

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11

21

23

NUMERO	461.621
FECHA DE PRESENTACION	16.8.77

A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 31 279.2	12 Julio de 1.975	Rep. Federal Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COYC/AOIN	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-FENIL-N'-BENZOIL-UREAS.

71 SOLICITANTE (S)
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.-

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.

72 INVENTOR (ES)
Dr. Wilhelm Sirrenberg., Dr. Erick Klauke.,, Dr. Ingeborg Hammann., Dr. Wilhelm Stendel.

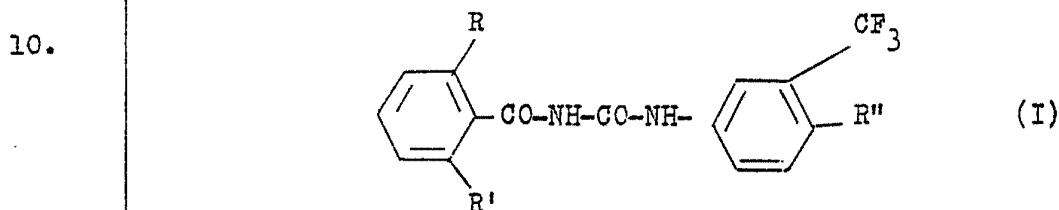
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
Don José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas N-fenil-N'-benzoil-úreas.

5. Ya es conocido que determinadas benzoilúreas, tales como por ejemplo N-(2,6-diclorobenzoil)-N'-(4-clorofenil- ó -3,4-diclorofenil)-úrea, tienen propiedades insecticidas (compárese: Patente publicada no examinada de la República Federal Alemana No. 2.123.236).

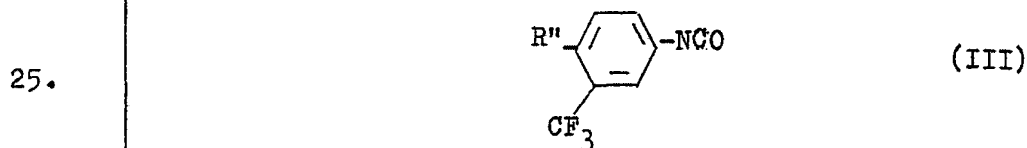
Se ha encontrado que las nuevas N-fenil-N'-benzoil-úreas de la fórmula (I)



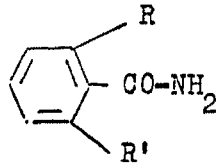
en la cual representan:

15. R cloro o fluor,
R' cloro, fluor o hidrógeno, y
R'' fluor, cloro o bromo,
tienen fuertes propiedades insecticidas.

20. Además se ha encontrado que se obtienen las nuevas N-fenil-N'-benzoil-úreas de la fórmula (I), si se reacciona isocianato de 3-trifluormetil-4-halogeno-fenilo de la fórmula (III)



30. con benzamidas de la fórmula (IV)



(IV)

5.

en cuyas fórmulas (III) y (IV)

R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de un disolvente.

10.

Sorprendentemente, las nuevas N-fenil-N'-benzoil-úreas según el invento tienen un efecto insecticida substancialmente mejor que los compuestos mas parecidos conocidos anteriormente del estado de la técnica de una constitución análoga y de igual orientación de actividad. Esto es tanto más sorprendente, porque según el estado de la técnica una substitución por 4-trifluormetilo produce el efecto insecticida óptimo en sustancias activas conteniendo fenilo y la introducción de un substituyente ulterior tiene como consecuencia tan solo una disminución de efecto [véase: J. Agr. Food. Chem.; Tomo 21, No. 3 (1973), página 351, Ejemplos 37, 38, 39 y página 354, Ejemplo 8]

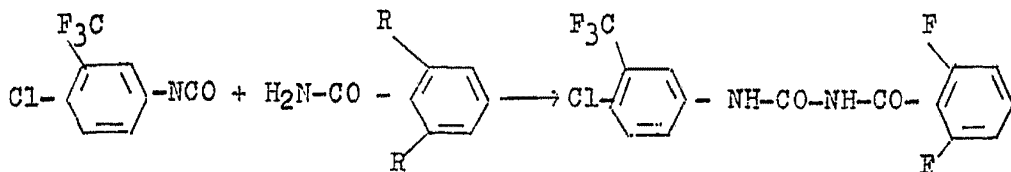
15.

20.

Por consiguiente, las sustancias según el invento representan un enriquecimiento de la técnica.

25.

Si, como materiales de partida, se emplean, isocianato de 4-cloro-3-trifluorometil-fenilo y 2,6-difluorbenzamida, el desarrollo de las reacciones puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas:



30.

Las sustancias de partida a emplear están definidas

en forma general por las fórmulas (II) y (III).

5. La 2,6-difluorbenzamida y las otras benzamidas son conocidas y pueden ser preparadas según procedimientos generalmente usuales (compárese: Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, Tomo 9, página 336).

Como ejemplos de benzamidas (IV) a hacerse reaccionar según el procedimiento, en detalle pueden mencionarse 2-cloro-, 2-fluor-, 2,6-dicloro- ó 2,6-difluorbenzamida.

10. El procedimiento para la producción de los compuestos de acuerdo con la invención, se realizados preferiblemente con el empleo concomitante de disolventes y diluyentes apropiados. Como tales entran en consideración prácticamente todos los disolventes orgánicos inertes. A éstos pertenecen particularmente hidrocarburos alifáticos y aromáticos eventualmente

15. clorados, tales como benceno, tolueno, xileno, bencina, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, clorobenceno; o éteres, por ejemplo éter dietílico o dibutílico, dioxano; además, cetonas, por ejemplo acetona, metiletil-, metil-iso-propil- o metilisobutilcetona; además, nitrilos, tales como aceto- o benzonitrilo.

20. La temperatura de reacción puede variar dentro de un margen amplio. Por lo general, se trabaja entre 0° y 120°C, preferiblemente entre 40° y 85°C.

25. La reacción se lleva a cabo generalmente a la presión normal.

Para la realización del procedimiento se aplican los componentes de reacción en proporciones equimolares. Un exceso de uno u otro de los componentes no aporta ninguna ventaja substancial.

30. Las 4-halogeno-3-trifluormetil-anilinas (IV) a apli-

car en el procedimiento, pueden ser aplicadas como tales o, sin su aislamiento intermedio, en forma de su mezcla de reacción obtenida de la reacción de amina y fosgeno. Esta mezcla de reacción es mezclada, en uno de los disolventes arriba indicados, por ejemplo con 2,6-difluorbenzamida. La reacción es llevada a cabo bajo las condiciones deseadas y el producto que se precipita, es aislado en forma usual por filtración, lavado y eventualmente recristalización.

5.

Los compuestos se presentan en forma cristalina con un punto de fusión agudo.

10.

Como ya se ha mencionado varias veces, las N-fenil-N'-benzoil-úreas según el invento se distinguen, a una favorable toxicidad para animales de sangre caliente y a una buena tolerabilidad por las plantas, por una eficacia insecticida sobresaliente. Actúan contra parásitos de plantas, así como en el sector de la medicina veterinaria contra ectoparásitos.

15.

Por esta razón, los compuestos según la invención pueden ser aplicados con buen resultado como parasíticidas en la tarea de la protección de plantas y en el sector de la medicina veterinaria.

20.

A los insectos chupadores pertenecen esencialmente pulgones (Aphidae), tales como el pulgón verde del duraznero (*Myzus persicae*), el pulgón negro de las habichuelas (*Doralis fabae*), el pulgón de la avena (*Rhopalosiphum padi*), el pulgón de las arvejas (*Macrosiphum pisi*), el pulgón de las papas (*Macrosiphum solanifolii*); además, el pulgón de agalla del grossellero (*Cryptomyzus horschelti*), el pulgón harinoso de manzanos (*Sappaphis mali*), el pulgón harinoso de ciruelos (*Hyalopterus arundinis*) y el pulgón negro de cerezos (*Myzus cerasi*); además, cochinillas (*Coccina*), por ejemplo, la cochinilla de

25.

30.

5. la hiedra (*Aspidiotus hederae*) la cochinilla de los agrios (*Lecanium hesperidum*), así como el pulgón pegajoso (*Pseudococcus maritimus*); tisanópteros (*Thysanoptera*), tales como *Hercinothrips femoralis*, y chinches, por ejemplo, la chinche de las remolachas (*Piesma quadrata*), la chinche del algodón (*Dysdercus intermedius*), la chinche de cama (*Cimex lectularius*), la chinche feroz (*Rhodnius prolixus*) y la chinche de Chagas (*Triatoma infestans*), además, cigarras, tales como *Euscelis bilobatus* y *Nephotettix bipunctatus*.
10. En cuanto a los insectos mordedores, principalmente han de mencionarse las orugas de mariposas (*Lepidoptera*), tales como la palomilla de las coles (*Plutella maculipennis*), la lagarta peluda (*Lymantria dispar*), la esfinge ano de oro (*Euproctis chrysorrhoea*), la oruga de librea (*Malacosoma neutria*); además, la noctuela de las coles (*Mamestra brassicae*) y
15. la noctuela de los sembrados (*Agrotis segetum*), la gran piérida de las coles (*Pieris brassicae*), la pequeña falena invernal (*Cheimatobia brumata*), la lagarta pequeña de la encina (*Tortrix viridana*), la oruga negra de antiope (*Laphygma frugiperda*) y
20. la rosquilla negra del algodón egipcio (*Prudenia litura*); además, la polilla de textiles (*Hyponomeuta padella*), la polilla de la harina (*Ephestia kühniella*) y la gran polilla de la cera (*Galleria mellonella*).
25. Además, a los insectos mordedores pertenecen los coleópteros (*Coleoptera*), por ejemplo el gorgojo (*Sitophilus granarius*) = *Calandra granaria*), la dorifora (*Leptinotarsa decemlineata*), la crisomela de la romaza (*Gastrophysa viridula*), la crisomela del rábano picante (*Phaedon cochleariae*), el escarabajo brillante de la colza (*Meligethes aeneus*), el coleóptero del frambueso (*Byturus tomentosus*), el gorgojo de las ha-
- 30.

5. bichuelas (*Bruchidius = Acanthoscelides obtectus*), el dermesto (*dermestes frischi*), el escarabajo de Khapra (*Trogoderma granarium*), el gorgojo pardo rojizo de la harina de arroz o tribolio castaño (*Tribolium castaneum*), el gorgojo del maíz (Calandra o *Sitophilus zeamais*), el anobio de pan (*Stegobium paniceum*), el tenebrio común (*Tenebrio molitor*) y la carcoma dentada de los cereales (*Oryzaephilus surinamensis*), pero también las especies que habitan en la tierra, por ejemplo larvas de eláteros (*Agriotes spec.*) y larvas de abejorros (*Melolontha melolontha*): cucarachas, tales como la cucaracha alemana (*Blattella germanica*), la cucaracha americana (*Periplaneta americana*), la cucaracha de Madeira (*Leucophaea o Rhyparobia madeirae*), la cucaracha negra de las cocinas (*Blatta orientalis*), la cucaracha gigante (*Blaberus giganteus*) y la cucaracha gigante negra (*Blaberus fuscus*), así como *Henschoutedenia flexivitta*; además, ortópteros, por ejemplo el grillo (*Acheta domesticus*); comejenes, tales como los comejenes de tierra (*Reticulitermes flavipes*) e himenópteros, tales como las hormigas, la hormiga de la pradera (*Lasius niger*).
- 10.
- 15.
20. Los dípteros comprenden esencialmente las moscas, tales como las drosófilas (*Drosophila melanogaster*), la mosca de frutas del Mediterráneo (*Ceratitis capitata*), la mosca doméstica (*Musca doméstica*), la pequeña mosca doméstica (*Fannia canicularis*), la mosca brillante (*Phormia aegina*) y el moscón azul de la carne (*Calliphora erythrocephala*), así como el tábano (*Stomoxys calcitrans*), además, mosquitos, por ejemplo cénzalos, tales como el mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*), el mosquito doméstico (*Culex pipiens*) y el mosquito de la malaria (*Anopheles stephensi*).
- 25.
30. Las sustancias activas según la invención pueden

- ser llevadas a las siguientes formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones, suspensiones, polvos, pastas y granulados. Estas se preparan en forma en si conocida por ejemplo por mezclado de las sustancias activas con diluyentes,
5. vale decir, disolventes líquidos, gases licuados que se encuentran bajo presión y/o sustancias portadoras sólidas, eventualmente bajo utilización de agentes tensioactivos, vale decir emulsionantes y/o dispersantes y/o agentes espumantes. En caso de utilización de agua como diluyente, pueden utilizarse,
10. como disolventes auxiliares por ejemplo también solventes orgánicos. Como disolventes líquidos entran básicamente en consideración: hidrocarburos aromáticos tales como xileno, tolueno, benceno, o alquilnaftalenos, hidrocarburos aromáticos clorados o hidrocarburos alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, hidrocarburos alifáticos tales como ciclohexano, parafinas por ejemplo fracciones de petróleo, alcoholes tales como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres, cetonas tales como acetona, metilacetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, solventes po-
15. lares fuertes tales como dimetilformamida y dimetilsulfóxido, así como agua, bajo agentes diluyentes o portadores gaseosos licuados, se entienden aquellos líquidos que son gaseosos a temperatura normal y bajo presión normal, por ejemplo gases propulsores de aerosol, tales como hidrocarburos halogenados
20. por ejemplo, freón; como portadores sólidos entran en consideración minerales naturales molidos tales como caolines, arcillas, talco, creta, cuarazo, attapulguita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como ácido silícico altamente disperso, óxido de aluminio y
25. silicatos, como agentes emulsionantes y/o espumantes entran en
- 30.

5. consideración: emulsionantes no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres polioxietilénicos de ácidos grasos, éteres polioxietilénicos de alcoholes grasos, por ejemplo éter alquilarilpoliglicólico, alquilsulfonatos, alquilsulfatos y arilsulfonatos; como agentes dispersantes: por ejemplo lignina, lejías de desecho de sulfito y metilcelulosa.

Las sustancias activas según el invento pueden estar presentes en las formulaciones en mezcla con otras sustancias activas conocidas.

10. Por lo general, las formulaciones contienen entre 0,1 y 95 % en peso de sustancia activa, preferiblemente entre 0,5 y 90 % en peso.

15. Las sustancias activas pueden ser aplicadas como tales, en forma de sus formulaciones o en las formas de aplicación de ellas preparadas, tales como soluciones listas para el uso, concentrados emulsionables, emulsiones, suspensiones, espumas, polvos rociables, pastas, polvos solubles, agentes de espolvoreo y granulados. La aplicación es efectuada en la forma usual, por ejemplo por rociada, pulverización, nebulización, espolvoreo, esparcimiento, fumigación, gasificación, riego, recubrimiento o incrustación.

20. Las concentraciones de la sustancia activa en las preparaciones listas para aplicar, pueden variar dentro de límites amplios. Por lo general, están entre 0,0001 y 10 %, preferiblemente entre 0,01 y 1%.

25. Las sustancias activas pueden ser aplicadas también con buen resultado en el procedimiento de volumen ultrabajo, donde es posible aplicar formulaciones de hasta un 95 % o hasta de un 100 %.

Ejemplo A

Ensayo con larvas de Phaeton

Disolvente: 3 partes en peso de dimetilformamida.

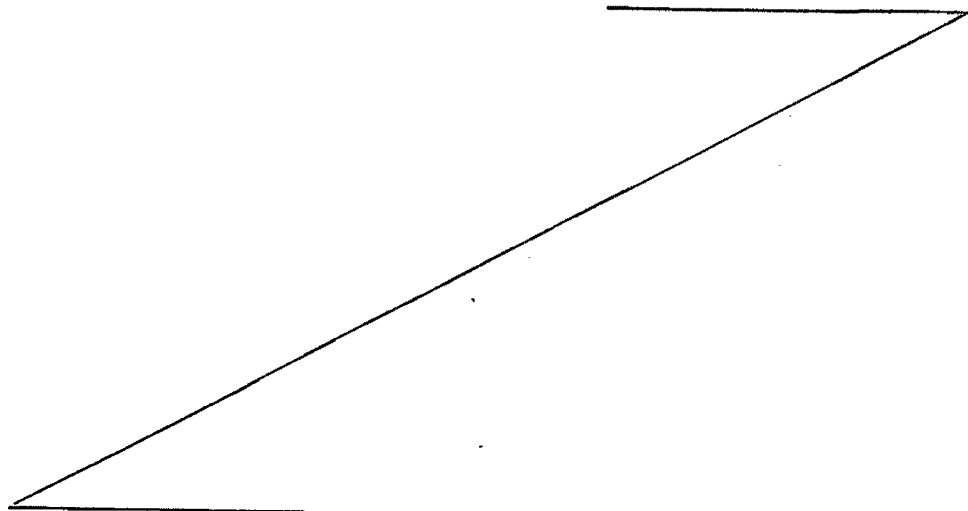
Emulsivo: 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico.

5. Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezcla 1 parte en peso de la sustancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye en concentrado con agua hasta la concentración deseada.

10. La preparación de sustancia activa es rociada sobre hojas de col (*Brassica oleracea*) hasta su mojadura al grado de formación de gotas y sobre estas hojas se colocan larvas de la crisomela del rábano picante (*Phaeton Cochleariae*).

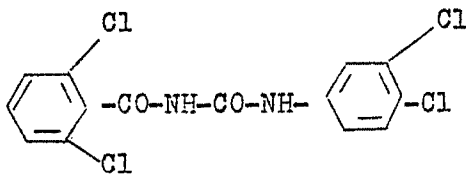
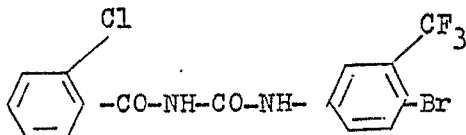
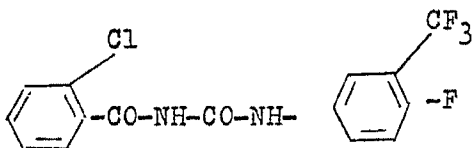
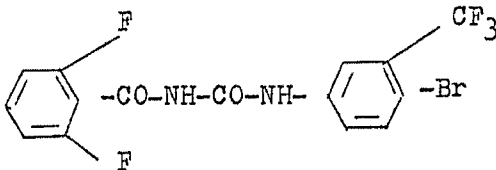
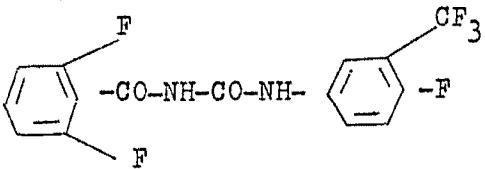
15. Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las larvas de crisomela, mientras que 0% significa que no fué matada ninguna larva de crisomela.

20. Las sustancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados constan en la siguiente tabla 1:



T a b l a 1

(Ensayo con larvas de Phaeton)

Substancia activa	Concentración de la subst. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 3 días.
5.	 <p>(conocido)</p>	<p>0,1 100 0,01 15</p>
10.		<p>0,1 100 0,01 100</p>
15.		<p>0,1 100 0,01 100</p>
20.		<p>0,1 100 0,01 100</p>
25.		<p>0,1 100 0,01 100</p>
30.		

Ejemplo B

Ensayo con *Plutella*

Disolvente: 3 partes en peso de dimetilformamida

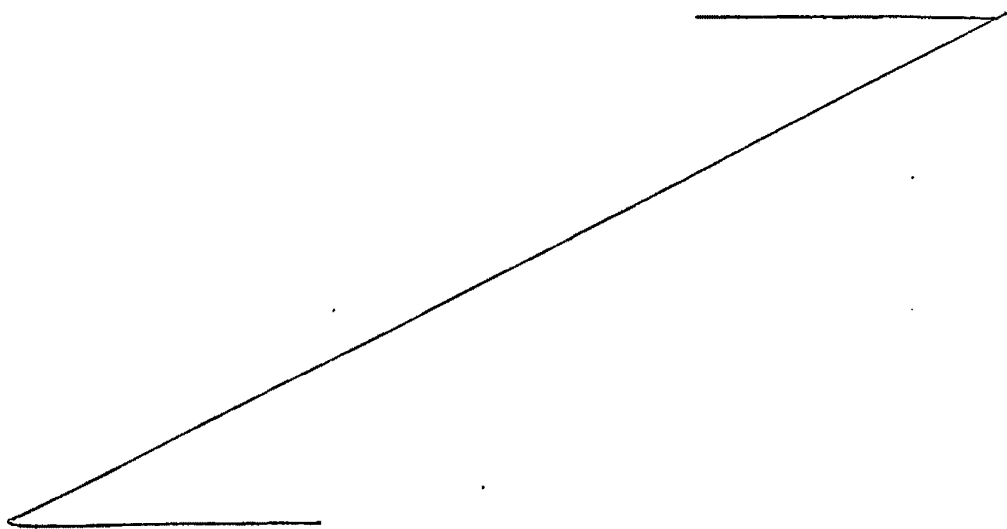
Emulsivo: 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico.

5. Para obtener una preparación adecuada de substancia activa, se mezcla 1 parte en peso de la substancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

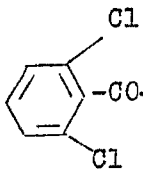
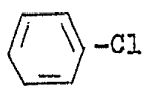
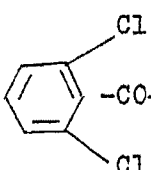
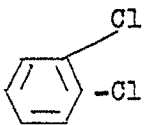
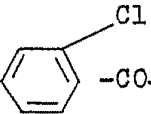
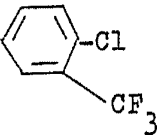
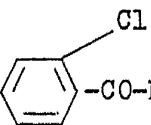
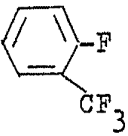
10. La preparación de substancia activa es rociada sobre hojas de col (*Brassica oleracea*) hasta su mojadura al grado de formación de rocío, y sobre las mismas se colocan orugas del arañuelo de las coles (*Plutella maculipennis*).

15. Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las orugas mientras que 0% significa que no fué matada ninguna oruga.

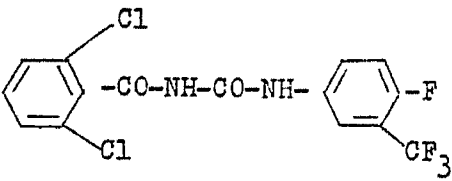
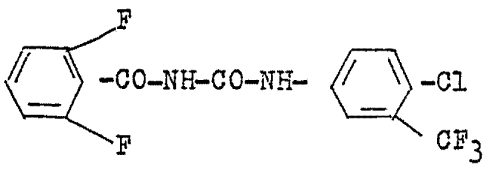
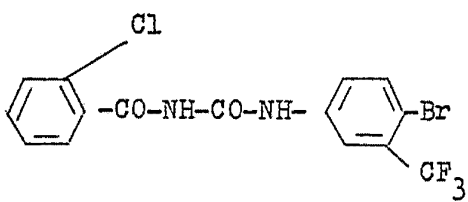
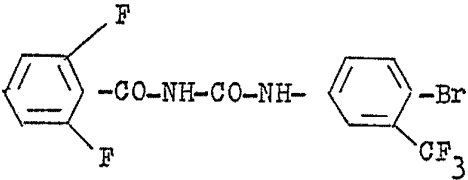
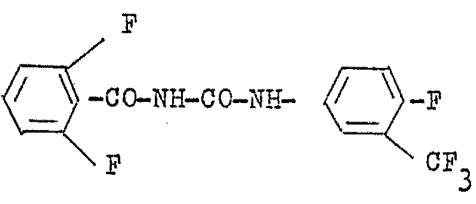
20. Las substancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados constan en la siguiente tabla 2:



T a b l a 2
(Ensayo con *Plutella*)

Substancia activa	Concentración de la subst. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 8 días
5.		
 	0,1 0,01	65 0
(conocida)		
10.		
 	0,1 0,01 0,001	100 100 15
(conocida)		
15.		
 	0,1 0,01 0,001	100 100 100
20.		
 	0,1 0,01 0,001	100 100 100
25.		

T a b l a 2 (continuación)
(Ensayo con Plutella)

	Substancia activa	Concentración de la subst. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 8 días
5.		0,1 0,01 0,001	100 100 100
10.		0,1 0,01 0,001	100 100 100
15.		0,1 0,01 0,001	100 100 100
20.		0,1 0,01 0,001	100 100 100
25.		0,1 0,01 0,001	100 100 100
30.			

Ejemplo C

Ensayo con *Laphygma*

Disolvente: 3 partes en peso de dimetilformamida

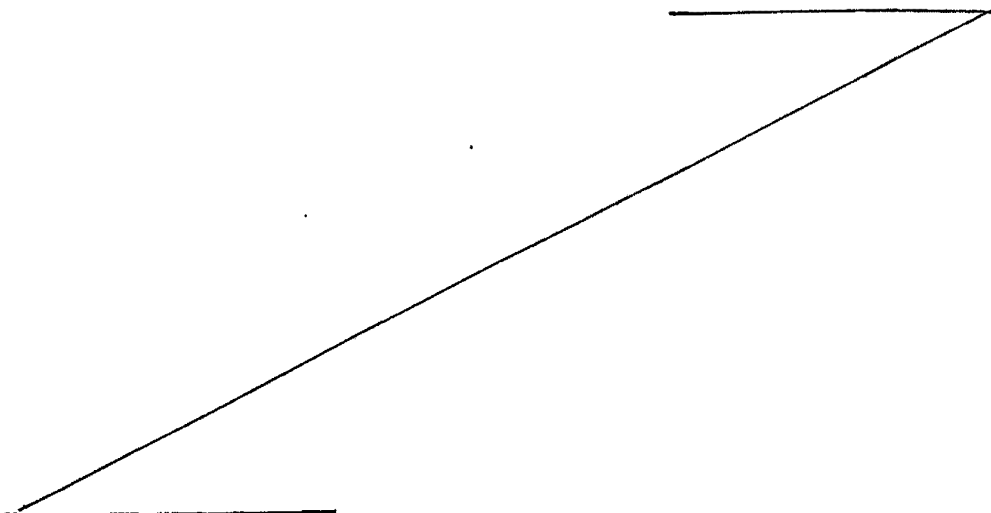
Emulsivo: 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico.

5. Para obtener una preparación adecuada de substancia activa, se mezcla 1 parte en peso de substancia activa con la cantidad indicada del disolvente y con la cantidad indicada del emulsivo, y se diluye el concentrado con agua hasta la concentración deseada.

10. Se pulveriza la preparación de substancia activa sobre hojas de algodón (*Gossypium hirsutum*) hasta su mojadura al grado de la formación de rocío, y sobre las hojas se colocan orugas de la noctuela (*Laphygma exigua*).

15. Al cabo de los tiempos indicados, se determina la destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las orugas, mientras que 0 % significa que no fué matada ninguna oruga.

20. Las substancias activas, sus concentraciones, los tiempos de evaluación y los resultados, constan en la siguiente tabla 3:



T a b l a 3

(Ensayo con *Laphygma*)

Substancia activa	Concentración de la subst. activa en %	Grado de destrucción en % al cabo de 8 días
5.		
	0,001	100
	0,0001	50
10.	0,00001	0
	(conocida)	
15.		
	0,001	100
	0,0001	100
	0,00001	100
20.		
	0,001	100
	0,0001	100
25.	0,00001	100

Ejemplo D

Ensayo con larvas parasitarias de moscas.

Disolvente: 35 partes en peso de éter etilénpoliglicol-mono-metílico,

5. Emulsivo: 35 partes en peso de éter nonilfenolpoliglicólico.

Para obtener una preparación adecuada de sustancia activa, se mezclan 30 partes en peso de la respectiva sustancia activa con la cantidad indicada del disolvente que contiene la proporción arriba indicada del emulsivo y se diluye el concentrado así obtenido con agua hasta la concentración deseada.

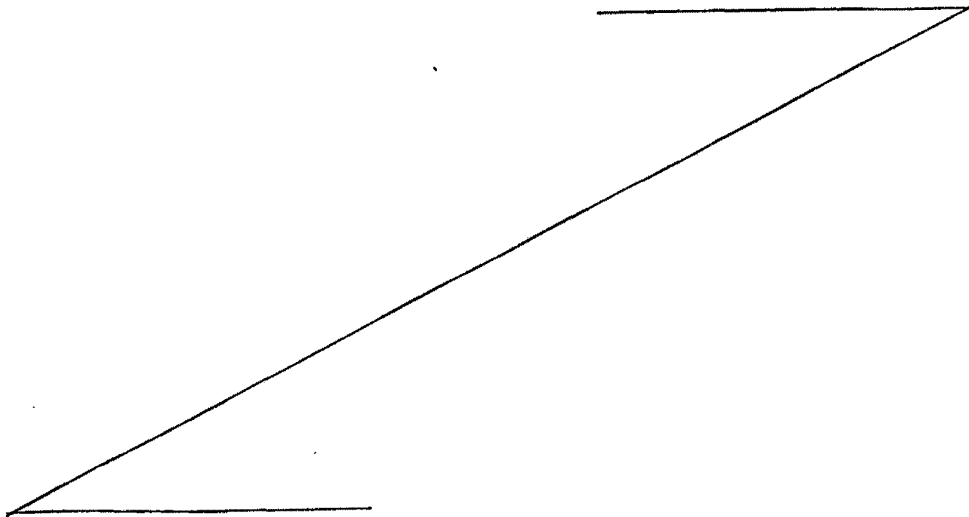
10.

Unas 20 larvas de moscas (*Lucilia cuprina*) son introducidas en un tubito de ensayo que contiene aproximadamente 2 cm³ de musculatura de caballo. A esta carne de caballo se aplican 0,5 ml de la preparación de sustancia activa. Al cabo de 24 horas, se determina el grado de destrucción en %, significando 100 % que fueron matadas todas las larvas, y 0 % que no fué matada ninguna larva.

15.

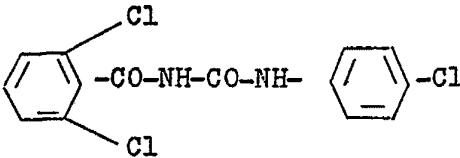
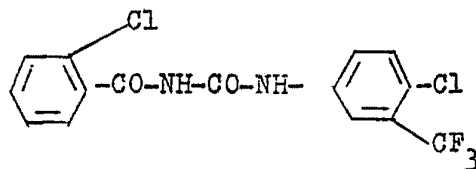
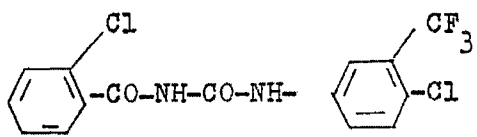
Los resultados de los ensayos están resumidos en la tabla 4.

20.



T a b l a 4

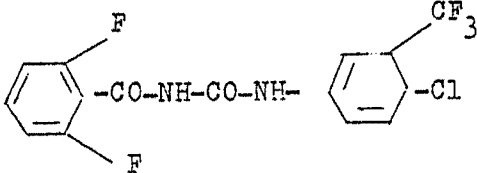
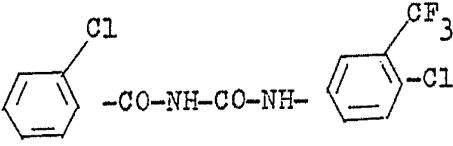
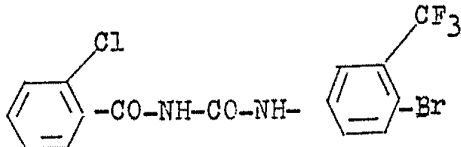
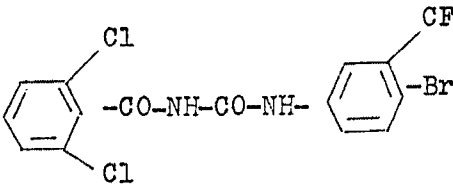
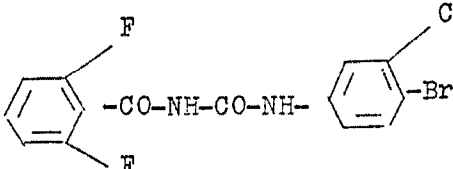
Ensayo con *Lucilla cuprina* resistente

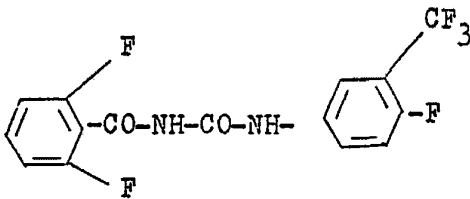
	Substancia activa	Concentración de la subst. activa en ppm	Efecto en % <i>Lucilla cuprina</i> res.
5.	 <p>(conocida)</p>	100	0
10.			
15.		100 30 10	100 100 0
	<u>Ejemplo 1</u>		
20.			
25.	<p>A una disolución caliente a 90°C de 4,68 g (0,03 moles) de 2-clorobenzamida en 100 cm³ de tolueno se agregan 6,66 g (0,03 moles) de 3-trifluormetil-4-cloro-fenilisocianato (Kp 12/94°C; punto de fusión 33-34°C) disueltos en 20 cm³ de tolueno. La composición se agota 10 horas a 100°C y a continuación se elimina una parte del disolvente en vacío. El residuo cristalizado se filtra por succión, se lava con un poco de tolueno y</p>		
30.			

éter de petróleo y se seca. Se obtienen 7,2 g (64 % de la teoría) de N-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-N'-(2-clorobencil)-urea analíticamente pura con un punto de fusión de 164°C.

De forma análoga a la del ejemplo 1 pueden obtenerse

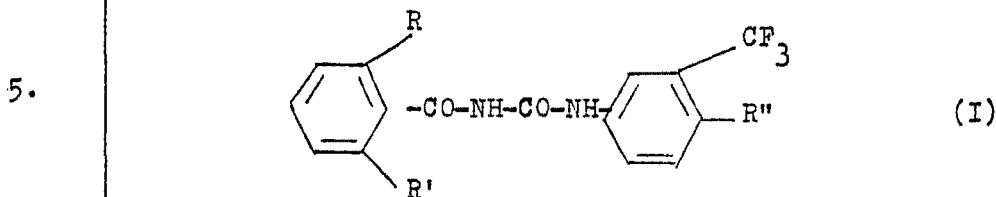
5. los compuestos siguientes:

Ejemplo No.	Constitución	Datos físicos (P.f.°C)	Rendimiento (% de la teoría)
10.		220	95
15.		154	55
20.		182	47
25.		216	76
30.		222	78

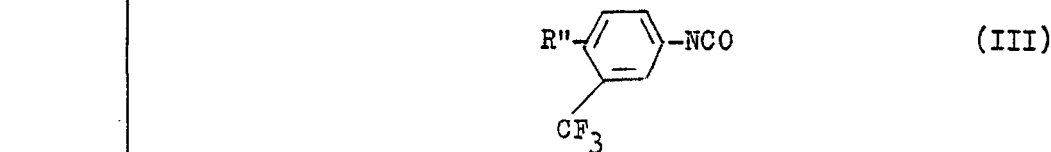
Ejemplo No.	Constitución	Datos físicos (P.f.°C)	Rendimiento (% de la teoría)
5.	<p>7</p>  <p><chem>Fc1cc(F)ccc1C(=O)Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2F</chem></p>	213	82
10.	<p>Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.</p>		

REIVINDICACIONES

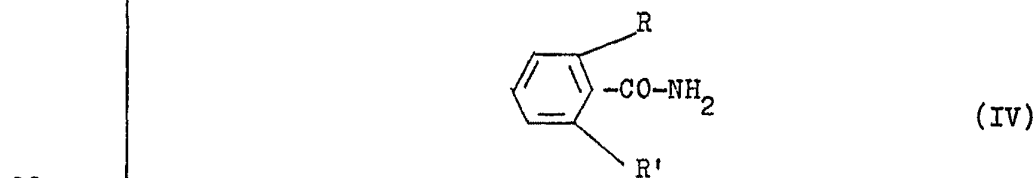
1.- Procedimiento para la obtención de n-fenil-n'-benzoil-ureas, de la fórmula (I)



10. en la que R es cloro o fluor, R' es cloro, fluor o hidrógeno y R'' es fluor, cloro o bromo, caracterizado porque se hace reaccionar isocianato de 3-trifluormetil-4-halogeno-fenilo de la fórmula (III):



se hace reaccionar con bezamidas de la fórmula (IV):



en cuyas fórmulas (III) y (IV) R, R' y R'' tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de un disolvente.

25. 2.- Procedimiento para la obtención de n-fenil-n'-benzoil-úreas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas escritas a máquina
por una sola cara.

Madrid, 31 JUL. 1972

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'B' followed by a surname that is partially obscured by the signature's flourish.