogenformiátem. Alternativně se však tyto materiály mohou připravit z o-nitroanilinů obecného vzorce



kde R⁴ a R⁵ mají výše uvedený význam, acylací a následující redukcí, přičemž obě reakce se provádějí dobře známými postupy.

Synthesa sloučenin obecného vzorce I je blíže objasněna v následujících příkladech.

Příklad 1

Jemně rozemletý 3-trifluormethyl-5-nitro-o-fenylendiamin (2,2 g), triethylamin (1,0 ml) a chloroform (10 ml) se smísí a míchá se za přidávání anhydridu trifluoroctové kyseliny (2 až 3 ml v 20 ml chloroformu). Přidávání se provádí postupně během 20 minut při teplotě místnosti. Vzniklá reakční směs se filtruje a produkt N¹-trifluoracetyl-3'-trifluormethyl-5'-nitro-o-fenylendiamin se překrystaluje z benzenu a má bod tání 201 až 202 °C.

Analýza pro C₉H₅F₆N₃O₃;

vypočteno C 34,08, H 1,58, N 13,24;

nalezeno C 34,24, H 1,60, N 13,24.

Příklad 2

3-nitro-5-trifluormethyl-o-fenylendiamin (5,0 g) se smísí s 15 ml pyridínu a směs se vychladí na 0 °C. Chlordifluoracetylchlorid (3 ml) se pak za míchání přidá během 20 minut. Po stání při 20 °C po dobu 1,5 hodiny se reakční směs smísí se 150 g ledu a 20 ml kyseliny chlorovodíkové a jako produkt se vysráží požadovaný N¹-chlordifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin. Produkt se odfiltruje, překrystalizuje z benzenu a vykazuje b. t. 186 až 188 °C.

Příklad 3

N²-benzoyl-6-nitro-4-trifluormethyl-o-fenylendiamin (3,2 g) a přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové se smísí a nechá stát přes noc. Přebytek anhydridu kyseliny trifluoroctové a odpovídající kyselina vzniklá jako vedlejší produkt se odpaří ve vakuu a získá se N¹-trifluoracetyl-N²-benzoyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, který po krystalizaci z benzenu má b. t. 193 až 195 stupňů Celsia.

Příklad 4

Ostatní sloučeniny podle vynálezu se připravují postupem podle předcházejících pří-

kladů za použití analogických výchozích materiálů. Tyto sloučeniny jsou následující:

N¹-trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 194 až 195 °C, připravený reakcí trifluoracetanhydridu s 3-nitro-5-trifluormethyl-o-fenylendiaminem;

N¹-trifluoracetyl-N²-naftoyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 200 až 204 stupňů Celsia, připravený reakcí trifluoracetanhydridu s N²-naftoyl-6-nitro-4-trifluormethyl-o-fenylendiaminem;

N¹-trifluoracetyl-N²-(p-n-butoxybenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin, b. t. 172 až 174 °C;

N¹-trifluoracetyl-N²-(p-nitrobenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin, b. t. 210 až 212 °C;

N¹-heptafluorbutyryl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 118 až 120 °C;

N¹-pentafluorpropionyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 161 až 163 °C;

N¹-trifluoracetyl-N²-methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin, b. t. 129 až 130 °C;

N¹-pentafluoroktanoyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 111 až 113 °C;

N¹-(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N²-methoxykarbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 129 až 130 °C;

N¹-(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 144 až 145 °C, připravený reakcí 2,2,3,3-tetrafluorpropionylbromidu s 3-nitro-5-trifluormethyl-o-fenylendiaminem;

N¹-trifluoracetyl-N²-(3,6-dichlor-2-methoxybenzoyl)-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin, b. t. 200 až 201 °C, připravený reakcí N²-(3,6-dichlor-2-methoxybenzoyl)-6'-nitro-4-trifluormethyl-o-fenylendiaminu s anhydridem trifluoroctové kyseliny.

Veškeré sloučeniny vzorce II se mohou upravit tak, že jsou použitelné jako herbicidy. Tyto sloučeniny se mohou použít tak, že se dosáhne širokého herbicidního účinku; tudíž v nejširším slova smyslu se vynález týká způsobu aplikace, který se vyznačuje tím, že se na rostlinné části, jako stvol, listy, květy, plody, kořeny nebo semena nebo podobné reprodukční jednotky rostlin, aplikuje růst inhibující množství jednoho z na kruhu substituovaných N-(2,2-difluoralkanoyl)-o-fenylendiaminů vzorce II. Avšak tyto sloučeniny se mohou také použít tak, že se využije selektivní herbicidní účinnost. Jak je

oiborníkům známo, směs více než jedné sloučeniny se může také použít pro dosažení herbicidního účinku. Jestliže se použije směs, může se snížit množství každé individuální sloučeniny tak, že směs vykazuje pouze požadovaný herbicidní účinek.

Pro herbicidní využitelnost sloučenin není rozhodující, zda je úplně hubena nežádoucí vegetace; je dostatečné, jestliže je nežádoucí vegetace pouze inhibována. Zejména co se týká selektivního účinku, inhibice nedosahující úplného zahubení je dostačující, zejména jestliže se kombinuje s přírodními podmínkami, jako je omezená vlhkost, která má na vegetaci selektivně inhibovanou vliv nepříznivější než na užitkové rostliny.

Sloučeniny vzorce II jsou vhodné k různým obměnám herbicidních aplikací.

Sloučeniny vzorce II vykazují nízkou toxicitu pro savce, relativně odpovídající benimidazolům. Kromě toho sloučeniny vzorce II mohou být dispergovány jako aerosolová směs, obsahující jed nebo více účinných látek podle vynálezu. Tato směs se připravuje podle běžných metod, kde aktivní látka se disperguje v rozpouštědle a vzniklá disperze se mísí s hnací látkou v kapalném stavu. Tyto obměny, co se týká použití určitého činidla a typu vegetace, která se má ošetřit, určují požadavky na rozpouštědlo a koncentraci účinné látky v něm. Příklady vhodných rozpouštědel jsou voda, aceton, isopropanol a 2-ethoxyethanol.

Vhodné výsledky se získají, jestliže se aktivní látky vzorce II nebo směs obsahující tyto aktivní látky smísí s jinými zemědělsky užívanými materiály, které se mají aplikovat na rostliny, rostlinné části a jejich okolí. Tyto materiály zahrnují hnojiva, fungicidy, insekticidy, jiné herbicidy a látky upravující půdu.

Různé sloučeniny vzorce II, které se mají použít jako aktivní herbicidní činidla, se vyhodnocují po aplikaci před vzejtím u různých druhů rostlin. Při tomto vyhodnocování se připraví půda obsahující jeden díl písku a jeden díl rozdrčené vrchní vrstvy půdy, dokonale se smísí v cementovém mixéru. 4,5 l půdy se umístí do pozinkované plechové mísy 25 x 35 cm a sklepe se pod okraj. Ve třech řadách se provedou 2,5 cm hluboké rýhy asi ve dvou pětínách mísy. Do těchto rýh se zasází po čtyřech zrnech kukuřice, pěti semenech bavlníku a pěti semenech sóji. Ve zbývajících čtyřech rýhách se do zbylé půdy zaseje přibližný počet každého z ná-

sledujících semen, každý druh do jedné řady, a to: bér 80 až 100 semen, mračník plstnatý 40 až 50 semen, merlík 150 až 250 semen a rosička krvavá 100 až 150 semen.

Další dostatečné množství se pak přidá tak, aby se dostatečně překryla plocha.

Tak se semena plevelů překryjí vrstvou asi 6 mm a semena užitkových rostlin vrstvou asi 3 cm.

Při stanovování účinku směsi jako herbicidního prostředku pro použití před vzejtím se plocha připraví výše uvedeným způsobem a v den zasetí nebo následující den se umístí v komoře opatřené točnou a odtahem vzduchu. Herbicidní směs typu buď emulze pro postřik, nebo smáčitelného prášku se aplikuje na plochu modifikovaným De Vilbiss atomizérem, připojeným na zdroj vzduchu. Dvanáct a půl mililitru směsi, která se má testovat, se pak aplikuje na každou plochu buď v den zasetí, nebo v den následující. Intensita poškození a pozorování typu poškození se provádí jedenáctý až dvánáctý den po ošetření. Poškození se hodnotí podle následující stupnice:

- 0 — žádné poškození,
- 1 — mírné poškození,
- 2 — střední poškození,
- 3 — značné poškození,
- 4 — uhynutí.

Tam, kde bylo provedeno více než jedno stanovení při uvedeném množství, byl vypočítáván pro hodnocení poškození průměr. Každá hodnocená sloučenina se upravuje pro postřik jedním z následujících postupů. V jednom testu se příslušná sloučenina smočí rozmícháním v třetí misce s jedním dílem monolaurátu polyoxyethylensorbitanu. Pět set dílů vody se pomalu přidá k vzniklé krémově zbarvené pastě a získá se vodná disperze se základní koncentrací 0,2 %. Disperze je vhodná pro aplikaci postřikem. V druhém postupu se sloučenina rozpustí v jednom dílu acetonu a acetonový roztok se zředí devatenácti díly vody obsahující 0,1 % monolaurátu polyoxyethylensorbitanu.

V následující tabulce I jsou uvedeny výsledky hodnocení, sloupec 1 uvádí jméno testované sloučeniny, sloupec 2 množství v kilogramech na hektar, ve kterém se sloučenina aplikuje na testovanou plochu, a zbylé sloupce udávají stupeň poškození určitých semen rostlin nebo sazenic rostlin podle hodnocení uvedeného výše.

T a b u l k a I

Stupeň poškození při ošetření před vzejtím.

Sloučenina	kg/ha	kukuřice	bavlna	sója	rosička krvavá	merlík	bér	mračník
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl- -o-fenylendiamin	8,8	0	0	2	4	4	3	3
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro- -5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	8,8 4,4 2,2 1,1	1 0 0 0	— 1 0 1	— 1 0 0	3 2 3 2	4 4 4 3	3 3 3 2	4 4 4 3
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-n-butoxybenzoyl)- -4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendi- amin	8,8	1	1	1	3	3	2	2
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'- -trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	8,8	2	2	2	3	4	3	2
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'- -trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	8,8	2	1	3	4	3	5	—
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(3,6-dichlor-2-metho- xybenzoyl)-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o- -fenylendiamin	8,8	1	—	—	1	3	1	2

Některé sloučeniny vzorce II byly hodnoceny po aplikaci po vzejtí u rostlin zahrnujících kukuřici a některé druhy plevelů. Vyhodnocování se provádí podle předcházejí-

cího testu s tou výjimkou, že testovaný roztok se aplikuje 9 až 12 dnů po přípravě a zasetí do půdy. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

Stupeň poškození při ošetření po vzejtí.

Sloučenina	kg/ha	kukuřice	rosička krvavá	měřík	bér	mračník
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl- o-fenylendiamin	8,8	1	4	4	4	4
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro-5'- trifluormethyl-o-fenylendiamin	8,8 4,4 2,2 1,1	2 3 3 1	4 4 4 4	4 4 4 4	4 4 4 4	4 4 3 4
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-n-butoxybenzoyl)-4'- trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	8,8	1	2	2	1	1
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'-tri- fluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	8,8	1	3	3	2	1
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'- trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	8,8 1,1	5 3	5 5	5 5	5 5	— —
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(3,6-dichlor-2-methoxy- benzoyl)-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylen- diamin	8,8	4	2	4	2	2
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N ² -methoxy- karbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylen- diamin	8,8 2,2	3 3	3 5	4 5	4 5	2 3

Sloučeniny vzorce II také vykazují insekticidní a arachnidicidní účinek. Tyto sloučeniny jsou použitelné pro kontrolu hmyzu a členovců třídy Arachnidae, přičemž je možný výběr množství tak, že se zabrání fyto-toxicitě a sloučeniny se mohou použít pro kontrolu těch hmyzů a členovců třídy Arachnidae, které se vyskytují na kořenech nebo vzdušných částech rostlin. Tyto sloučeniny jsou účinné například proti takovým členovcům třídy Arachnidae, jako jsou sviluška chmelová (*Epitetranychus altheae*), sviluška citrusová (*Panonychus citri*), sviluška snovací (*Tetranychus telarius*), sviluška pacifická (*Tetranychus pacificus*), sviluška rybízová (*Bryobia praetiosa*), čmelík kuří (*Dermanyssus gallinae*), různé druhy klíšťat a různé druhy pavouků. Sloučeniny této podskupiny jsou také účinné proti hmyzu různých řádů včetně *Epilachna varivestis*, *Anthonomus grandis*, *Grambus caliginosellus*, *Oulema melanopus*, různým broučkům rodu *Altica* a *Epitrix*, zavrtávajícímu se hmyzu, *Leptinetarsa decemlineata*, zrnokazům, *Hypera postica*, *Anthrenus acrophulariae*, *Tribolium confusum*, larvám brouků napadajících kořeny, *Sitophilus oryzae*, *Conotrachelus nenuphar*, bílým ponravám, *Aphis gossypii*, *Macrosiphum rosae*, *Rhopalosiphum maidis*, *Acyrtosiphon onobrychidis*, hmyzu rodu *Pseudococcidae*, hmyzu rodu *Coccidae*, hmyzu rodu *Cicadellidae*, citrusové mšice, *Therioaphis maculata*, *Myzus persicae*, *Aphis fabae*, *Lygus lineolaris*, *Leptocoris trivittatus*, *Cimex lectularius*, *Anasa tristis*, *Blissus leucopterus*, *Musca domestica*, *Aedeas aegypti*, *Stomoxys calcitrans*, *Haematobia irritans*, *Hylemia brassicae*, *Psila rosae*, *Prodenia eridania*, housenkám rodu *Noctuidae*, molům, *Plodia interpunctella*, *Heliothis zea*, *Ostrinia nubilalis*, *Trichoplusia ni*, *Alabama argillacea*, *Thyridopteryx aphemeræformis*, *Spodoptera frugiperda*, *Blattella germanica* a *Periplaneta americana*.

Insekticidní a arachnidicidní účinek sloučenin vzorce II je objasněn následujícími testy na reprezentativní hmyz a členovce třídy Arachnidae.

Epilachna varivestis (Coleoptera)

Odřezky čtyř šestidenních rostlin fazolí Bountiful snap, obsahující dva listy přibližně s plochou 12,5 cm², se umístí do vody. Listy se postříkají asi 5 až 10 ml preparátu obsahujícího předem stanovené množství testované sloučeniny. Polovinou tohoto preparátu se postříká vrchní povrch a polovinou spodní povrch listu za použití De Vilbris atomizéru a tlaku 68,6 kPa ze vzdálenosti 45 cm od listu. Po vysušení listů se listy odříznou od stvolu a odděleně umístí v Petriho miskách. Třetí instar larvy *Epilachna varivestis*, pěstované na listech fazolí Bountiful snap, se umístí na každý list. Kontrola sestává ze dvou listů postříkaných 5 ml preparátu obsahujícího 500 ppm S-(1,2-dikarbethoxyethyl)-O,O-dimethylfosfordithioátu (odpovídající standard), dvou listů postříkaných preparátem bez aktivní látky a dvou listů udržovaných jako neošetřená kontrola. Po 48 hodinách se počítá mortalita a měří se množství sežrané potravy. Umírající larvy se počítají jako mrtvé. Bylo použito následující stupnice toxicity:

procento uhynulých	hodnocení
0—10	0
11—20	1
21—30	2
31—40	3
41—50	4
51—60	5
61—70	6
71—80	7
81—90	8
91—100	9

Takto používané sloučeniny, použité množství a výsledky jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud byl proveden více než jeden pokus pro uvedené množství, uvádí se průměr několika výsledků.

Tabulka IV

sloučenina	ppm	toxická pro <i>Epilachna varivestis</i>
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000 500 250 100 50	9,0 9,0 9,0 9,0 9,0
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000 500 250 100 50	9,0 9,0 9,0 8,0 9,0
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -benzoyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000 500 250	7,0 9,0 7,5
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000 500	9,0 9,0
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000 500 250 100 50	9,0 9,0 9,0 9,0 9,0
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N ² -methoxykarbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000 500 250 100	9,0 9,0 9,0 9,0

Prodenia eridania (Lepidoptera)

Deset stejnoměrných larev *Prodenia eridania*, 1 — 1,5 cm dlouhých, pěstovaných na Henderson lima fazolích, se umístí na odtrhnutých listech fazolí v Petriho miskách. Listy fazolí se získají a postříkají insekticidem stejným způsobem jako listy uvedené u testu s *Epilachna varivestis*. Odpovídající standard pro tento případ jsou listy postříkané 5 ml 100 ppm roztoku DDT. Počet uhy-

nulých se hodnotí 48 hodin po postřiku a znovu umírající larvy se počítají jako mrtvé. Chybějící larvy, které pravděpodobně byly sežrány, se považují za živé. Pro hodnocení byla použita stejná stupnice jako u testu s *Epilachna varivestis*.

Sloučeniny takto používané, použité množství a výsledky hodnocení, jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud bylo provedeno více než jeden pokus, jsou uvedené výsledky průměrem několika výsledků.

Tabulka V

sloučenina	ppm	toxická pro <i>Prodenia eridania</i>
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	8,5
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0

Aphis gossypii (Homoptera)

Čtyři semena blue hubbard dýně se zasejí do nádob s vermiculitem a nádoby se zalévají zespoda. Po šesti dnech se dvě slabší rostliny odstříhnou a jedna děloha a primární listy se odstraní z každé ze zbývajících rostlin. Zbývá děloha se infikuje 100 jedinci *Aphis gossypii* ze zásobní kolonie tak, že se přisune děloha k infikované dě-

loze ze zásobní kolonie a mšice se nechají přelézt. Po přelezení se list kolonie odstraní. Po 48 hodinách se infikované listy postříkají preparátem obsahujícím stupňované množství insekticidu použitím De Vilbris atomizéru 68,6 kPa ve vzdálenosti 30 až 37,5 cm od rostliny. Kontroly sestávající ze dvou infikovaných nepostříkaných rostlin dýně a dvou infikovaných rostlin postříkaných preparátem obsahujícím 100 ppm S-(1,2-dikar-

bethoxyethyl]-O,O-dimethylfosforodithioátu, jakožto standardu. Mortalita se hodnotí 24 hodin po postřiku použitím mikroskopu s desetinásobným zvětšením. Pro hodnocení byla použita stejná stupnice jako dříve.

Použité sloučeniny, použité množství a výsledky jsou uvedeny v následující tabulce. Pokud bylo provedeno více pokusů, jsou hodnoty průměrem několika výsledků.

Tabulka VI

sloučenina	ppm	toxicita na <i>Aphis gossypii</i>
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	8,0
	50	7,0
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	8,5
	100	8,0
N ¹ -trifluoracetyl-3'-trifluormethyl-5'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0

Tetranychus urticae (Acarina)

Svilušky snováci, pěstované na zelených fazolových rostlinách, se přenesou na rostliny dýně. Rostliny dýně se udržují tak, aby mohla dobře proběhnout infekce. Infikované rostliny dýně se pak postříkají testovacím přípravkem, obsahujícím sloučeninu

podle vynálezu, postupem podle předcházejícího testu. 48 hodin po postřiku se stanovuje mortalita. Použije se stejné hodnocení jako při ostatních testech.

Používané sloučeniny, použité dávky a hodnocení jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka VII

sloučenina	ppm	toxicita na <i>Tetranychus urticae</i>
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	8,5
N ¹ -pentafluorpropionyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	8,5
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	8,0
	50	9,0
N ¹ -trifluormethyl-3'-trifluormethyl-5'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	8,0
N ¹ -trifluoracetyl-R ² -methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	7,5
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N ² -methoxykarbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	8,5

Oncopeltis fasciatus (Hemiptera)

Dospělci *Oncopeltis fasciatus* se ochladí a umístí do testovacích klíček. Klíčky obsahující brouky se postříkají 5 ml testovaného preparátu, obsahujícího předem stanovené množství insekticidu De Vilbiss, atomizérem tlakem 68,6 kPa ze vzdálenosti 80 cm od vrchu klíčky. Jakmile klíčka vyschnou, brouci se krmí a napájí vodou 48 hodin. Jako odpočítací standard se použije preparát ob-

sahující 500 ppm 2-(1,2-dikarbethoxyethyl)-O,O-dimethylfosfordithioátu a dvě nepostříkané klíčky se udržují jako kontrola. Po 48 hodinách po postřiku se počítá mortalita. Umírající dospělci se počítají jako mrtví. Pro hodnocení se používá stejná stupnice jako u předcházejících testů.

Použité sloučeniny, použité množství a výsledky testů jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka VIII

sloučenina	ppm	toxická na <i>Oncopeltis fasciatus</i>
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	8,0
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
N ¹ -trifluoracetyl-3'-trifluormethyl-5'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
N ¹ -heptafluorbutyryl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	9,0

Musca domestica (Diptera)

Chovné klíčky obsahující čtyři dny staré dospělé mouchy domácí se ochladí na 2 až 4 °C asi na jednu hodinu. Jedno sto much se přenesou z chovné klíčky do každé klíčky za použití malé lopatky. Mouchy v klíček se udržují asi jednu až dvě hodiny při 21 až 27 °C, načež se postříkají stejným způsobem, jaký byl popsán pro *Oncopeltis fasciatus*, pěti mililitry testovaného preparátu. Dvě nepostříkané klíčky se udržují jako kontrola

a dvě klíčky se postříkají 50 ppm preparátu DDT, jakožto standardního preparátu. 24 hodin po postřiku se počítá mortalita. Veškeré mouchy, které nelétají nebo nelezou ze dna klíčky, se počítají jako umírající. Pro hodnocení se používá stejná stupnice jako u předcházejícího testu.

Použité sloučeniny, použité množství a výsledky testů jsou uvedeny v následující tabulce. Tam, kde byl proveden více než jeden test, jsou uvedeny průměry několika výsledků.

Tabulka IX

sloučenina	ppm	toxicita na mouchu domácí
N ¹ -trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	8,5
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	9,0
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000	7,5
	500	7,5
	250	7,5
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N ² -methoxykarbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	7,5

Anthonomus grandis (Coleoptera)

Postup je obdobný postupu použitému pro *Epilachna varivestis* a *Prodenia eridania*, s tou výjimkou, že se 10 dospělců *Anthonomus grandis* umístí na listy bavlníku, který byl namočen do preparátu testované sloučeniny.

Pro hodnocení se používá stejná stupnice jako pro testy uvedené výše.

Použité sloučeniny, použité množství a získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce. Tam, kde byl proveden více než jeden test, jsou uvedené výsledky průměrem několika výsledků.

Tabulka X

sloučenina	ppm	toxicita na Anthonomus grandis
N ¹ -heptafluorbutyryl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	9,0
	25	9,0
N ¹ -pentafluorpropionyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	9,0
	25	8,5
	10	8,5
N ¹ -perfluoroktanoyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000	9,0
	500	9,0
	250	9,0
	100	9,0
	50	9,0
	25	9,0

sloučenina	ppm	toxická na <i>Anthonomus grandis</i>
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin	1000 500 250 100	9,0 9,0 9,0 9,0
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-N ² -methoxykarbonyl-6'-nitro-4'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	1000 500 250	8,0 7,0 7,0

Téměř stejné výsledky se získají, jestliže se místo sloučenin uvedených v tabulce použijí stejným způsobem následující sloučeniny:

N ¹ -trifluoracetyl-N ² -naftoyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin,
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-n-butoxybenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin,
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -(p-nitrobenzoyl)-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin,
N ¹ -heptafluorbutyryl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin,
N ¹ -pentafluorpropionyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin,
N ¹ -trifluoracetyl-N ² -methoxykarbonyl-4'-trifluormethyl-6'-nitro-o-fenylendiamin,
N ¹ -pentadekafluoroktanoyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin.

Navíc sloučeniny vzorce II jsou použitelné jako parasitocidní prostředky pro systémickou kontrolu hmyzu a roztočů, které byly požřeny živočichy. Tyto sloučeniny mají schopnost pronikat živými tkáněmi hostitelského živočicha, kterému byla některá ze sloučenin aplikována. Hmyzí paraziti a paraziti ze skupiny roztočů, kteří konzumují krev nebo jiné živé tkáně hostitelských živočichů tak požrou sloučeniny, které prošly tkání, a tak jsou hubeni. Je pravděpodobné, že krev slouží jako nosič, kterým jsou sloučeniny dispergovány hostitelským živočichem, ale paraziti, jako jsou například *Cochliomyia hominivorax*, kteří nesají krev, jsou také hubeni těmito sloučeninami, což znamená, že sloučeniny procházejí i jinými tkáněmi stejně dobře jako kreví.

Některé paraziti, jako je převážná část klíšťat, se živí živými tkáněmi hostitelských živočichů během převážné části života parazitů. Jiní paraziti, jako například *Cochliomyia hominivorax*, se živí hostitelskou tkání pouze v larválním stadiu. Třetí skupina parazitů, jako jsou mouchy sající krev, se živí hostitelským živočichem pouze ve stadiu dospělců. Aplikace sloučenin vzorce II hostitelských živočichů zabíjí parazity, kteří se živí živými tkáněmi živočichů, bez ohledu na to, kterým stadiem se paraziti živí.

Veškeré druhy parazitů hmyzů a roztočů, které se živí živými tkáněmi živočichů, jsou zabíjeny sloučeninami vzorce II. Paraziti, kteří sají krev živočichů, ti kteří se zavrtávají do živočišné tkáně a živí se jí, a ti, kteří jako larvy *Gasterophilus haemorrhoidalis*, vniknou přirozenými otvory hostitele, napadající sliznice a živí se z nich, jsou všichni stejně účinně hubeni. Pro jasnost je uvedena řada specifických parazitů různých hostitelských živočichů, kteří mohou být kontrolováni použitím těchto sloučenin. Stadium života parazita, kerým je infikován hostitelský živočich, je uvedeno u každého parazita.

Paraziti u koní

<i>Gastrophilus intestinalis</i> ,	dospělci sající krev,
<i>Stomoxys calcitrans</i> ,	dospělci sající krev,
<i>Phormia regina</i> ,	dospělci sající krev,
<i>Haematopinus assini</i> ,	nedospělí, dospělci sající krev,
<i>Cecidophyes ribis</i> ,	nymfy, dospělci zavrtávající se do kůže,
<i>Psoroptes equi</i> ,	dospělci žeroucí kůži,
<i>Gasterophilus intestinalis</i> ,	larvy migrující za živacím traktem,
<i>Blissus leusopterus</i> ,	larvy migrující za živacím traktem,
<i>Gasterophilus haemorrhoidalis</i> ,	larvy migrující za živacím traktem,
Paraziti skotu	
<i>Haematobis irritans</i> ,	dospělci sající krev,
<i>Bovicola bovis</i> ,	dospělci žeroucí kůži,
<i>Haematopinus quadripertusus</i> ,	nymfy, dospělci sající krev,

<i>moucha tsetse,</i>	dospělci sající krev,
<i>Stomoxys calcitrans,</i>	dospělci sající krev,
<i>Gasterophilus intestinalis,</i>	dospělci sající krev,
<i>Demodex bovis,</i>	dospělci zavrtávající se do kůže,
<i>Boophilus annulatus,</i>	larvy, nymfy, dospělci sající krev,
<i>Otobius maghini,</i>	nymfy sající krev,
<i>Amblyomma maculatum,</i>	dospělci sající krev,
<i>Dermacentor andersoni,</i>	dospělci sající krev,
<i>Amblyomma americanum,</i>	dospělci sající krev,
mouchy rodu <i>Calliphoridae,</i>	larvy infikující rány,
štěnice rodu <i>Reduviidae,</i>	sající krev,
Parasiti prasat	
<i>Haematopinus suis,</i>	dospělci sající krev,
<i>Tunga penetrans,</i>	dospělci sající krev,
Parasiti ovcí a koz	
<i>Pediculus humanus,</i>	dospělci sající krev,
<i>Pediculus capitis,</i>	dospělci sající krev,
<i>Malophagus ovinus,</i>	dospělci sající krev,
<i>Psoroptes ovis,</i>	nymfy, dospělci žeroucí kůži,
<i>Gasterophilus haemorrhoidalis,</i>	larvy migrující v dutinách,
<i>Thialearodes vaporariorum,</i>	larvy zamožující rány,
<i>Phormia regina,</i>	larvy zamožující rány,
<i>Cochliomyia macellaria,</i>	larvy zamožující rány,
Parasiti drůbeže	
<i>Cimex lectularius,</i>	dospělci sající krev,
<i>Cuculotogaster heterographa,</i>	dospělci sající krev,

<i>Argas persicus,</i>	nymfy, dospělci sající krev,
<i>Knemidokoptes mutans,</i>	dospělci zavrtávající se do kůže,
<i>Knemidokoptes galinae,</i>	dospělci zavrtávající se do kůže,
Parasiti psů	
<i>Gasterophilus intestinalis,</i>	dospělci sající krev,
<i>Stomoxys calcitrans,</i>	dospělci sající krev,
<i>Cecidophyes ribis,</i>	nymfy, dospělci zavrtávající se do kůže,
<i>Demodex canis,</i>	dospělci zavrtávající se do kořínků chlupů,
blechy,	dospělci sající krev.

Rozumí se, že paraziti uvedení výše nejsou odkázáni na jednoho hostitelského živočicha. Převážná část parazitů je schopna využívat různé hostitele; i když každý parazit má nejvýhodnějšího hostitele. Například *Cecidophyes ribis* napadá koně, prasata, muly, lidi, psi, kočky, lišky, králíky, ovce a dobytek. *Gasterophilus intestinalis* napadá koně, muly, dobytek, prasata, psi a mnoho jiných živočichů. Použitím sloučenin vzorce II se hubí paraziti typu popsaného výše, žijící v hostitelském živočichu uvedeném výše, stejně jako v jiných hostitelských živočíchích. Například tyto sloučeniny jsou účinné u koček, koz, velbloudů a živočichů chovaných v zoo.

Hostitelští živočichové, u kterých se tyto sloučeniny s výhodou používají, jsou psi, skot, ovce nebo koně, u kterých se kontrolují klišata, blechy, mouchy a červi.

Doba, způsob a množství, při kterých se sloučeniny účinně aplikují, se pohybují v širokém rozmezí. Detailní vysvětlení způsobu, kterým se tyto sloučeniny používají, je uveden výše.

Sloučeniny se aplikují živočichům v množství asi od 1 až do 100 mg/kg. Nejlepší množství pro hubení uvedených parazitů zamožující uvedené živočichy musí být stanoveno individuálně, bylo však nalezeno, že v mnoha případech se optimální množství pohybuje ve výhodném rozmezí asi od 2,5 do 50 mg/kg. Optimální množství pro daný případ závisí na takových faktorech, jako je zdraví živočicha, který má být léčen, náchylnost parazita, náklady, které se na živočicha mohou vynaložit, a stupeň požadované kontroly. Nižší dávky jsou bezpečnější pro hostitelské živočichy, jsou méně nákladné a jsou často snadněji aplikovatelné,

avšak poskytují neúplnou nebo minimální kontrolu parazitů, takže může dojít k nové infekci. Na druhou stranu vyšší dávky poskytují úplnější kontrolu parazitů, jsou však dražší a mohou způsobit obtíže u ošetřovaných živočichů.

Sloučeniny vzorce II jsou účinné při aplikaci v kteroukoli dobu roku a v kterýkoli věk živočicha. Tyto sloučeniny je možno aplikovat živočichům kontinuálně jako konstantní přísadu do krmiva, což zajistí, že veškerí paraziti, kteří přijdou do styku s ošetřovanými živočichy, budou zahubeni. Tato metoda aplikace není v žádném případě ekonomická a obvykle je nejlepší aplikovat sloučeniny v tu dobu, kdy se použitím sloučenin může dosáti nejlepší kontroly parazitů. Určení parazitů, jako jsou červi dobytka, což jsou larvy ovádů, mají aktivní období, kdy napadají dobytek. I když tyto paraziti jsou primárně důležití, mohou se sloučeniny použít pouze v tuto dobu a zaručí se tak jednorázová kontrola parazitů. Ostatní paraziti, jako jsou klíšťata, infikují a napadají živočichy celý rok. Kontroly těchto parazitů se může také dosáti relativně krátkou dobou aplikace tak, že se sloučeniny podají všem živočichům ve farmě, v celém okolí v relativně krátké době, jako například několik týdnů. Všichni paraziti jedné generace se tak zahubí a zvířata zůstanou prostě parazity dostatečně dlouhou dobu, dokud nedojde k nové infekci importovanými živočichy.

Sloučeniny vzorce II se mohou aplikovat kteroukoli orální nebo kožní aplikací. Je třeba zdůraznit, že mnohé sloučeniny se průchodem žaludkem převýkavce chemický mění. Orální aplikace převýkavcům je proto závislá pouze na tom, zda jsou sloučeniny chráněny proti působení žaludkem převýkavce speciální úpravou. Tyto úpravy na vhodné preparáty jsou uvedeny dále.

Úprava a aplikace biologicky aktivních sloučenin živočichům je různá v závislosti na stádiu a na způsobu. Jsou uvedeny některé úpravy preparátů a metody aplikace, které objasňují praktické použití těchto sloučenin pro kontrolu parazitů.

Kožní aplikace sloučenin vzorce II se může provádět způsobem běžně používaným ve veterinární praxi. S výhodou se používají ve vodě rozpustné soli sloučenin vzorce II tak, že není nutno připravovat žádný preparát. Jinak, jestliže je zapotřebí použití ve vodě nerozpustných sloučenin, je výhodné rozpustit tyto sloučeniny ve fyziologicky vhodném rozpouštědle, jak jsou polyethylenglykoly. Zrovna tak je praktické používat injikovatelné suspence sloučenin ve formě jemného prášku suspendovaného v preparátu fyziologicky vhodného nerozpouštědla, povrchově aktivního činidla a suspendačního činidla.

Nerozpouštědlem může být například jedlý olej, jako je arašidový olej, kukuřičný olej nebo sesamový olej, glykol, jako je po-

lyethylenglykol, nebo voda, a to v závislosti na vybrané sloučenině.

Fyziologicky vhodné přísady jsou nutné pro udržení sloučenin vzorce II v suspendovaném stavu. Tyto přísady se vybírají z emulgátorů, jako jsou soli dodecylbenzen-sulfonátu a toluénsulfonátu, adiční sloučeniny ethylenoxidu a alkylfenolu a estery oleátu a laurátu, a z dispersních činidel, jako jsou soli naftalensulfonátu, ligninsulfonátu a sulfátů mastných alkoholů. Jako přísady pro injikovatelné suspence se mohou použít zahušťovadla, jako je karboxymethylcelulosa, polyvinylpyrrolidon, želatina a algináty. Pro suspendování sloučenin je možno použít mnoho skupin povrchově aktivních činidel, včetně těch, které byly uvedeny výše. Použitelnými povrchově aktivními látkami jsou například lecithin a estery polyoxyethylensorbitanu.

Kožní aplikace se s výhodou provádí podkožně, intramuskulárně a i intravenózně ve formě injikovatelných preparátů. Používá se vhodné injekční zařízení jehlového typu, jakož i nejjehlového typu.

Také je možné použít preparát s opožděným nebo s prodlouženým prostupováním sloučenin vzorce II tkání živočicha. Tak se například mohou použít velmi nerozpustné sloučeniny. V tomto případě mírná rozpustnost sloučenin způsobuje prodloužení působení tím, že tělesné kapaliny živočicha mohou rozpustit v určitou dobu pouze malá množství sloučeniny.

Prodloužený účinek sloučenin vzorce II se může získat úpravou sloučeniny do formy, která fyzikálně inhibuje rozpouštění. Takto upravený preparát se injikuje do těla, kde zůstává jako ložisko, ze kterého se sloučenina pomalu rozpouští. Formy preparátů tohoto typu jsou známé a jsou tvořeny voskovitými polopevnými látkami, jako jsou rostlinné vosky a polyethylenglykoly vysoké molekulární hmotnosti.

Ještě účinnější prodloužený účinek se získá, jestliže se živočichům aplikuje implantát obsahující jednu ze sloučenin vzorce II, takovému implantátu jsou známé z veterinární praxe a obvykle se připravují z gumy obsahující silikon. Sloučeniny se dispergují v pevném gumovitém implantátu nebo jsou obsaženy v otvoru implantátu. Při výběru sloučeniny je nutno postupovat tak, aby byla rozpustná v gumě, neboť sloučenina se nejprve rozpustí v gumě a pak se z gumy uvolňuje do tělesné kapaliny živočicha.

Množství sloučeniny, které se uvolňuje z implantátu, a tím i doba, během které je implantát účinný, se kontroluje s dobrou přesností příslušnou úpravou koncentrace sloučeniny v implantátu, vnější plochou implantátu s polymerem, ze kterého se implantát připravuje.

Aplikace sloučenin implantáty je zejména výhodným způsobem aplikace. Tato aplikace je vysoce ekonomická a účinná, neboť je

přesně známá doba, po kterou je implantát účinný, a je zajištěna konstantní koncentrace sloučeniny v tkáni hostitelského živočicha. Implantát může být upraven tak, že dodává sloučeninu několik měsíců a snadno se zvířatům podává. Po zavedení implantátu není již pak nutno zvířata žádným způsobem ošetřovat.

Orální aplikace sloučeniny vzorce II se provádí smíšením sloučeniny s krmivem nebo s pitnou vodou nebo podáním orální dávkové formy, jako jsou nálevy, tablety nebo kapsle.

Jestliže se sloučenina vzorce II má aplikovat orálně přežvýkavcům, je nutné chránit sloučeninu před nežádoucím rozkladným účinkem přežvýkavého postupu. Ve veterinární praxi jsou nyní známé účinné metody pro povlékání a enkapsulace drog tak, aby byly chráněny v žaludku přežvýkavce. Například takové povlakové materiály a metody jsou uvedeny Grantem a j. v US patentu č. 3 697 640. Grant uvádí metodu chránění sloučenin před účinkem přežvýkavého žaludku, která spočívá v povlékání látek filmem propionátu 3-morfolinobutyrátu celulosy. Takovýto film může také chránit sloučeniny vzorce II. S výhodou se tablety nebo kapsle obsahující sloučeninu vzorce II povlékají filmem v povlékací pánvi nebo se postříkají ve fluidním loži. Pilulky parazitocidního prostředku se mohou připravit, potáhnout filmem a pak se mohou naplnit do kapslí. Alternativně se může připravit pevná směs sloučeniny a činnidla vyvážejícího film, rozdrobit a rozemlít na malé částčky, z nichž každá obsahuje sloučeninu uzavřenou v základní hmotě tvořené činnidlem vytvářejícím film. Částčky se mohou naplnit do kapslí pro orální aplikaci nebo se mohou použít v orální suspenzi.

Úprava veterinárních přísad v krmivech pro živočichy je velmi dobře známa. Běžně se sloučenina upraví nejprve na předsměs, ve které se sloučenina vzorce II disperguje v kapalném nebo pevném částčkovém nosiči. Předsměs může s výhodou obsahovat asi od 1 do 400 g sloučeniny na 0,454 kg v závislosti na požadované koncentraci v krmivu. Je však známo, že mnohé sloučeniny vzorce II se mohou působením složek krmiva hydrolyzovat nebo degradovat. Tyto sloučeniny se běžně upravují tak, že před přípravou předsměsi se upraví v chránící základní hmotě, jako je želatina. Předsměs se pak v krmivu disperguje běžným míxerem. Přesné množství sloučeniny a tím předsměsi, které se má přidávat do krmiva, se pak snadno vypočítává z množství, které živočich sežere za den, a z koncentrace sloučeniny v předsměsi.

Rovněž tak množství sloučeniny přidávané do pitné vody zvířat se vypočítává tak, že se bere v úvahu hmotnost zvířete a množství, které vypije za den. Nejvýhodnější je používání ve vodě rozpustných solí

sloučeniny vzorce II. Jestliže taková sůl není žádoucí, pak se musí připravit suspendovatelný preparát požadované sloučeniny. Preparát může být suspenzí v koncentrované formě a tato suspenze se přimísí do pitné vody nebo může být suchým preparátem, který se pak suspenduje v pitné vodě. V každém případě sloučenina musí být v jemně práškované formě a preparáty se pak připravují na stejných principech jako injikovatelné suspenze.

Sloučeniny se snadno upravují na formu tablet a kapslí běžně známými vhodnými metodami, o kterých není nutno zde se zmiňovat. Nálevy obsahují sloučeninu rozpuštěnou nebo dispergovanou ve vodné kapalně směsi. Také zde je nejvýhodnější připravit nálev rozpuštěním rozpustné soli sloučeniny vzorce II ve vodě. Také je téměř tak vhodné a stejně účinné použití disperzí sloučenin stejně, jako se připravují preparáty v pitné vodě, jak bylo uvedeno výše.

Příklady uvedené bezprostředně níže prokazují účinek sloučenin vzorce II při kontrole řady parazitů, kteří normálně napadají ekonomicky důležitá zvířata. Sloučeniny byly testovány proti *Cochliomyia hominivorax*, larvám *Phormia regina*, proti *Stomoxys calcitrans*, proti moskytům a proti *Dermacentor variabilis*. V případě *Phormia regina* a *Stomoxys calcitrans* jde o hmyz, *Dermacentor variabilis* je představitel roztočů.

Stomoxys calcitrans je běžně volně létající sající parazit; *Amblyomma americanum* je typický krev sající parazit, který nymfální a část dospělého životního cyklu má spojeny s hostitelským živočichem, obvykle dobyt看. Larvy *Phormia regina* se vyvíjejí z vajíček kladených poblíž ran hostitelského živočicha volně létajícím hmyzem. Larvy se zavrtávají do zdravého masa kolem ran a ztráví část svého životního cyklu v něm, živíce se hostitelským masem a krví.

Stomoxys calcitrans je parazit koňů, mul, dobytka, prasat, psů, koček, ovcí, koz, králíků a lidí; *Amblyomma americanum* primárně napadá dobytek, avšak také koně, muly a ovce. Larvy *Phormia regina* napadají jakékoli poraněné zvíře, ale zejména jsou škodlivé u dobytka, prasat, koňů, mul, ovcí a koz.

Následující testy objasňují účinek sloučenin vzorce II aplikovaných hovězímu dobytku. V převážné části případů byly testy uvedené dále prováděny u zvířat uměle infikovaných parazity.

Tele se ošetří 15 mg/kg N¹-(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiaminu v jedné podkožní injekci. Sloučenina se aplikuje ve formě disperze v 10% polyvinylpyrrolidonu.

Dospělci *Stomoxys calcitrans* se umístí v komůrce úplně uzavřené drátěným pleťvem. Dvě nebo více komůrek, obsahují

cích od 60 do 100 dospělců *Stomoxys calcitrans*, se umístí tak, že se uvedou ve styk s ostříhaným hřbetem telete 24 hodin po aplikaci. Mouchy *Stomoxys calcitrans* se nechají žrát na teleti po uvedené dobu, načež se provede hodnocení a mouchy se

nechají žrát další uvedenou dobu. Mortalita much se stanoví spočtením živých a uhynulých po určité době. Každá skupina byla provedena odděleně.

Výsledky zjištěných mortalit jsou následující:

skupina	hodiny po ošetření	mortalita <i>Stomoxys calcitrans</i> %
1	72	95
2	77	70
	96	100
3	77	88
	96	100
4	24	85
	24	95

Jestliže se tento postup opakuje za použití moskytů místo *Stomoxys calcitrans*, jsou výsledky následující:

skupina	hodiny po ošetření	mortalita moskytů v %
1	96	100

Jestliže se výše uvedený postup opakuje za použití 25 mg/kg v 10% polyvinylpyrrolidonu, jsou výsledky následující:

skupina	druh	hodiny po ošetření	mortalita %
1	moskyti	5	75
1	moskyti	24	100
2	moskyti	48	70
3	Derma-centor variabilis	168	86

N¹-(2,2,3,3-tetrafluorpropyl)-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin byl testován v dávce 10 mg/kg v sesamovém oleji proti *Stomoxys calcitrans* u telat. Postup

byl od předcházejícího modifikován tak, že drátěné komůrky se umístí na hřbetě telete 24 hodin po aplikaci sloučeniny, výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

Tabulka XI

dobu	počet živých	počet mrtvých	procenta
den 1			
6 hodin	20	20	50
24 hodin	0	40	100
den 2			
6 hodin	3	37	92
24 hodin	0	40	100
den 3			
6 hodin	16	24	60
24 hodin	4	36	90
den 4			
6 hodin	10	30	75
24 hodin	0	40	100
den 5			
6 hodin	—	—	—
24 hodin	0	40	100
den 6			
6 hodin	—	—	—
24 hodin	0	30	100
den 7			
6 hodin	3	37	93
24 hodin	6	34	85
den 8			
6 hodin	35	5	12
24 hodin	15	25	62
den 9			
6 hodin	20	10	33
24 hodin	0	40	100
den 10			
6 hodin	40	0	0
24 hodin	40	0	0
den 11			
6 hodin	40	0	0
24 hodin	40	0	0

Testy bezprostředně výše uvedené prokazují dlouhotrvající kontrolu parazitů ze skupiny hmyzu a roztočů použitím sloučenin vzorce II. Aplikace těchto sloučenin i ve zcela nízkých dávkách hubí parazity, kteří se živí na ošetřených zvířatech, i několik dnů po aplikaci sloučenin. Rovněž stojí za zmínku, že kontrola těchto parazitů je velmi kompletní, neboť byl zahuben úplný nebo téměř úplný počet parazitů.

Následující postupy uvádějí reprezentativní výsledky biotestů.

Larvy *Phormia regina* se použijí jako testovací organismy v biotestech. Testy se provádějí aplikací sloučeniny podle vynálezu ve formě jedné podkožní injekce teleti. Teleti se odeberou vzorky krve den následující po aplikaci a larvy *Phormia regina* se nechají žít touto krví. Jako konec testu se uvádí poslední den, kdy 90 % nebo více larev *Phormia regina* ještě uhyne. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka XII.

sloučenina	rozpouštědlo	dávka (mg/kg)	účinné dny při 90 % nebo vyšším uhynutí
N ¹ -(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	10 % polyvinylpyrrolidon	40	25
		25	18
		15	11
		10	8
		5	6
		2,5	—
	sesamový olej	15	20
		2,5	—
N ¹ -difluorchloracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin	dimethylsulfoxid	5	8
	polyethylenglykol	15	9
	sesamový olej	15	8
	10 % polyvinylpyrrolidon	20	8

Další test in vitro pro stanovení kontroly parazitů dospělých *Stomoxys calcitrans* za použití sloučenin vzorce II je následující. Dospělci *Stomoxys calcitrans* se nechají 18 hodin hladovět, načež se umístí v Petriho miskách nebo v létací kleci a přidá se k nim vnařidlo s krví. Krev používaná pro vnařidla se jímá z ošetřených telat ve vyznačených intervalech po ošetření. Mortalita *Stomoxys calcitrans* se stanovuje po ur-

čitém intervalu po zavedení vnařidla. Procento mortality se v této době srovnává s normální mortalitou získanou v Petriho miskách nebo v létacích klecích obsahujících krev z neošetřených telat (kontrola). Při tomto testu se používá N¹-(2,2,3,3-tetrafluorpropionyl)-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin. Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka XIII

dávka (mg/kg)	hodiny odebrání krve po ošetření	hodiny stanovení mortality po uvedení ve styk s krví	procento mortality
15 v 10% polyvinylpyrrolidonu	72	5	22
	72	24	89
	24	22	100
25 v dimethylsulfoxidu	2	18	100
	24	24	100
25 v 10% polyvinylpyrrolidonu	168	24	92
	284	24	84
40 v 10% polyvinylpyrrolidonu	312	24	100
	360	24	88

V testech popsaných výše se paraziti vystaví krvi ošetřených zvířat nepřímo, místo přímo, tak, že se paraziti živí přímo na zvířeti. Použitím kontrol je však tento test stejně zřetelný, jako když paraziti sají krev přímo ze zvířete. Stupeň ochrany živočichů proti velmi škodlivým parazitům *Phormia regina* je jasně testem prokázán, neboť několik dnů po aplikaci jedné dávky sloučeniny vzorce II je úplná kontrola parazitů.

Kromě herbicidní, insekticidní a parasitocidní účinnosti vykazují sloučeniny vzorce II anthelmintický účinek.

S ohledem na anthelmintický účinek sloučenin vzorce II se mohou sloučeniny vzorce II aplikovat teplokrevným živočichům za účelem kontroly vnitřních parazitů, ze-

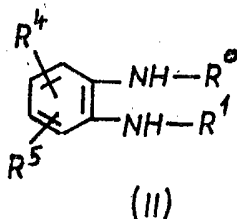
jména parazitů střevního traktu, jako jsou *Haemonchus contortus*, *Syphacis obvelata* a *Nematospiroides dubium*. Aplikace se s výhodou provádí per os a může být zahrnuta ve stravě nebo se může sloučenina podávat samostatně nebo upravená na formu tablet nebo pilulek pro dobytek. Typický dobrý výsledek se získá při použití dávek 5 až 500 mg/kg pro jednu dávku a v dávkách od 0,001 do 0,05 % při použití v potravě. Při reprezentativních postupech se N¹-trifluoracetyl-3'-nitro-5'-trifluormethyl-o-fenylendiamin přidá do modifikované potravy pro myši v koncentraci 0,01 %. Modifikovaná potrava se podává skupině čtyř myši a nemodifikovaná potrava jiné skupině čtyř myši sloužící jako kontrola. Myši obou skupin se infikují *Nematospir-*

des dubius asi sedm hodin po počátku krmení. V krmení se pokračuje osm dnů, devátý den se veškeré myši zabijí a ve střevu se stanoví přítomnost, případně počet jedinců *Nematospiroides dubius*. Ve sku-

pině myši s modifikovanou potravou nebyly pozorovány žádné larvy, v kontrolní skupině bylo přítomno v průměru 28 larev na myš. Stejně výsledky byly získány při použití jiných sloučenin vzorce II.

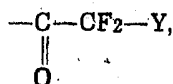
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy substituovaných N-(2,2-difluoralkanoyl)-o-fenylendiaminů obecného vzorce II,



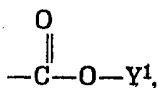
kde

R^0 je 2,2-difluoralkanoyl zbytek vzorce

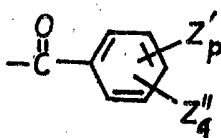


kde Y je atom vodíku, atom chloru, atom fluoru, difluormethyl nebo perfluoralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 je atom vodíku, zbytek vzorce



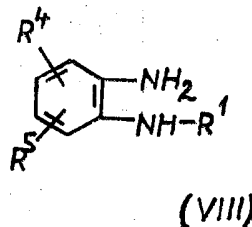
kde Y^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoyl, naftoyl nebo substituovaný benzoyl vzorce



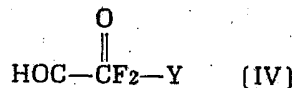
kde každý ze substituentů Z' je nezávisle atom halogenu nebo nitroskupina, Z'' je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyl s 1 až 4 atomy uhlíku, p je 0, 1 nebo 2, q je 0 nebo 1 a součet p a q je 1 až 3,

R^4 je nitroskupina,

R^5 je trifluormethyl a R^4 a R^5 jsou ve vzájemné meta poloze, přičemž jestliže R^1 je atom vodíku, ortopoloha vůči —NH—R^1 nese jednu ze skupin označených R^4 a R^5 , vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce VIII,



kde R^1 , R^4 a R^5 mají význam uvedený výše, s acylačním činidlem obecného vzorce IV,



kde Y má význam uvedený výše, nebo s halogenidem nebo s anhydridem sloučeniny obecného vzorce IV.