

(11) Patent numeris: **3729**

(51) Int.Cl.⁵: **A01N 43/16**

(21) Paraiškos numeris: **IP869**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 17**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 02 26**

(60) SU duomenys: **SU 3829112, 1984 12 13**

(31,32,33) Prioritetas: **8333334, 1983 12 14, GB**

(72) Išradėjas:
Harry Swaine, GB

(73) Patent savininkas:
ZENECA Limited, 15 Stanhope Gate, London W1Y 6LN, GB

(74) Patentinis patikėtinis:
Marlus Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Rodenticidinė kompozicija, graužikų populiacijos sumažinimo būdas, kompozicijos gavimo būdas

(57) Referatas:

Patobulintos rodenticidinės kompozicijos, turinčios valgomą nešiklį ir rodenticidiškai efektyvų 3-pakeisto 4-ok-sikumarino izomero kiekį, galinčio būti daugiau nei vienoje pastovioje izomerinėje formoje, besiskiriančios tuo, kad nurodytas izomeras yra toks, kuris, palyginus jį su kitu izomeru arba kitais izomerais, žymiai trumpesnį laiką išlieka nepakitęs žinduolių, ne graužikų, audiniuose arba paukščių audiniuose, kurie gali praryti nunuodyto graužiko lavoną arba praryti masalą, užnuodytą rodenticidinėmis kompozicijomis, be to, šios kompozicijos neturi kito izomero arba kitų izomerų.

Išradimas skirtas rodenticidinių kompozicijų ir jų panaudojimui, kovojant su kenkiančiais graužikais, patobulinimui.

5 Anksčiau buvo aprašyti antikoaguliaciniai rodenticidai, apimantys, pavyzdžiui, rodenticidus, kurių pagrindas yra 3-pakeisti 4-oksikumarinai, tokie, kaip varfarinas, bromadiodonas, defenakumas ir brodifakumas. Brodifakumas, esantis šių produktų tarpe, yra pats tinkamiausias ir plačiausiai naudojamas rodenticidas, nes gali
10 nunuodyti varfarinui atsparius graužikus ir tam pakanka vienkartinės preparato dozės.

Deja, rodenticidų naudojimas kelia grėsmę kitų nekenkiančių žinduolių saugumui ir gyvybei, o taip pat kai kurioms paukščių rūšims, pavyzdžiui tokioms, kurios gali atsitiktinai sulesti graužikams paliktą užnuodytą masalą, arba pabandyti lesti užnuodyto gyvūno, pavyzdžiui, lapės, katės, vanago, pelėdos lavoną, o taip pat naminių gyvulių saugumui ir gyvybei, kurie gali sulesti nugaišusį arba begaištantį graužiką, praryjusį tam tikrą rodenticido dozę. Šie nepageidautini šalutiniai rodenticidų naudojimo efektai buvo aprašyti A.P.Michano darbe "Žiurkės ir pelės - jų biologija ir kova su jomis". Rentokil hibrary, 1984, 151-158 puslapiai.
20
25

Dėl to eilę metų buvo tiriami rodenticidai ir buvo bandoma gauti produktą, kurio pagalba būtų galima efektyviai kovoti su įvairiomis kenkiančių graužikų rūšimis, tuo pačiu maksimaliai sumažinant pavojų nekenksmingų gyvūnų rūšims, atsitiktinai prarijusiesiems užnuodytus gyvūnėlius. Dažniausiai tai buvo atliekama, paslepiant masalą nustatytuose punktuose, į kuriuos patekti galėdavo tik graužikai, bet kurie buvo nepasiekiami kitų gyvūnų rūšims. Bet tai neapsaugodavo tų gyvūnų, kurie suėsdavo nunuodytus graužikus.
30
35

Šis išradimas yra apie patobulintas rodenticidų kompozicijas, kurios išlieka rodenticidiškai efektyvios, bet kurios labai sumažina pavojų ne graužikams, galintiems kontaktuoti su užnuodytu masalu arba nunuodytų gyvūnų lavonais.

Tokie rodenticidai, kaip defenakumas ir brodifakumas egzistuoja cis- ir trans- izomerų mišinio pavidalu (žiūrėti, pavyzdžiui, straipsnį M.R.Hadler ir kt., Nature (Londonas). 253 psl. 275-277, 1975; straipsnis A.C.Dudock ir kt. "Brodifakumas (Rodenticid Talon) Naujoji koncepcija", pateiktą 8-oje konferencijoje, kurioje buvo kalbama apie graužikus (Veritable lest Conference) Sakramento, Kalifornija, JAV, 1978 m. kovas. Kalbant apie rodenticidų aktyvumą, išryškėja nedidelis skirtumas tarp pateiktų izomerų - t.y., pavyzdžiui, Diubojus ir kt. (anksčiau pateikta nuoroda) nurodo brodifakumą: "antikoaguliavimo poveikio, atsparumo, staigios oralinės LD₅₀ arba mirties greitumo atžvilgiu tarp dviejų izomerų nėra žymaus skirtumo, kai bandymai atliekami su baltosiomis pelėmis, baltosiomis žiurkėmis ir homozigotinėmis ištvermingomis žiurkėmis". Atsižvelgus į nurodytas priežastis, techninis brodifakumas buvo prieš tai naudotas rodenticidinių produktų kompozicijoje, t.y. masalo, kurio 90-100 % masės sudaro cis- ir trans- izomerų mišinys, bei turinčiai, kaip įprasta, apytiksliai 55-72 % masės cis-izomero, o likusi dalis tenka trans-izomerui.

Šio išradimo autoriai nustatė, kad nors ir egzistuoja tarp šių izomerų rodenticidų veikimo efektyvumo nedidelis skirtumas, bet yra didžiulis skirtumas tarp jų atsparumo gyvūnų (ne graužikų) audiniuose, kai šie gyvūnai atsitiktinai praryja brodifakumą. Konkrečiai, šio išradimo autoriai nustatė, kad daugelio tokios rūšies gyvūnų, gavusių lygiomis dalimis sumaišytą (apytiksliai 50:50) izomerų dozę, organizme pasireiškia

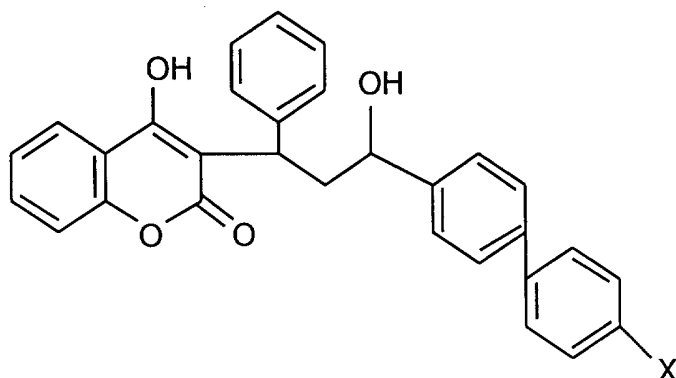
didžiosios dalies arba net viso trans-izomero specifinis metabolizmas iki tas gyvūnas nugaišta, ir tikėtina, kad šių gyvūnų nugaišimo priežastimi yra palyginus žymiai metaboliškai atsparesnis cis-izomeras.

5

Remiantis stebėjimo duomenimis, buvo sukurtas šis išradimas, kuris bendrąja prasme gali būti aiškinamas kaip patobulinta rodenticidinė kompozicija, sudaryta iš rodenticidiškai efektyvaus 3-pakeisto 4-oksikumarino izomero kiekio, galinčio būti daugiau nei vienoje pastovioje formoje ir besiskiriančio tuo, kad šis izomeras, palyginus su 3-pakeisto 4-oksikumarino kitu izomeru arba kitais izomerais, žymiai trumpiau išsilaiko žinduolių (ne graužikų) audiniuose arba paukščių audiniuose, kurie gali praryti masalą, užnuodytą rodenticidu arba pamėginti praryti nuuodyto gyvūno lavoną, be to, šioje kompozicijoje dažniausiai nėra to kito arba tų kitų izomerų.

20 Tipiški ir atitinkantys šį išradimą rodenticidiškai efektyvūs 3-pakeisti 4-oksikumariniai turi žymiai trumpiau išsilaikančius pastovios izomerinės formos junginius, aprašytus JAV patentuose Nr. 3764693, 4035505 ir paskelbtoje patentinėje Didžiosios Britanijos paraiškoje Nr. 2126578A, kurie čia pateikti kaip žinomi šaltiniai. 3-pakeisti 4-oksikumarinai dažniausiai tai junginiai, turintys arba bendrą I formulę:

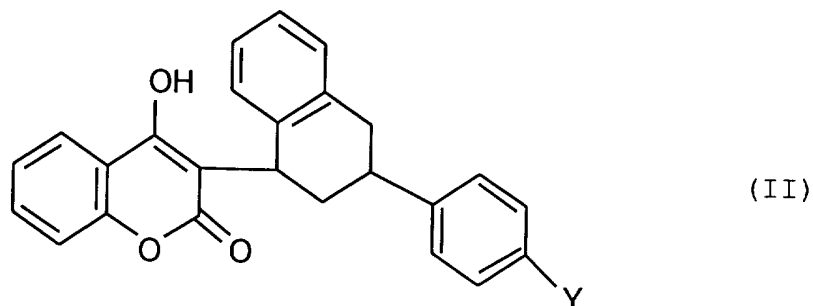
30



(I)

35

čia X yra vandenilis arba halogenas, ypač chloras arba bromas, arba bendrą II formulę:



čia Y yra trifluormetilas, fenilas, 4-bromfenilas, 4-chlorfenilas, 4-trifluormetilfenilas, 4-cianofenilas, 4-trifluormetilfenoksi, 4-cianofenoksi arba 4-trifluormetilbenziloksi.

15

Ypatingai įdomus junginys, atitinkantis I formulę, kurioje X yra bromas, ir junginys, atitinkantis II formulę, kurioje Y yra fenilas, 4-bromfenilas arba 4-trifluormetilbenziloksi.

20

Tokiu būdu, kiekvienas asimetriškai pakeistas anglies atomas gali egzistuoti arba S-, arba R-absoliučioje konfigūracijoje, o tai suteikia galimybę šiems junginiams būti keturiose izomerinėse formose (dvi diastereoizomerų poros), kurios gali būti taip pažymėtos: (S,S), (S,R), (R,S), ir (R,R). Formos (S,S) ir (R,R) yra pirma enantiomerų pora, o formos (R,S) ir (S,R) yra antra enantiomerų pora.

25

30

Šie junginiai kaip rodenticidai iki šiol buvo naudojami kaip 4 izomerų mišinys, be to, kiekviena enantiomerinio izomero pora atitiko tam tikras racemines proporcijas, bet pirmos ir antros poros santykis tokiuose produktuose galėjo keistis apytiksliai nuo 3:1 iki 1:3.

35

Bet kuriame II formulę atitinkančiame junginyje ryšys tarp absoliučios stereochemijos nustatymo ir geometrinės izomerijos parodo, kad taip vadinamas cis-izomeras faktiškai yra (R,S) ir (S,R) izomerų mišinys, o trans-izomeras faktiškai yra raceminis (R,S) ir (S,R) izomerų mišinys. Tokiu būdu gavome, kad anksčiau gautą ir naudotą brodifakumą sudaro keturių izomerų mišinys, kurio sudėtis tokia:

3R-(4'-brombifenil-4-il)-1S-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (A izomeras);

3S-(4'-brombifenil-4-il)-1R-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (B izomeras);

3R-(4'-brombifenil-4-il)-1R-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (C izomeras);

3S-(4'-brombifenil-4-il)-1S-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (D izomeras).

Tokiu būdu gavome, kad A izomeras ir B izomeras yra (R,S) ir (S,R) raceminė enantiomerų pora, atitinkanti cis-brodifakumą, o C izomeras ir D izomeras yra (S,S) ir (R,R) raceminė enantiomerų pora, atitinkanti trans-brodifakumą.

Kadangi I formulę atitinkančiame junginyje nėra apribojimų sukimosi apie dvi nesutampančių su veidrodiniais atvaizdais, jungčių sukimosi apribojimų, todėl nėra taip vadinamos pastovios cis- arba trans-izomerijos. Bet kai atomai išsidėsto tokioje santykinėje konfigūracijoje, kaip ir II formulę atitinkančio junginio, tai gali būti tiksliai nustatytas absoliutus stereocheminis pažymėjimas ir gali būti parodyta, kad junginio, atitinkančio I formulę, (S,S) ir (R,R) enantiomerų pora atitinka junginio, atitinkančio II for-

mulę, (S,R) ir (R,S) enantiomerų porą (tai yra cis-izomerą), ir analogiškai šiai situacijai - junginio, atitinkančio I formulę, (S,R) ir (R,S) enantiomerų pora atitinka junginio, atitinkančio II formulę, (R,R) ir
 5 (S,S) enantiomerų porą (tai yra trans-izomerą). Tokiu būdu anksčiau gautą ir panaudotą bromadioloną sudaro keturių izomerų mišinys, kurį sudaro:

10 1-(4'-brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-il)-(1R,3R)-propanolis(A'izomeras),

1-(-4'-brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-il)-(1S,3S)-propanolis(B'izomeras),

15 1-(4'-brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-il)-(1S,3R)-propanolis(C'izomeras),

1-(4'-brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-il)-(1R,3S)-propanolis(D'izomeras).

20

Ši išradimą atitinkančios rodenticidinės kompozicijos kaip rodenticidiškai aktyvius ingredientus apima tik tuos izomeras, kurie yra mažiau pavojingi nekenksmingų gyvūnų rūšims. Pavyzdžiui, junginiui, atitinkančiam II formulę, tai bus izomerai, turintys (1R,3R) arba (1S,3S) konfigūraciją, o junginiui, atitinkančiam I formulę, tai bus izomerai, turintys (1S,3R) arba (1R,3S) konfigūraciją. Aktyviuoju ingredientu dažniausiai būna II formulę atitinkančio junginio (1R,3R) ir
 25 (1S,3S) izomerų arba I formulę atitinkančio junginio (1R,3S) ir (1S,3R) izomerų raceminis mišinys. Pageidautina, kad aktyviuoju ingredientu būtų išrinktas bent vienas iš žemiau pateiktų raceminių mišinių:

35 a) brodifakumo C ir D izomerai (tai yra (+)-trans-brodifakumas);

b) bromadiolono C ir D izomerai;

c) 3R-(bifenil-4-il)-1R-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas ir 3S-(bifenil-1-il)-1S-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (tai yra (±)trans-difenakumas);

d) 1R-(4-oksikumarin-3-il)-3R-[4-(-trifluormetilbenziloksi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas ir 1S-(4-oksikumarin-3-il)-3S-[4-(-trifluormetilbenziloksi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (tai yra (±)-trans produktas). Ši išradimą atitinkančios kompozicijos nuo žinomų rodenticidinių 3-pakeistų 4-oksikumarinų kompozicijų skiriasi tuo, kad jų sudėtyje praktiškai nėra kitų izomerų. Sakant "praktiškai nėra", turima omenyje, kad jie sudaro mažiau 10 %, o dažniausiai mažiau nei 5 % bet kurio kito izomero arba kitų izomerų masės.

Visais kitais atvejais rodenticidinės kompozicijos ruošiamos taip pat, kaip ir kompozicijos, aprašytos anksčiau, pavyzdžiui, kaip masalai, kuriuose atskiedikliai arba nešikliai turi graužikų mėgiamą produktą, toki kaip sėlenos, kviečių miltai ir taip toliau arba kaip nuodų milteliai, kurie prilimpa prie graužikų kailio ir po to kitų graužikų, kurie minėtus laižo, yra praryjami, arba kaip graužikų apgraužiami parafininiai strypeliai arba trapios plastmasinės kompozicijos. Visos minėtos preparatų rūšys yra gerai žinomos ir jau aprašytos literatūroje.

Tokios kompozicijos turi rodenticidiškai aktyvų pasirinkto 3-pakeisto 4-oksikumarino izomero kiekį. Tuo tarpu faktiškai esantis šio izomero kiekis priklauso nuo kompozicijos tipo bei graužikų rūšies, su kuriais kovojama, todėl atitinkamai trans-brodifakumo masalų sudėtyje šio izomero gali būti nuo 25 iki 250 dalių/mln (pagal masę), o geriau, jei nuo 50 iki 100 dalių/mln.

Kadangi enantiomerų poros (1S,3R)/(1R,3S) ir enantiomerų poros (1R,3R)/(1S,3S) rodenticidinis aktyvumas žymiai nesiskiria, tai, kaip taisyklė, preparatai gali būti paruošiami, naudojantis ta pačia pasirinktos izomerų poros aktyvaus ingrediento masės procentine dalimi, kuri buvo rekomenduota anksčiau aprašytam visam izomerų mišiniui.

Atitinkamai, pagal kitą šio išradimo aspektą, numatomas kitas kompozicijos (rodenticidiniu viliojančiu preparato pavidalu) gavimo būdas, kuris apima šiuos etapus:

a) pageidaujamo izomero arba pageidaujamų izomerų atskyrimas nuo bet kurių kitų izomerų;

b) atskirto izomero arba atskirtų izomerų sumaišymas su laisvais nešikliais tokiais santykiais, kad preparate būtų užtikrintas nurodyto atskirto izomero rodenticidiškai efektyvus kiekis; o norint, kompozicijos diskretinių nustatytos formos porcijų, pavyzdžiui, granuliu arba grūdų pavidalu, paruošimas.

Atitinkamai, pagal kitą aspektą, šis išradimas apima graužikų skaičiaus sumažinimo būdą tam tikroje vietoje, kur jų yra privisę labai daug ir šį išradimą atitinkanti kompozicija šioje nustatytoje vietoje patalpinama taip, kad būtų prieinama graužikams.

Šių kompozicijų panaudojimo būdai nesiskiria nuo šioje srityje gerai žinomų antikoaguliacinių kompozicijų gavimo būdų. Šie būdai yra aprašyti Michan darbe (žiūrėti anksčiau), 293-329 puslapiuose, kuris šioje paraiškoje yra kaip žinoma medžiaga.

Šiose kompozicijose naudojami ir šį išradimą atitinkantys aktyvūs ingredientai gali būti gauti, išskiriant iš izomerų mišinio pageidaujamus izomeras,

šiaip jau produkto paruošimui gaunamus įprastai. Tokių izomerų mišinių paruošimas yra aprašytas JAV patentuose Nr.3764693, 4035505 ir publikuotoje patentinėje Didžiosios Britanijos paraiškoje Nr.2126578A.

5

Pageidaujamų izomerų atskyrimas gali vykti, pavyzdžiui, kristalizavimo tirpiklyje būdu arba chromatografijos metodais, aprašytais, pavyzdžiui, Raubec ir kt., J.Assoc. off Anal. Chem., 1979 m., 62., Nr.6, 1297-1301 psl., kur brodifakumui buvo naudojama aukšto slėgio skysta chromatografija.

Ši išradimą atitinkantys kompozicijos ir būdas gali būti panaudoti kovai su didele kenkiančių graužikų įvairove, tame tarpe ir graužikų komensalistų įvairove: Rattus rattus (laivo žiurkė, juodoji amerikų žiurkė, ryžių žiurkė, vaisinė žiurkė). Rattus norvegicus (rudoji žiurkė, pilkoji žiurkė). Mus musculus (naminė pelė), o taip pat ne komensalistų įvairovė, kuri padaro ypač didelę žalą žemės ūkio kultūroms ir sandėliuose saugojamiems produktams įvairiose pasaulio šalyse, pavyzdžiui, pelėnas, priklausantis Creutidal šeimai, tame tarpe Microtus rūšis, tokie kaip M.agrestis, ir Arvicola rūšis, tokie kaip A.terrest, žiurkės ir pelės, priklausančios Muridal šeimai, tame tarpe Apodemus rūšis., tokie kaip A.sylvaticus, Acomys caharinus, Akodon rūšis, Arvicanthis nilotica, Aolochilus braziliensis, Mastomys natalensis, Mus booduga, Mus platythrix, heotoma rūšis, Oeromysaus rūšis, Rattus exulaus, Rattus maltata, Rattus tiomanicus.

Sigmodon hispidus ir kiti graužikai, tokie kaip hesokia indica, Tatera indica, spermophilus rūšis, Meriones rūšis, butomias rūšis, citellus rūšis, Bandicota rūšis, Cricetus cricetus, ondantra zibetheca ir Myocastor coypus, bet tai nėra pilnas kenkiančių graužikų sąrašas. Michan (anksčiau pateikta publikacija) nagri-

nėja šių žalingų graužikų sukeltus ekonomikos sutrikimo klausimus.

5 Šio išradimo kompozicijos ir būdas, palyginus su žinomų kompozicijų naudojimu, su pasisekimu gali būti naudojami kovai su graužikais, sumažinant iki minimumo pavojų nekenksmingoms gyvūnų rūšims. Pavyzdžiui, fazanai (Phasianus colchicus), sulesę granuliuotus brodifakumo C ir D izomerų raceminio mišinio rodenticidinius preparatus, turi žymiai didesnę galimybę išlikti gyvais, nei fazanai, sulesę visų keturių (A,B,C ir D santykiu 1:1:1:1) izomerų mišinį. Tai rodo mažesnę šį išradimą atitinkančių kompozicijų naudojimo pavojingumą, kai rodenticidų turintis masalas atsitiktinai patenka į nekenksmingų gyvūnų, ne graužikų, organizmą. Ana-

10 logiškai, katės, kurių racione vyraavo rodenticidais užnuodyta lavoniena, o rodenticidais buvo brodifakumo C ir D izomerų mišinys, nedvėsdavo, tik buvo stebimas vienintelis efektas - trombogeninio periodo pailgėjimas, kuris, praėjus neilgam laiko tarpui, tapdavo lygus normaliai reikšmei. O katėms, ėdusioms pagal analogišką racioną, kuriame buvo atitinkamas visų keturių brodifakumo izomerų kiekis, buvo pailgėjęs trombogeninis periodas, kuris netapdavo lygus normaliai reikšmei ir

15 20 25 dėl to būdavo 100 % mirtingumas.

Šis faktas bei kiti reiškiniai, nustatyti analizuojant analogiškas cis- ir trans- izomerų proporcijas, esančias graužikų ir nekenksmingų gyvūnų, ne graužikų, lavonuose, parodė, kad greitas organizmo išsivalymas (depuracija) nuo brodifakumo tikriausiai įvyksta dėl specifinio metabolizmo, tuo tarpu A ir B izomerai nedalyvauja metabolizme tiek, kad galėtų pašalinti letalines (mirties) pasekmes. Gyvūnų rūšims, kurios

30 35 pasižymi pasirenkamuoju organizmo išsivalymu, priklauso žinduoliai, besimaitinantys dvėseliena ir nevengiantys maitinimosi dvėseliena, tokie, kaip lapės, katės, taip

pat paukščiai, tokie, kaip vanagai, pelėdos ir varnos. Todėl gyvūnai, tokie, kaip ką tik išvardinti, tai yra, ne graužikai, prarijus graužiko lavoną, kuris nudvėsė dėl to, kad į jo vidų pateko ši išradimą atitinkanti kompozicija, tai jie galės metabolizuoti aktyvaus ingrediento likučius, ir, net pakartotinai prarijus užkrėstą graužiko lavoną, neiškils pavojus dėl toksinės dozės kaupimo.

10 Kai kuriais atvejais patys graužikai sugeba savo organizmą pasirinktinai išvalyti nuo kai kurių izomerų. Bet net ir esant tokiai galimybei, šie graužikai, suėdę rodenticidus, negalės išvengti letalinių simptomų. To-
dėl, ši išradimą atitinkančios kompozicijos yra efek-
tyvūs rodenticidai, net jei organizmas, patekus jiems į
15 jo vidų, nuo dalies jų yra išvalomas. Todėl, toksinių likučių kiekis graužikų audiniuose tam tikra dalimi turi būti sumažintas, tada liks dar mažesnis jų kiekis, galintis žinduolių, besimaitinančių dvėseliena, ir
20 paukščių, prarijusių graužikų lavonus, organizmuose sukelti metabolizmą. Pelėnai, medvilninės žiurkės ir žiurkės - tai graužikai, kurie gali savo organizmą išvalyti nuo ši išradimą atitinkančio aktyvaus ingrediento kompozicijų.

25 Visiškai tikslaus ir aiškaus mechanizmo, parodančio, kaip organizmas išsivalo nuo kai kurių 3-pakeistų 4-oksikumarino rodenticidų, nėra, bet žiurkių organizmo išsivalymo kokybė priklauso nuo konformacinių skirtumų tarp vienos enantiomerų poros (S,S) ir (R,R) konfi-
30 gūracijos ir kitos enantiomerų poros (S,R) ir (R,S) konfigūracijos, dalyvaujančių šiame procese ir metabolizuojančių fermentų aktyvių taškų atžvilgiu. Skirtingų junginių, sudarančių labai panašių junginių
35 grupę, izomerai, turintys analogiškas konfigūracijas, veiks analogiškai, esant metaboliniam poveikiui. Tokiu būdu, šis išradimas apima visus panašius 3-pakeistus

4-oksikumarino rodenticidus, galinčius egzistuoti daugiau nei vienoje pastovioje izomerinėje formoje, kurių visi izomerai turi analogišką mechanizmą kaip izomerai, pateikti kaip šio išradimo kompozicijas atitinkantys geriausi aktyvūs ingredientai.

Ši išradimą atitinka žemiau pateikti pavyzdžiai, nepribojantys nei šio išradimo ribų, nei esmės.

1 Pavyzdys

Techninės markės brodifakumas (aukšto slėgio skystinės absorbcinės chromatografijos metodu atlikta analizė parodė jo grynumą - 99,3 % ir sudėtį - 58,3 % cis-izomero ir 41,0 % trans-izomero) skyla į cis ir trans komponentus, veikiant aukšto slėgio skysta preparatyvine chromatografija, kai panaudojama skystinės chromatografijos aparatūra "Water associater" (500 sistemos su prep-pak-500 kolonėle, turinčia (80 m) silikagelio absorbentą ir judrią fazę, kurią sudaro uait-spiritas (virimo temperatūra 40-60°C) / dietilo eteris / ledinė acto rūgštis santykiu 70:30:0,4). Likęs nuo kiekvienos surinktos frakcijos likutis toliau yra valomas, veikiant aukšto slėgio skystine preparatyvine chromatografija, pasinaudojant ta pačia judria faze. Iš paskutinių dviejų fazių pašalinamas tirpiklis ir, remiantis jų protoninio branduolinio magnetinio rezonanso (10 MHz) spektru, nustatoma, kad jas sudaro cis-ir trans-izomerai, kurių kiekvienas atskirai praktiškai neturi kito izomero.

2 Pavyzdys

Mišinį, kurį sudaro (apytiksliai 1:1) klampūs aliejiniai 1-(4-oksikumarin-3-il)-3-[4-(4-trifluormetilbenziloksi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno cis-ir trans-izomerai (13,0 g), ištirpini etanolyje (250 cm³) kamba-

rio temperatūroje ir tirpalas kambario temperatūroje tris dienas laikomas atviroje kolboje, o per šį laikotarpį dalis etanolio išgaruoja ir dalis kietos medžiagos nusėda. Filtruojant ir džiovinant, gaunama ši

5 kieta medžiaga ir galutinai gaunamas trans-1-(4-ok-sikumarin-3-il)-3-[4-(4-trifluormetilbenziloksi)fenil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (turintis 7% cis-izomero masės, 1,5 gramo), kurio lydimosi temp. 153-155°C. Esant sumažintam slėgiui ir garinimo būdu pašalinant

10 etanolį, filtratas sukonzentruojamas. Po to likęs "aliejus" ištirpinamas verdančiame etanolyje (100 cm³), tirpalas atvėsinaamas iki 35-40°C ir laikomas toje temperatūroje ir tuo metu greitai susidaro nuosėdos. Nuosėdas filtruojant ir džiovinant, gaunamas cis-1-(4-

15 oksikumarin-3-il)-3-[4-(4-trifluormetilbenziloksi)fe-nil]1,2,3,4-tetrahidronaftalenas (kurį sudaro 5% trans-izomero masės, 5,5 g), kurio virimo temp. -183-184°C. Gautos nuosėdos iš filtrato eliuiruojamos kolonėlėje su silicio dioksidu (eliuentu panaudojant chloroformą) ir

20 galutinai gaunamas produktas (3,3 g), kurį sudaro 85% trans-izomero ir 15% cis-izomero.

3 Pavyzdys

25 Šiame pavyzdyje palyginamas ši išradimą atitinkančios kompozicijos, sudarytos iš C ir D brodifakumo izomerų (I kompozicija), rodenticidinis efektyvumas su kompozicijos, sudarytos iš visų keturių brodifakumo izomerų (II kompozicija), rodenticidiniu efektyvumu. Kiekviena

30 kompozicija yra naudojama valgomų granuliu forma, kurios kiekvieno palyginimo metu turi vienodą kiekvieno aktyvaus ingrediento masės kiekį, o kiekviena graužikų grupė suėsdavo vienodą preparato dozę, išreikštą aktyvaus ingrediento miligramais kiekvienam gyvūnėlio masės kilogramui. Buvo gauti žemiau pateikti rezultatai:

35

a) pilkoji žiurkė, rudoji žiurkė (Rattus norvegicus):

	I Kompozicija	II Kompozicija
LD ₅₀ mg/kg	0,30	0.31
Riba	0.24-0,34	0,27-0,36
Vidut.laikas iki mirties momento (dienomis)	6,6±1,8	6,5±1,3
Skonio savybės, priklausančios nuo standartinio raciono EPA		
priimtimumo%	65,6±15,3	67,8±22,3
mirtingumo%	100	100

b) pelėnas meadow (Microtus pennsylvanicus):

5

	I Kompozicija	II Kompozicija
LD ₅₀ mg/kg	0,26	0,18
Riba	0,12-0,39	0,10-0,25
Vidut.laikas iki mirties momento (dienomis)	6,7	7,3

1 lentelė

c) įvairios rūšys:

10

Rūšys	Kompozicija	Vid.suvar- tas kiekis (mg/kg)	Mirtingumas mirčių skaič./apsi- nuodij. skaič.	Vid. laikas iki mirties momento (dienomis)
Laukinė rudoji žiurkė (<u>Rattus norvegicus</u>)	I	3,62±0,77	10/10	5,5±1,7
	II	3,60	8/8	4,8±2,2
Medvilninė žiurkė (<u>Sigmodon hispidus</u>)	I	2,19±1,15	8/10	8,0±1,6
	II	2,0	3/4	7,3±4,2

1 lentelė (tęsinys)

Rūšys	Kompozicija	Vid.suvar- tas kiekis (mg/kg)	Mirtingumas mirčių skaič./apsi- nuodij. skaič.	Vid. laikas iki mirties momento (dienomis)
13-juostinis staras	I			
(<u>Spermophilus (citellus)</u>)		1,99±0,26	6/10	10,2±1,9
(<u>trioleceus lineatus</u>)	II	2,0	1/3	13
Ričardsono staras	I	2,54±1,23	10/10	6,3±2,4
(<u>Spermophilus (citellus)</u>)				
(<u>richardsoni</u>)	II	2,5	4/4	6,7±1,6
Aleksandrijos juodoji	I	2,73±1,81	10/10	5,9±1,0
žiurkė (<u>Rattus rattus</u>)	II	2,60	4/4	6,0±0,7
Elnių pelė	I	5,58±1,07	17/20	8,1±1,8
(<u>Peromyscus</u>				
<u>mariculatus</u>)	II	5,6	4/4	6,5±3,3
Laukinė naminė pelė	I	13,89±8,29	7/10	7,1±2,1
(<u>mus musculus</u>)	II	14,0	7/10	5,3±1,8

4 Pavyzdys

5 Pateiktas ir ši išradimą atitinkantis pavyzdys
ilustruoja pasirenkamąjį pelėnų organizmo išsivalymą
nuo aktyvaus ingrediento kompozicijų. Stambius lau-
10 kinius pelėnus maitino grūdais, turinčiais 10 da-
lių/mln. brodifakumo izomerų A,B,C,D mišinį (masių
santykis apytiksliai buvo 1:1:1:1) iki tol, kol jie
nepareikalavo 0,54 mg aktyvaus ingrediento, tenkančio
15 1 kg jų svorio. Praėjus 0,1,2,3,4,5 ir 14 dienai po
maitinimo, pelėnai buvo numarinami, ir chromatografijos
metodu buvo nustatomas santykinis izomerų poros A,B ir
izomerų poros C,D, likusių pelėnų audiniuose, kiekis.

Rezultatai, esantys žemiau pateiktoje 2 lentelėje, parodo, kad organizmas nuo izomerų poros C,D greitai išsivalo, tuo metu izomerų pora A,B lieka audiniuose. Nustatyta, kad izomerų poros C,D pusė gyvavimo laiko trukmė 24 valandos, o izomerų poros A,B viršija 14 dienų.

2 lentelė

Izomerinių porų, paimamų iš audinių, kiekis (išreikštas mg/kg)	Dienų eiga po pamaitinimo					
	0	1	2	3	4	5
A ir B izomerai	0,15	0,147	0,114	0,114	0,123	0,101
C ir D izomerai	0,122	0,052	0,024	0,014	0,011	0,005
Santykis	0,818	0,354	0,211	0,123	0,089	0,05

5 Pavyzdys

Masalas, turintis preparatą, paruošiamas sumaišant avižinius miltus su trans-brodifakumo acetone suspenzija, o po to džiovinant šį mišinį oru ir pridodant papildomą avižinių miltų dalį, iki produkto tampa lygiu 100 trans-brodifakumo masės dalių/min.

6 Pavyzdys

Pateiktas pavyzdys iliustruoja šį išradimą atitinkančias rodenticidines kompozicijas. Kiekvienam atvejui aktyvus ingredientas išrenkamas iš (±) trans-brodifakumo, raceminio bromadiolono C' ir D' izomerų mišinio ir trans-izomero, gauto 2 pavyzdyje, tarpo. Kompozicijos A, B ir C yra naudojamos papildomam praskiedimui. Kompozicijos D ir E yra koncentratų pavyzdžiai, žymiai patogesni saugojimui ir transportavimui, kuriuos galima atskiesti valgomu nešikliu,

tokiu, kaip kviečių miltai, kukurūzų miltai arba avižiniai miltai, ko pasekoje gaunamas preparatas, turintis nuo 25 iki 250 dalių/min aktyvaus ingrediento.

A. Masalo sudėtis

Ingredientai	masės %
Aktyvusis ingredientas	0,005
Chlorinti fenolai (apsaugojanti medžiaga)	0,005
Sintetinis parafinas (hidrofobinė medžiaga)	5,000
Baltymų hidrolizatas (graužikus pritraukianti priemonė)	2,500
Miltelių pavidalo kreida	4,500
Polietilenglikolis (priemonė, išsaugojanti drėgmę)	0,500
Berlyno mėlis (nuspalvinimas)	0,250
Kviečių miltai	iki 100,000

5

Ši kompozicija gali būti naudojama miltelių arba granuliu (grūdų) pavidalu.

B. Masalo sudėtis

Ingredientas	masės %
Aktyvusis ingredientas	0,005
Augalinis aliejus	5,000
Kukurūzų/avižinių miltų mišinys santykiu 3:1	90,000
Sacharozė	iki 100,00

C. Parafininio strypelio pavidalo kompozicija

Ingredientas	masės %
Aktyvusis ingredientas	0,005
Polietilenglikolis	0,050
Kukurūzų miltai	55,000

Sacharozė	5,000
Berlyno mēlis	0,250
Parafinas	iki 100,000

D. Skystas koncentratas

Ingredientas	masės %
Aktyvusis ingredientas	0,25
Augalinis aliejus	iki 100,00

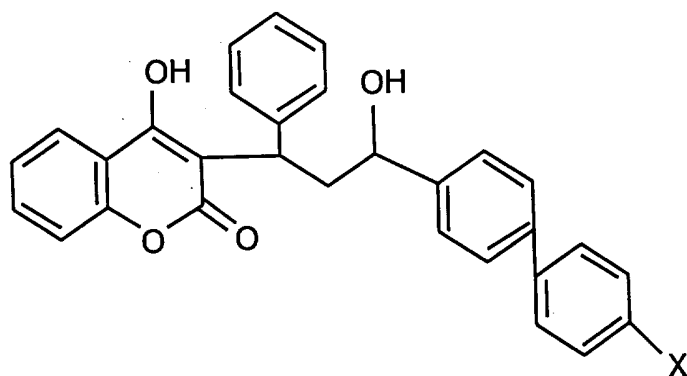
E. Miltelių pavidalo koncentratas

Ingredientas	masės %
Aktyvusis ingredientas	0,1
Mineralinis aliejus	10,0
	iki 100,0

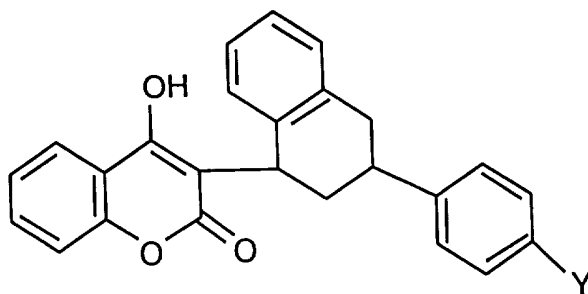
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Rodenticidinė kompozicija, kurią sudaro valgomas kietas arba skystas skiediklis arba nešiklis ir rodenticidiškai efektyvus 3-pakeisto 4-oksikumarino izomero kiekis, galinčio būti daugiau nei vienoje patvarioje izomerinėje formoje, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad šis izomeras, palyginus jį su 3-pakeisto 4-oksikumarino bet kuriuo kitu izomeru arba kitais izomerais, yra žymiai mažiau atsparus žinduolių, ne graužikų, audiniuose arba paukščių audiniuose, kurie gali praryti nunuodyto graužiko lavoną arba sulesti masalą, turintį rodenticidų, be to, ši kompozicija yra be kito izomero arba kitų izomerų.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad 3-pakeistas 4-oksikumarinas išrinktas iš junginių tarpo, atitinkančių formulę



kurioje X yra vandenilis, chloras arba bromas, arba atitinkančių formulę:



kurioje Y yra trifluormetilas, fenilas, 4-bromfenilas, 4-chlorfenilas, 4-trifluormetilfenilas, 4-cianofenilas, 4-trifluormetilfenoksi, 4-cianofenoksi arba 4-trifluormetilbenziloksi.

5

3. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad 3-pakeistas 4-oksikumarinas yra enantio-
merinės izomerų poros formoje, kurią sudaro 3R-(4'-
brombifenil-4-il)-1R-(4-oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tet-
10 rahidronaftalenas ir 3S-(4'-brombifenil-4-il)-1S-(4-
oksikumarin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas.

4. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad 3-pakeistas 4-oksikumarinas yra enantio-
15 merinės izomerų poros formoje, kurią sudaro 1-(4'-
brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-il)-(1S,3R)-pro-
panolis ir 1-(4'-brombifenil-4-il)-3-(4-oksikumarin-3-
il)-(1R,3S)-propanolis.

5. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i tuo, kad 3-pakeistas 4-oksikumarinas yra enantio-
merinės izomerų poros formoje, kurią sudaro 1R-(4-
oksikumarin-3-il)-3R-[4-(4-trifluormetilbenziloksi)fe-
nil]-1,2,3,4-tetrahidronaftalenas ir 1S-(4-oksikumarin-
25 3-il)-3S-[4-(4-trifluormetilbenziloksi)fenil]-1,2,3,4-
tetrahidronaftalenas.

6. Graužikų populiacijos sumažinimo būdas teritorijoje,
kurioje veisiasi didelis jų skaičius, b e s i s k i -
30 r i a n t i s tuo, kad šių gyvūnų veisimosi te-
ritorijoje kompozicija, pagal 1 punktą, išdėliojama
taip, kad būtų prieinama graužikams.

7. Kompozicijos pagal 1 punktą, gavimo būdas, b e s i -
35 s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima:

a) 3-pakeisto 4-oksikumarino izomerų arba izomero, kuris (arba kurie) trumpesnę laiką išlieka nepakitę gyvūnų ne graužikų, audiniuose, kaip apibrėžta 1 punkte, atskyrimą nuo bet kurio kito arba kitų izomerų;

5

b) tokiu būdu atskiro izomero arba izomerų sumaišymą su valgomu nešikliu taip, kad kompozicijoje būtų rodenticidiškai efektyvus atskirto izomero arba atskirtų izomerų kiekis, ir, jei būtina, kompozicijos suformavimą atskiromis formomis.

10

8. Būdas pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad kompoziciją suformuoja grūdelių arba granulių pavidalu.

15

9. 3-pakeisto 4-oksikumarino to izomero arba tų izomerų panaudojimas kaip rodenticido, kurie, palyginus su kitu izomeru arba kitais izomerais žymiai trumpesnę laiką išlieka nepakitę žinduolių, ne graužikų, audiniuose arba paukščių audiniuose, kurie gali sulesti arba masalą, turintį rodenticidų, arba nunuodytą graužiko lavoną.

20

10. Raceminio izomerų mišinio pagal bet kurią iš 3, 4 ir 5 punktų panaudojimas kaip rodenticido.

25