

Tentamen Octrooigemachtigden

Tentamen “Verdedigen van een octrooiaanvraag” (deel B)

chemie

6 oktober 2015

13.30 – 17.30 uur

TENTAMENOPGAVE “VERDEDIGEN VAN EEN OCTROOIAANVRAGE” (B) CHEMIE 2015

5

Brief van de cliënt

Geachte gemachtigde,

10 Onlangs ontving ik het onderzoeksrapport van Octrooicentrum Nederland. Daarin worden twee publicaties genoemd: D1 en D2. D1 wordt door Octrooicentrum Nederland gezien als
nieuwheidsschadelijk. D2 betreft een internationale aanvraag waarvan Octrooicentrum
Nederland zegt dat deze wel eens relevante stand van de techniek zou kunnen vormen als zij
wordt omgezet naar een Europese aanvraag met Nederland als aangewezen staat. Ik heb D1
15 gelezen en ik denk dat de materie van D1 inderdaad deels overlapt met de door mij ingediende
conclusies. Verder heb ik het register van het Europees Octrooibureau gecheckt en daaruit blijkt
dat D2 inmiddels inderdaad is omgezet naar een Europese aanvraag met Nederland als
aangewezen staat. Via het register heb ik ook een kopie (gelabeld D2A) kunnen bemachtigen
van het voorrangsdokument van D2. Ook heb ik een kopie van het voorrangsdokument van de
20 onderhavige aanvraag bijgevoegd. Dit voorrangsdokument betreft een Nederlandse aanvraag
die ik inmiddels heb ingetrokken.

Ik zou u willen vragen of mijn conclusies verleenbaar zijn op basis van D1 en D2, en zo niet, om
nieuwe conclusies op te stellen die mij de meest ruime bescherming geven, in het bijzonder voor
25 de verbindingen en de samenstellingen die ik heb uitgevonden, rekening houdend met de stand
van de techniek, en aan te geven waarom deze conclusies nieuw, inventief en industrieel
toepasbaar zijn. Ik wil ook graag dat u precies aangeeft op welke passages in de aanvragetekst
u de nieuwe conclusies baseert.

30 Met vriendelijke groet,

Drs. G. Heemskerk
Kennemer Agro B.V.

35

Publikatienummer: NL 2012568 A

Indieningsdatum: 16 september 2013

Publikatiedatum: 17 maart 2014

5 Voorrangsdokument: NL 2008568

Voorrangsdatum: 17 september 2012

Aanvrager: Kennemer Agro B.V.

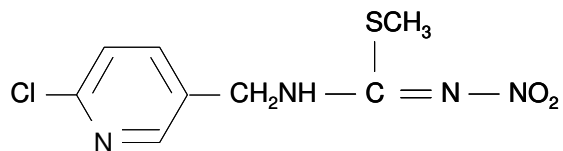
Insecticide actieve nitroverbindingen

10

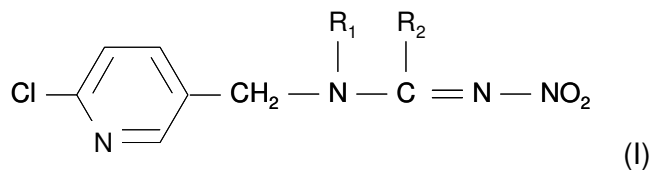
Beschrijving

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe nitroverbindingen, op werkwijzen ter bereiding ervan en op de toepassing ervan als insecticiden.

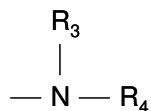
15 In de Europese octrooiaanvraag EP-A-0.555.111 is reeds beschreven dat de volgende stof, 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum, kan worden gebruikt om insecten te bestrijden:



Er zijn nu nieuwe nitroverbindingen gevonden met de formule (I)

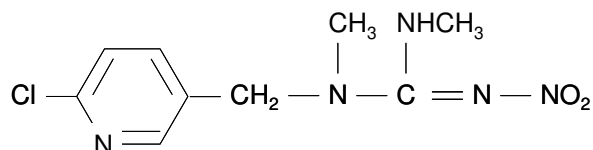


20 waarin R₁ waterstof of een C₁-C₄ alkyl is, en R₂ voorstelt

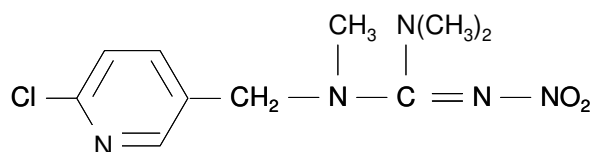


waarin R₃ en R₄ waterstof of een C₁-C₄ alkyl zijn.

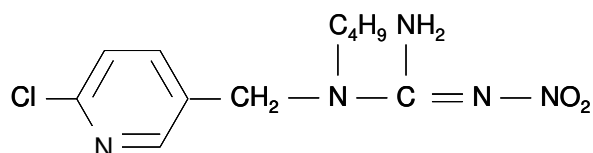
3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,3-dimethyl-2-nitroguanidine, volgens de formule:



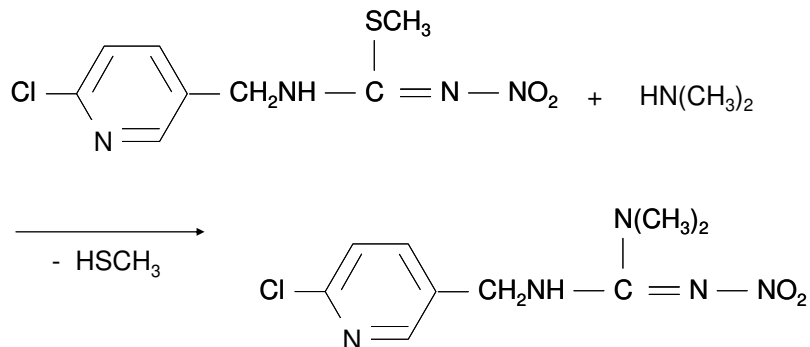
5 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1,3-trimethyl-2-nitroguanidine, volgens de formule:



3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1-butyl-2-nitroguanidine, volgens de formule:



10 Indien bijvoorbeeld bij de bovenstaande werkwijze 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-3-nitro-2-methylisothioureum en dimethylamine als uitgangsmaterialen worden toegepast, kan het verloop van de omzetting door de volgende vergelijking worden voorgesteld:



Als verbindingen met de formule (II) kunnen methylamine, diethylamine enzovoorts worden genoemd.

5 Geschikte verdunningsmiddelen zijn alle inerte oplosmiddelen. Zij omvatten bij voorkeur alifatische, cycloalifatische en aromatische, eventueel gechloreerde, koolwaterstoffen, zoals hexaan, cyclohexaan, petroleumether, of alcoholen, zoals methanol, ethanol, isopropylalcohol, en dergelijke.

De actieve verbindingen kunnen worden ingezet in de bestrijding van de volgende schadelijke organismen:

- 10 - uit de orde van de Homoptera, bijvoorbeeld *Aleurodes brassicae*, *Bemisia tabaci*, *Nephotettix cincticeps*
- uit de orde van de Diptera, bijvoorbeeld *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*,
- uit de orde van de Arachnida, bijvoorbeeld *Scorpio maurus* en *Latrodectus mactans*.

15

Insecticide samenstellingen omvattende ten minste één nitroverbinding met de formule (I) kunnen als oplossingen, emulgeerbare concentraten en bevochtigbare poeders op de gebruikelijke wijze worden bereid door de actieve verbindingen met de gebruikelijke toeslagstoffen, verdunningsmiddelen en emulgeermiddelen te mengen.

20

Emulgeerbare concentraten kunnen bijvoorbeeld worden bereid door de actieve verbindingen met verdunningsmiddelen te mengen, eventueel onder toepassing van emulgeermiddelen. Als verdunningsmiddelen zijn er in hoofdzaak aromatische koolwaterstoffen, zoals xyleen, toluen of alkylnaftalenen. Als emulgeermiddelen of emulgatoren kunnen niet-ionogene en anionogene emulgeermiddelen worden toegepast, zoals polyoxyethyleen-vetzuuresters, polyoxyethyleen-
25 vetalcohol ethers, bijvoorbeeld alkylarylpolyglycoleters.

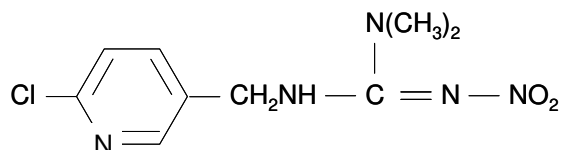
De formuleringen bevatten in het algemeen van 0,1 tot 95 gew.% actieve verbinding, bij voorkeur van 0,5 tot 90 gew.%. De concentratie aan actieve verbinding voor de voor het gebruik gereede vormen kunnen van 0,0000001 tot 100 gew.% van de actieve verbinding, bij voorkeur
30 tussen 0,0001 en 1 gew.% zijn.

De bereiding en toepassing van de actieve verbindingen volgens de uitvinding kunnen aan de onderstaande voorbeelden worden ontleend.

5

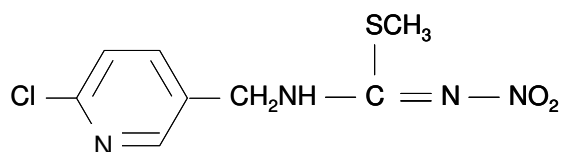
VOORBEELDEN

VOORBEELD 1:



10 1-(2-Chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum (1,3 g) werd in ethanol (20 ml) opgelost en aan de oplossing werd een waterige oplossing (50%) van dimethylamine (0.5 g) bij kamertemperatuur toegevoegd, gevolgd door een dag roeren bij 30°C. Ethanol in de oplossing werd onder verminderde druk afgedestilleerd en het product werd over een chromatografische kolom (het elueermiddel van een mengsel van methanol en chloroform) gezuiverd, waarbij het gewenste 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine (1,2 g) met een smeltpunt
15 in het traject van 158 tot 160°C werd verkregen.

Vergelijkingsvoorbeeld 1



20 Ter vergelijking werd een nitroisothioureumverbinding als beschreven in EP-A-0.555.111 als volgt bereid: Aan een oplossing van 2-methyl-3-nitroisothioureum (15,0 g) in dimethylsulfoxide (100 ml) werd geleidelijk natriumhydride (olievrij 2,9 g) bij 5°C toegevoegd, terwijl nog een uur werd geroerd. Daarna werd 2-chloor-5-chloormethylpyridine (18,0 g) aan de oplossing bij een temperatuur in het traject van 5 tot 10°C toegevoegd, gevolgd door een nacht roeren bij kamertemperatuur. Nadat het dimethylsulfoxide in de oplossing onder verminderde druk was
25 afgedestilleerd, werd het verkregen residu op een chromatografische kolom (het elueermiddel was een mengsel van ethanol en chloroform) gezuiverd, om het gewenste 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum (2,0 g) met een smeltpunt in het traject van 141 tot 143°C te verkrijgen.

Andere voorbeelden van nitroverbindingen volgens de uitvinding die op dezelfde manier als voorbeeld 1 werden bereid worden in tabel a genoemd.

5 Biologische tests

Proeven met *Nephotettix cincticeps*

Bereiding van een preparaat met de proefverbinding

10 Een emulgeerbaar concentraat werd bereid door 1 gew.deel van de actieve verbinding te mengen met 3 gew.delen xyleen als oplosmiddel dat 1 gew. deel polyoxyethyleenalkylfenylether als emulgeermiddel bevatte. Vlak voor toediening werd dit mengsel met water tot een tevoren vastgestelde concentratie verdund om een geschikt preparaat te vormen.

Onderzoeksmethode

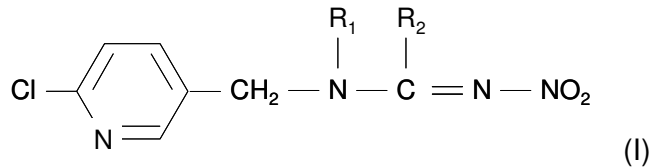
15 Op rijstplanten, ongeveer 10 cm groot, in potten met elk een diameter van 12 cm geplant, werd 10 ml per pot van de waterverdunding van elke actieve verbinding in een te voren vastgestelde concentratie, zoals hierboven bereid, gespreoid. De gespreide chemische stof werd gedroogd en een draadnet met een diameter van 7 cm en een hoogte van 14 cm werd over elke pot geplaatst en 30 vrouwelijke imago's van *Nephotettix cincticeps* werden in het net vrijgelaten. De potten werden elk in een kamer met constante temperatuur geplaatst en het aantal dode
20 insecten werd 2 dagen later onderzocht en de insectensterfte werd berekend.
De resultaten worden in Tabel a getoond.

Tabel a

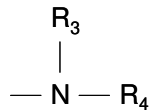
| 25 | Verbinding | Insectensterfte (%) |
|-------|---|---------------------|
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1-methyl-2-nitroguanidine | 82 |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine | 82 |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,3-dimethyl-2-nitroguanidine | 100 |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1,3-trimethyl-2-nitroguanidine | 100 |
| 30 | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1-butyl-2-nitroguanidine | 100 |
| <hr/> | | |
| | Vergelijkingsvoorbeeld 1 | |
| | 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum | 41 |

Conclusies

- 5 1. Nitroverbindingen volgens de formule (I)



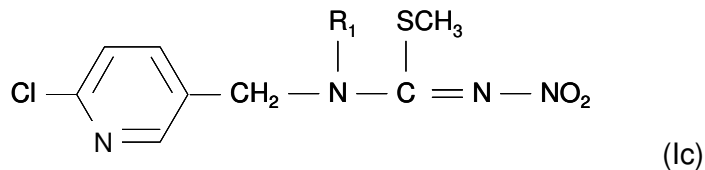
waarin R_1 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl is, en R_2 voorstelt



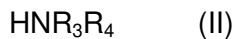
waarin R_3 en R_4 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn.

- 10 2. Insecticide samenstelling gekenmerkt, doordat zij ten minste één nitroverbinding met de formule (I) volgens de conclusie 1 omvat.

3. Werkwijze ter bereiding van nitroverbindingen met de formule (I) waarbij verbindingen met de formule (Ic)



- 15 waarin R_1 dezelfde betekenis als in conclusie 1 vermeld bezit, met de verbindingen met de formule (II)



waarin R_3 en R_4 dezelfde betekenis als in conclusie 1 bezitten, bij aanwezigheid van inerte

- 20 oplosmiddelen worden omgezet.

Onderzoeksrapport Schriftelijke opinie Octrooicentrum Nederland

Inzake:

5 Octrooiaanvraag NL 2012568

Indieningsdatum: 16 september 2013

Vorrangsdatum: 17 september 2012

Aanvrager: Kennemer Agro B.V.

10 Gemotiveerde verklaring ten aanzien van nieuwheid, inventiviteit en industriële toepasbaarheid

Nieuwheid Ja: Conclusies

Nee: Conclusies 1-3

Inventiviteit Ja: Conclusies

15 Nee: Conclusies

Industriële toepasbaarheid Ja: Conclusies 1-3

Nee: Conclusies

D1 = NL 2009398 A (TRANSGENTA), 12 februari 2011

20

Uit D1 zijn bekend verbindingen volgens conclusie 1 waarbij, uitgaande van de formule in conclusie 1, R_1 waterstof voorstelt en R_3 en R_4 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn, zoals de stof 3-(2-chloro-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine. Verder zijn uit D1 bekend insecticide samenstellingen die deze verbinding omvatten, als ook een werkwijze voor de bereiding ervan door de reactie van de corresponderende nitroisothioureumverbinding met dimethylamine in ethanol. Conclusies 1-3 zijn daarom niet nieuw in het licht van D1.

25

Andere geciteerde documenten

30 D2 = WO 2013/20417658 A (CROPPROTECT), 17 december 2013

D2 is gepubliceerd na de indieningsdatum van de onderhavige aanvraag maar heeft een oudere voorrangsdatum. Deze aanvraag kan, wanneer ze wordt omgezet naar een Europese aanvraag met Nederland als aangewezen staat, relevante stand van de techniek vormen.

35

Publikatienummer: NL 2009398 A

Indieningsdatum: 12 augustus 2009

5 Publikatiedatum: 12 februari 2011

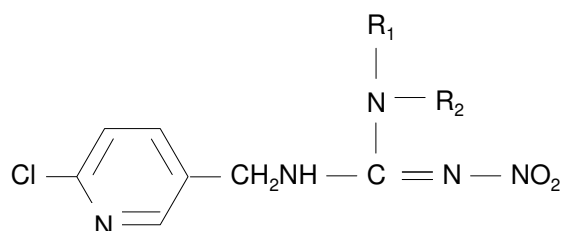
Voorrangsdokument: -

Voorrangsdatum: -

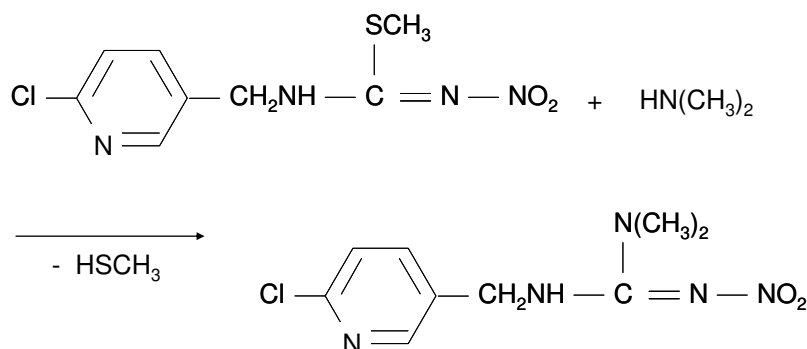
Aanvrager: Transgenta B.V.

Nieuwe nitroverbindingen

10 Nieuwe nitroverbindingen zijn ontwikkeld met de volgende structuurformule:



waarin R_1 en R_2 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn. Bijvoorbeeld de verbinding 3-(2-chloro-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine, welke volgens de volgende reactievergelijking kan worden bereid:



15

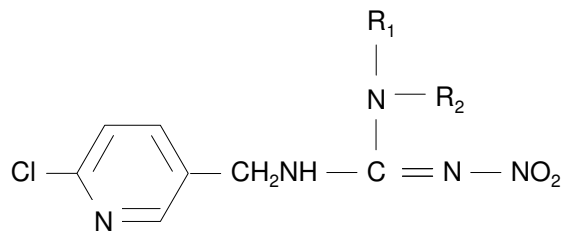
De reactie vindt plaats bij kamertemperatuur in een geschikt inert oplosmiddel zoals ethanol.

Deze nitroverbindingen zijn actief in het bestrijden van schadelijke organismen van de orde van Homoptera, Diptera en Arachnida, in het bijzonder Nephrotettix cincticeps die schade toebrengt

20 aan rijstplanten. Insecticide samenstellingen met deze werkzame stoffen kunnen op de gebruikelijke wijze worden geformuleerd als oplossing, emulgeerbaar concentraat of bevochtbaar poeder.

Conclusies

- 5 1. Nitroverbindingen volgens de formule

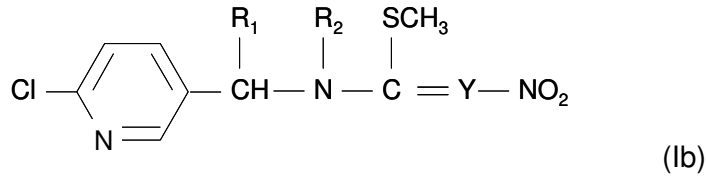


waarin R_1 en R_2 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn.

2. Insecticide samenstellingen omvattende een nitroverbinding volgens conclusie 1.

10

De verbindingen met de formule (I) kunnen met behulp van een werkwijze worden verkregen,
 5 waarbij verbindingen met de formule (Ib)



waarin R₁, R₂ en Y dezelfde betekenis als hierboven vermeld bezitten,
 met de verbindingen met de formule (II)

10 HNR_4R_5 (II)

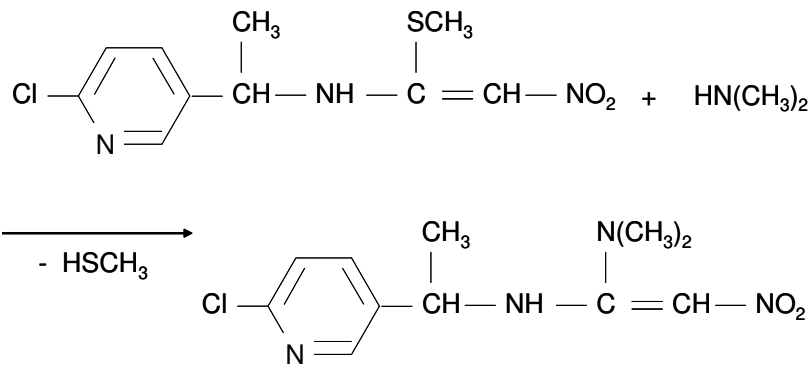
waarin R₄ en R₅ dezelfde betekenis als hierboven bezitten, bij aanwezigheid van inerte
 oplosmiddelen worden omgezet.

15 De nitroverbindingen volgens de uitvinding vertonen onverwachts een aanzienlijk grotere
 insecticide werking dan die welke uit de hierboven vermelde stand van de techniek bekend zijn.

In de formules zijn de C₁-C₄ alkylgroepen R₁, R₃ en R₄ lineair of vertakt, zoals methyl, ethyl, n-
 propyl en isopropyl en n-butyl, isobutyl, sec- en tert-butyl.

20

Indien bijvoorbeeld bij de bovenstaande werkwijze 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-
 methylthio-2-nitroethyleen en dimethylamine als uitgangsmaterialen worden toegepast, kan het
 verloop van de omzetting door de volgende vergelijking worden voorgesteld:



5 Als verbindingen met de formule (II) kunnen methylamine, diethylamine enzovoorts worden genoemd.

10 Geschikte verdunningsmiddelen zijn alle inerte oplosmiddelen. Zij omvatten bij voorkeur alifatische, cycloalifatische en aromatische, eventueel gechlloreerde, koolwaterstoffen, zoals hexaan, cyclohexaan, petroleumether, of alcoholen, zoals methanol, ethanol, isopropylalcohol en dergelijke.

Schadelijke organismen die met de actieve verbindingen kunnen worden bestreden zijn:

- uit de orde van de Homoptera, bijvoorbeeld *Aleurodes brassicae*, *Bemisia tabaci*, *Nephotettix cincticeps*
- 15 - uit de orde van de Diptera, bijvoorbeeld, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*,
- uit de orde van de Arachnida, bijvoorbeeld *Scorpio maurus* en *Latrodectus mactans*.

20 Insecticide samenstellingen omvattende ten minste één nitroverbinding met de formule (I) kunnen op de gebruikelijke wijze als oplossingen en bevochtigbare poeders worden bereid. Bevochtigbare poeders omvatten 20-60% van de actieve verbinding, 5-10% van een dispergeerbaar bevochtigend middel en voor het overige een vaste drager. Bevochtigende middelen zijn bijvoorbeeld kationische middelen, zoals cetyl trimethylammoniumbromide. Als vaste dragers kunnen gemalen natuurlijke mineralen, zoals kaoliënen, kleiaarden, krijt, worden

25 toegepast.

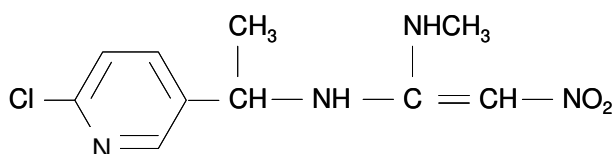
De formuleringen bevatten in het algemeen van 0,1 tot 95 gew.% actieve verbinding, bij voorkeur van 0,5 tot 90 gew.%. De concentratie aan actieve verbinding voor de voor het gebruik gereede vormen kunnen van 0,0000001 tot 100 gew.% van de actieve verbinding, bij voorkeur tussen 0,0001 en 1 gew.% zijn.

10

De bereiding en toepassing van de actieve verbindingen volgens de uitvinding kunnen aan de onderstaande voorbeelden worden ontleend.

VOORBEELDEN

VOORBEELD 1:

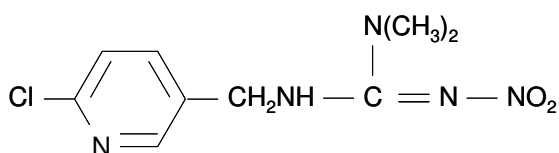


15

Aan een oplossing van 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethyleen (2,7 g) in ethanol werd een waterige oplossing (50%) van methylamine (1,0 g) bij kamertemperatuur toegevoegd, gevolgd door een dag roeren bij 30°C. Onder verminderde druk werd ethanol in de oplossing afgedestilleerd. Vervolgens werd het product over een chromatografische kolom (een mengsel van methanol en chloroform als het elueermiddel) gezuiverd. Er werd 2,4 gram van het product 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethyleen verkregen. Dit had een smeltpunt in het traject van 183 tot 186°C.

20

VOORBEELD 2:

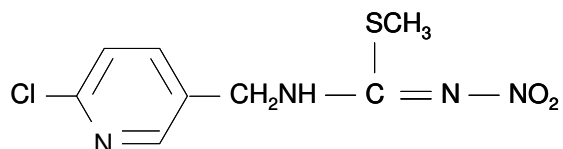


25

1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)2-methyl-3-nitroisothioureum (2,6 g) werd opgelost in ethanol (40 ml) en aan de oplossing werd een waterige oplossing (50%) van dimethylamine (1,0 g) bij kamertemperatuur toegevoegd, gevolgd door een dag roeren bij 30°C. Onder verminderde druk werd ethanol in de oplossing afgedestilleerd. Vervolgens werd het product over een chromatografische kolom (een mengsel van methanol en chloroform als het elueermiddel) gezuiverd. Er werd 2,4 gram van het product 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine verkregen. Dit had een smeltpunt in het traject van 158 tot 160°C.

30

Vergelijkingsvoorbeeld 1



10 Ter vergelijking werd een nitroisothioureumverbinding als beschreven in EP-A-0.555.111 als volgt bereid: Aan een oplossing van 2-methyl-3-nitroisothioureum (15,0 g) in dimethylsulfoxide (100 ml) werd geleidelijk natriumhydride (olievrij 2,9 g) bij 5°C toegevoegd, terwijl nog een uur werd geroerd. Daarna werd 2-chloor-5-chloormethylpyridine (18,0 g) aan de oplossing bij een

15 143°C te verkrijgen.

Andere voorbeelden van nitroverbindingen volgens de uitvinding die op dezelfde manier als voorbeelden 1 en 2 werden bereid worden in tabel 1 genoemd.

Tabel 1

| Verbinding nr. | R1 | R2 | R3 | Y | Insectensterfte (%) |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------------------------|----|---------------------|
| 1 | CH ₃ | CH ₃ | NH ₂ | CH | 90 |
| 2 | H | H | NH ₂ | CH | 90 |
| 3 | CH ₃ | H | NHCH ₃ | CH | 90 |
| 4 (vb.1) | H | H | N(CH ₃) ₂ | CH | 90 |
| 5 | CH ₃ | CH ₃ | NH ₂ | N | 78 |
| 6 | H | H | NHCH ₃ | N | 82 |
| 7 | H | CH ₃ | N(CH ₃) ₂ | N | 100 |
| 8 (vb.2) | H | H | N(CH ₃) ₂ | N | 82 |
| 9 | H | C ₄ H ₅ | NH ₂ | N | 100 |
| Vergelijkingsvoorbeeld 1 | | | | | 41 |

Biologische tests

5 Proeven met *Nephotettix cincticeps*

Bereiding van een preparaat met de proefverbinding

Een bevochtbaar poeder werd bereid bestaande uit 30% van de actieve verbinding, 10% cetyl trimethylammonium bromide en 60% gemalen krijt door deze ingrediënten met elkaar te mengen. Vlak voor toediening werd dit mengsel met water tot een tevoren vastgestelde

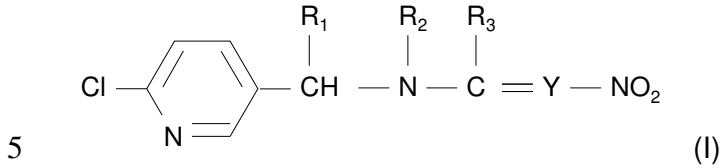
10 concentratie verdund om een geschikt preparaat te vormen.

Onderzoeksmethode

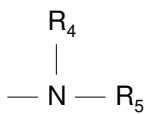
5 10 ml per pot van de waterverdunding van elke actieve verbinding in een te voren vastgestelde
concentratie, zoals hierboven bereid, werd op rijstplanten, ongeveer 10 cm groot, in potten met
elk een diameter van 12 cm geplant, gesproeid. De gesproeide chemische stof werd gedroogd
en een draadnet met een diameter van 7 cm en een hoogte van 14 cm werd over elke pot
geplaatst en 30 vrouwelijke imago's van *Nephotettix cincticeps* werden in het net vrijgelaten. De
10 potten werden elk in een kamer met constante temperatuur geplaatst. Het aantal dode insecten
werd 2 dagen later onderzocht en de insectensterfte werd berekend.
De resultaten worden in de laatste kolom van tabel 1 getoond.

Conclusies

1. Nitroverbindingen gevonden volgens de formule (I)



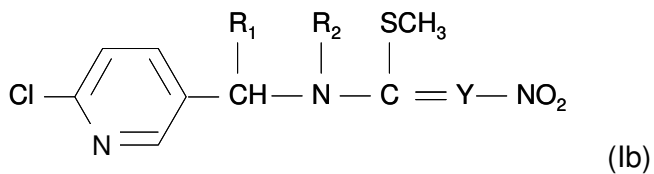
waarin R_1 en R_2 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl voorstellen, R_3 voorstelt



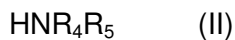
waarin R_4 en R_5 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn, en Y staat voor CH of N .

2. Insecticide samenstelling gekenmerkt, doordat zij ten minste één nitroverbinding met de
10 formule (I) volgens de conclusie 1 omvat.

3. Werkwijze ter bereiding van nitroverbindingen met de formule (I) waarbij verbindingen met de
formule (Ib)



15 waarin R_1 , R_2 en Y dezelfde betekenis als in conclusie 1 vermeld bezitten,
met de verbindingen met de formule (II)



20 waarin R_4 en R_5 dezelfde betekenis als in conclusie 1 bezitten, bij aanwezigheid van inerte
oplosmiddelen worden omgezet.

Voorrangsdocument van WO 2013/20417658 A

Aanvraagnummer: US 201289077893

5 Indieningsdatum: 17 juni 2012

Aanvrager: Cropprotect Inc.

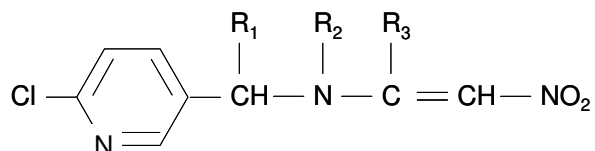
Insecticide actieve nitroverbindingen

10 Beschrijving

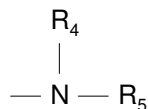
De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe nitroverbindingen die kunnen worden gebruikt als insecticiden, alsmede op werkwijzen ter bereiding ervan.

Uit de Europese octrooiaanvraag EP-A-0.555.111 is bekend de stof 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum en het gebruik ervan als insecticide.

15 Er zijn nu nieuwe nitroverbindingen gevonden met de formule (I)



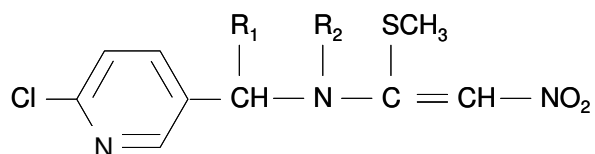
waarin R₁ en R₂ waterstof of een C₁-C₄ alkyl voorstellen, en R₃ voorstelt



waarin R₄ en R₅ waterstof of een C₁-C₄ alkyl zijn.

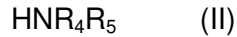
20

De verbindingen met de formule (I) kunnen met behulp van een werkwijze worden verkregen, waarbij verbindingen met de formule (Ib)



waarin R_1 en R_2 dezelfde betekenis als hierboven vermeld bezitten,
met de verbindingen met de formule (II)

5



waarin R_4 en R_5 dezelfde betekenis als hierboven bezitten, bij aanwezigheid van inerte oplosmiddelen worden omgezet.

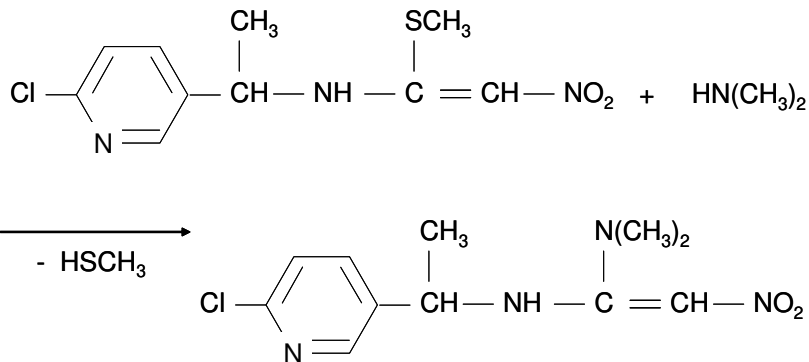
10

De nitroverbindingen volgens de uitvinding vertonen onverwachts een aanzienlijk grotere insecticide werking dan die welke uit de hierboven vermelde stand van de techniek bekend zijn.

15

In de formules zijn de C_1 - C_4 alkylgroepen R_1 , R_3 en R_4 lineair of vertakt, zoals methyl, ethyl, n-propyl en isopropyl en n-butyl, isobutyl, sec- en tert-butyl.

Indien bijvoorbeeld bij de bovenstaande werkwijze 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethyleen en dimethylamine als uitgangsmaterialen worden toegepast, kan het verloop van de omzetting door de volgende vergelijking worden voorgesteld:



20

Als verbindingen met de formule (II) kunnen methylamine, diethylamine enzovoorts worden genoemd.

25

5 Geschikte verdunningsmiddelen zijn alle inerte oplosmiddelen. Zij omvatten bij voorkeur alifatische, cycloalifatische en aromatische, eventueel gechlореerde, koolwaterstoffen, zoals hexaan, cyclohexaan, petroleumether, of alcoholen, zoals methanol, ethanol, isopropylalcohol en dergelijke.

Schadelijke organismen die met de actieve verbindingen kunnen worden bestreden zijn:

- 10 - uit de orde van de Homoptera, bijvoorbeeld *Aleurodes brassicae*, *Bemisia tabaci*, *Nephotettix cincticeps*
- uit de orde van de Diptera, bijvoorbeeld, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*,
- uit de orde van de Arachnida, bijvoorbeeld *Scorpio maurus* en *Latrodectus mactans*.

15 Insecticide samenstellingen omvattende ten minste één nitroverbinding met de formule (I) kunnen op de gebruikelijke wijze als oplossingen en bevochtigbare poeders worden bereid. Bevochtbare poeders omvatten 20-60% van de actieve verbinding, 5-10% van een dispergeerbaar bevochtigend middel en voor het overige een vaste drager. Bevochtigende middelen zijn bijvoorbeeld kationische middelen, zoals cetyl trimethylammonium bromide. Als
20 vaste dragers kunnen gemalen natuurlijke mineralen, zoals kaoliënen, kleiaarden, krijt, worden toegepast.

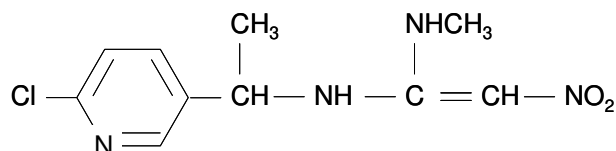
De formuleringen bevatten in het algemeen van 0,1 tot 95 gew.% actieve verbinding, bij voorkeur van 0,5 tot 90 gew.%. De concentratie aan actieve verbinding voor de voor het gebruik
25 gereede vormen kunnen van 0,0000001 tot 100 gew.% van de actieve verbinding, bij voorkeur tussen 0,0001 en 1 gew.% zijn.

De bereiding en toepassing van de actieve verbindingen volgens de uitvinding kunnen aan de onderstaande voorbeelden worden ontleend.

30

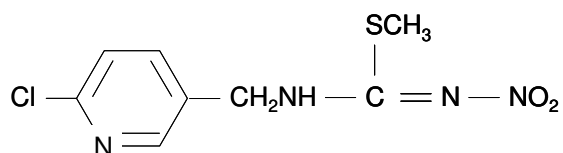
VOORBEELDEN

VOORBEELD 1:



10 Aan een oplossing van 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethyleen (2,7 g) in ethanol werd een waterige oplossing (50%) van methylamine (1,0 g) bij kamertemperatuur toegevoegd, gevolgd door een dag roeren bij 30°C. Onder verminderde druk werd ethanol in de oplossing afgedestilleerd. Vervolgens werd het product over een chromatografische kolom (een mengsel van methanol en chloroform als het elueermiddel) gezuiverd. Er werd 2,4 gram van het product 1-{1-(2-chloro-5-pyridyl)ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethyleen verkregen. Dit had een smeltpunt in het traject van 183 tot 186°C.

Vergelijkingsvoorbeeld 1



20 Ter vergelijking werd een nitroisothioureumverbinding als beschreven in EP-A-0.555.111 als volgt bereid: Aan een oplossing van 2-methyl-3-nitroisothioureum (15,0 g) in dimethylsulfoxide (100 ml) werd geleidelijk natriumhydride (olievrij 2,9 g) bij 5°C toegevoegd, terwijl nog een uur werd geroerd. Daarna werd 2-chloor-5-chloormethylpyridine (18,0 g) aan de oplossing bij een temperatuur in het traject van 5 tot 10°C toegevoegd, gevolgd door een nacht roeren bij kamertemperatuur. Nadat het dimethylsulfoxide in de oplossing onder verminderde druk was afgedestilleerd, werd het verkregen residu op een chromatografische kolom (het elueermiddel was een mengsel van ethanol en chloroform) gezuiverd, om het gewenste 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum (2,0 g) met een smeltpunt in het traject van 141 tot 143°C te verkrijgen.

25 Andere voorbeelden van nitroverbindingen volgens de uitvinding die op dezelfde manier als voorbeelden 1 en 2 werden bereid worden in tabel 1 genoemd.

Tabel 1

| Verbinding nr. | R1 | R2 | R3 | Insectensterfte (%) |
|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|---------------------|
| 1 | CH ₃ | CH ₃ | NH ₂ | 90 |
| 2 | H | H | NH ₂ | 90 |
| 3 | CH ₃ | H | NHCH ₃ | 90 |
| 4 (vb.1) | H | H | N(CH ₃) ₂ | 90 |
| Vergelijkingsvoorbeeld 1 | | | | 41 |

Biologische tests

- 5 Proeven met *Nephotettix cincticeps*

Bereiding van een preparaat met de proefverbinding

Een bevochtbaar poeder werd bereid bestaande uit 30% van de actieve verbinding, 10% cetyl trimethylammoniumbromide en 60% gemalen krijt door deze ingrediënten met elkaar te mengen. Vlak voor toediening werd dit mengsel met water tot een tevoren vastgestelde concentratie

- 10 verdund om een geschikt preparaat te vormen.

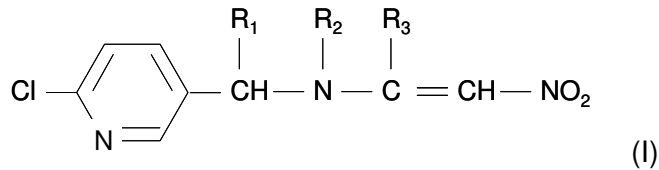
Onderzoeksmethode

10 ml per pot van de waterverduunning van elke actieve verbinding in een te voren vastgestelde concentratie, zoals hierboven bereid, werd op rijstplanten, ongeveer 10 cm groot, in potten met elk een diameter van 12 cm geplant, gesproeid. De gesproeide chemische stof werd gedroogd en een draadnet met een diameter van 7 cm en een hoogte van 14 cm werd over elke pot geplaatst en 30 vrouwelijke imago's van *Nephotettix cincticeps* werden in het net vrijgelaten. De potten werden elk in een kamer met constante temperatuur geplaatst. Het aantal dode insecten werd 2 dagen later onderzocht en de insectensterfte werd berekend.

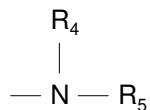
- 20 De resultaten worden in de laatste kolom van tabel 1 getoond.

Conclusies

- 5 1. Nitroverbindingen gevonden volgens de formule (I)



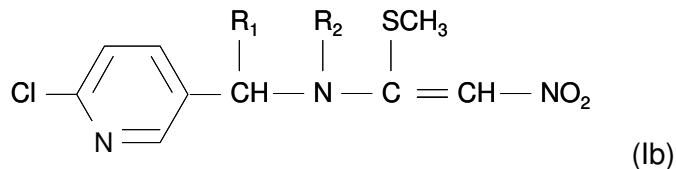
waarin R_1 en R_2 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl voorstellen en R_3 voorstelt



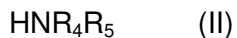
waarin R_4 en R_5 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn.

- 10 2. Insecticide samenstelling gekenmerkt, doordat zij ten minste één nitroverbinding met de formule (I) volgens de conclusie 1 omvat.

3. Werkwijze ter bereiding van nitroverbindingen met de formule (I) waarbij verbindingen met de formule (Ib)



- 15 waarin R_1 en R_2 dezelfde betekenis als in conclusie 1 vermeld bezitten, met de verbindingen met de formule (II)



- 20 waarin R_4 en R_5 dezelfde betekenis als in conclusie 1 bezitten, bij aanwezigheid van inerte oplosmiddelen worden omgezet.

Vorrangsdokument van NL 2012568 A

Aanvraagnummer: NL 2011998

Indieningsdatum: 17 september 2012

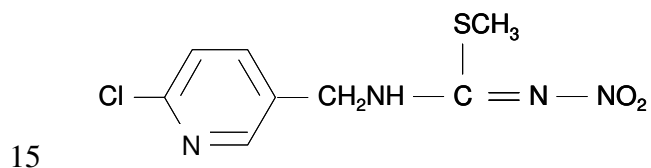
5 Aanvrager: Kennemer Agro B.V.

Insecticide actieve nitroverbindingen

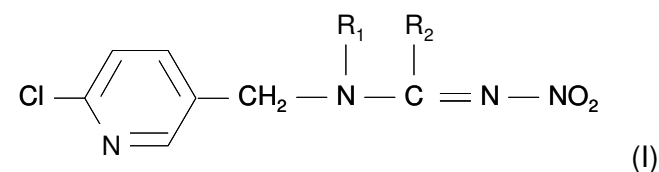
Beschrijving

10 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op nieuwe nitroverbindingen, op werkwijzen ter bereiding ervan en op de toepassing ervan als insecticiden.

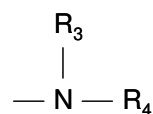
In de Europese octrooiaanvraag EP-A-0.555.111 is reeds beschreven dat de volgende stof, 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum, kan worden gebruikt om insecten te bestrijden:



Er zijn nu nieuwe nitroverbindingen gevonden met de formule (I)

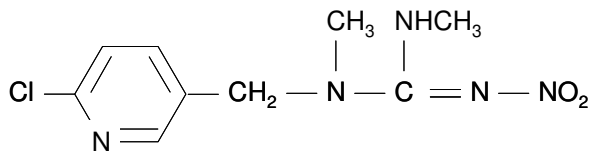


waarin R₁ waterstof of een C₁-C₄ alkyl is, en R₂ voorstelt



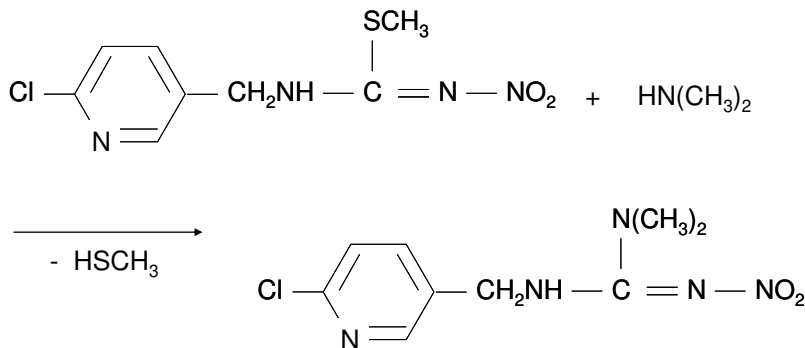
20 waarin R₃ en R₄ waterstof of een C₁-C₄ alkyl zijn.

3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,3-dimethyl-2-nitroguanidine, volgens de formule:



5

Indien bijvoorbeeld bij de bovenstaande werkwijze 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-3-nitro-2-methylisothioureum en dimethylamine als uitgangsmaterialen worden toegepast, kan het verloop van de omzetting door de volgende vergelijking worden voorgesteld:



10 Als verbindingen met de formule (II) kunnen methylamine, diethylamine enzovoorts worden genoemd.

15 Geschikte verdunningsmiddelen zijn alle inerte oplosmiddelen. Zij omvatten bij voorkeur alifatische, cycloalifatische en aromatische, eventueel gechlореerde, koolwaterstoffen, zoals hexaan, cyclohexaan, petroleumether, of alcoholen, zoals methanol, ethanol, isopropylalcohol, en dergelijke.

De actieve verbindingen kunnen worden ingezet in de bestrijding van de volgende schadelijke organismen:

- 20
- uit de orde van de Homoptera, bijvoorbeeld *Aleurodes brassicae*, *Bemisia tabaci*, *Nephotettix cincticeps*
 - uit de orde van de Diptera, bijvoorbeeld, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Drosophila melanogaster*,
 - uit de orde van de Arachnida, bijvoorbeeld *Scorpio maurus* en *Latrodectus mactans*.

Insecticide samenstellingen omvattende ten minste één nitroverbinding met de formule (I) kunnen als oplossingen, emulgeerbare concentraten en bevochtigbare poeders op de gebruikelijke wijze worden bereid door de actieve verbindingen met de gebruikelijke toeslagstoffen, verdunningsmiddelen en emulgeermiddelen te mengen.

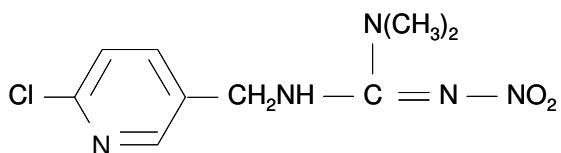
Emulgeerbare concentraten kunnen bijvoorbeeld worden bereid door de actieve verbindingen met verdunningsmiddelen te mengen, eventueel onder toepassing van emulgeermiddelen. Als verdunningsmiddelen zijn er in hoofdzaak aromatische koolwaterstoffen, zoals xyleen, toluen of alkylnaftalenen. Als emulgeermiddelen of emulgatoren kunnen niet-ionogene en anionogene emulgeermiddelen worden toegepast, zoals polyoxyethyleen-vetzuuresters, polyoxyethyleen-vetalcoholethers, bijvoorbeeld alkylarylpolyglycoethers.

De formuleringen bevatten in het algemeen van 0,1 tot 95 gew.% actieve verbinding, bij voorkeur van 0,5 tot 90 gew.%. De concentratie aan actieve verbinding voor de voor het gebruik gereede vormen kunnen van 0,000001 tot 100 gew.% van de actieve verbinding, bij voorkeur tussen 0,0001 en 1 gew.% zijn.

De bereiding en toepassing van de actieve verbindingen volgens de uitvinding kunnen aan de onderstaande voorbeelden worden ontleend.

VOORBEELDEN

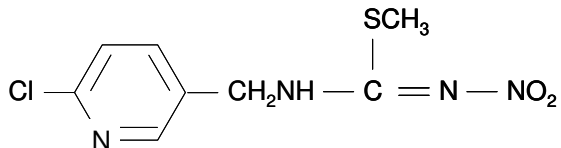
25 VOORBEELD 1:



1-(2-Chloor-5-pyridylmethyl)2-methyl-3-nitroisothioureum (1,3 g) werd in ethanol (20 ml) opgelost en aan de oplossing werd een waterige oplossing (50%) van dimethylamine (0.5 g) bij kamertemperatuur toegevoegd, gevolgd door een dag roeren bij 30°C. Ethanol in de oplossing werd onder verminderde druk afgedestilleerd en het product werd over een chromatografische kolom (het elueermiddel van een mengsel van methanol en chloroform) gezuiverd,

5 waarbij het gewenste 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine (1,2 g) met een smeltpunt in het traject van 158 tot 160°C werd verkregen.

Vergelijkingsvoorbeeld 1



10 Ter vergelijking werd een nitroisothioureumverbinding als beschreven in EP-A-0.555.111 als volgt bereid: Aan een oplossing van 2-methyl-3-nitroisothioureum (15,0 g) in dimethylsulfoxide (100 ml) werd geleidelijk natriumhydride (olievrij 2,9 g) bij 5°C toegevoegd, terwijl nog een uur werd geroerd. Daarna werd 2-chloor-5-chloormethylpyridine (18,0 g) aan de oplossing bij een temperatuur in het traject van 5 tot 10°C toegevoegd, gevolgd door een nacht roeren bij kamertemperatuur. Nadat het dimethylsulfoxide in de oplossing onder verminderde druk was
15 afgedestilleerd, werd het verkregen residu op een chromatografische kolom (het elueermiddel was een mengsel van ethanol en chloroform) gezuiverd, om het gewenste 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum (2,0 g) met een smeltpunt in het traject van 141 tot 143°C te verkrijgen.

Biologische tests

20 Proeven met *Nephotettix cincticeps*

Bereiding van een preparaat met de proefverbinding

25 Een emulsifieerbaar concentraat werd bereid door 1 gew.deel van de actieve verbinding te mengen met 3 gew.delen xyleen als oplosmiddel dat 1 gew. deel polyoxyethyleenalkylfenylether als emulgeermiddel bevatte. Vlak voor toediening werd dit mengsel met water tot een tevoren vastgestelde concentratie verdund om een geschikt preparaat te vormen.

Onderzoeksmethode

30 Op rijstplanten, ongeveer 10 cm groot, in potten met elk een diameter van 12 cm geplant, werd 10 ml per pot van de waterverdunding van elke actieve verbinding in een te voren vastgestelde concentratie, zoals hierboven bereid, gespreeid. De gespreide chemische stof werd gedroogd en een draadnet met een diameter van 7 cm en een hoogte van 14 cm werd over elke pot geplaatst en 30 vrouwelijke imago's van *Nephotettix cincticeps* werden in het net vrijgelaten.

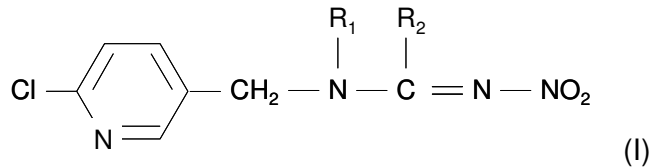
De potten werden elk in een kamer met constante temperatuur geplaatst en het aantal dode
5 insecten werd 2 dagen later onderzocht en de insectensterfte werd berekend.
De resultaten worden in Tabel a getoond.

Tabel a

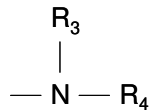
| | | Insectensterfte (%) |
|----|--|---------------------|
| 10 | Verbinding | |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1-methyl-2-nitroguanidine | 82 |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,1-dimethyl-2-nitroguanidine | 82 |
| | 3-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-1,3-dimethyl-2-nitroguanidine | 100 |
| 15 | Vergelijkingsvoorbeeld 1 | |
| | 1-(2-chloor-5-pyridylmethyl)-2-methyl-3-nitroisothioureum | 41 |

Conclusies

- 5 1. Nitroverbindingen volgens de formule (I)



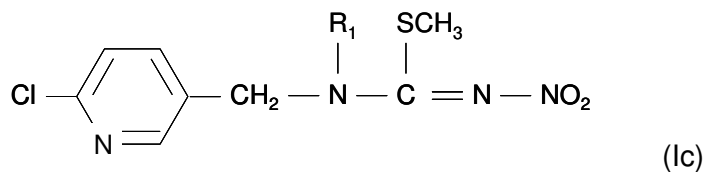
waarin R_1 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl is, en R_2 voorstelt



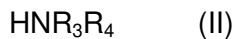
waarin R_3 en R_4 waterstof of een C_1 - C_4 alkyl zijn.

- 10 2. Insecticide samenstelling gekenmerkt, doordat zij ten minste één nitroverbinding met de formule (I) volgens de conclusie 1 omvat.

3. Werkwijze ter bereiding van nitroverbindingen met de formule (I) waarbij verbindingen met de formule (Ic)



- 15 waarin R_1 dezelfde betekenis als in conclusie 1 vermeld bezit, met de verbindingen met de formule (II)



waarin R_3 en R_4 dezelfde betekenis als in conclusie 1 bezitten, bij aanwezigheid van inerte

- 20 oplosmiddelen worden omgezet.