



19	ES	11	405759	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION 4 ENE 1978		

PATENTE DE INVENCION

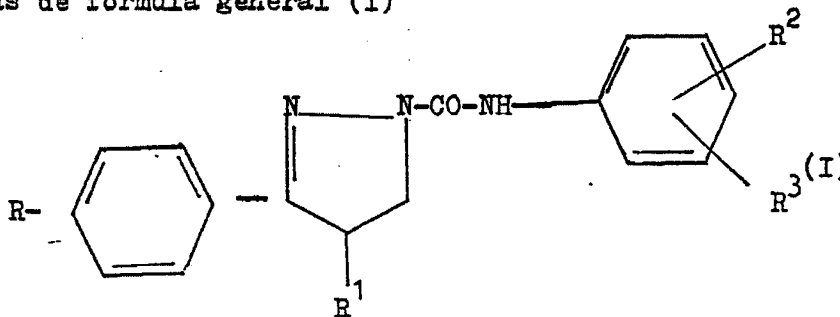
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
P 27 00 288.6	5 de Enero de 1.977	R.F. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A01N	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR FENILCARBAMOIL-PIRAZOLINAS"		
71 SOLICITANTE (S)		
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Leverkusen-Bayerwerk República Federal Alemana.		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Wilhelm Sirrenberg, Dr. Erich Klauke, Dr. Ingeborg Hammann, Dr. Wilhelm Stendel.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO		

20 JUL. 1978

El presente invento se refiere a un procedimiento para preparar nuevas fenilcarbamoilpirazolin_{as} que tienen propiedades insecticidas.

5 Ya es conocido que fenilcarbamoil-mono- ó difenilpirazolin_{as}, por ejemplo 1-(clorofenilcarbamoil)-3-(4-clorofenil)-, 1-(4-clorofenilcarbamoil)-3-(4-clorofenil)-4-metil- ó 1-(4-clorofenilcarbamoil)-3,5-bis-(4-clorofenil)-2-pirazolina, se distinguen por su eficacia insecticida (véanse por ejemplo las patentes publicadas no examinadas de la Rep. Fed. de Alemania N^{os}. 2.304.584
10 y 2.529.689).

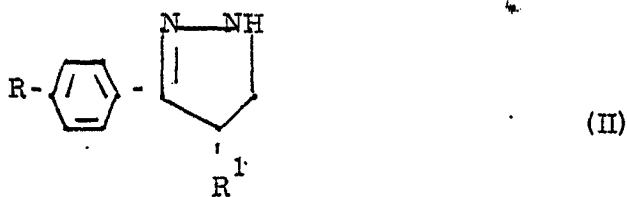
Ahora se han encontrado las nuevas fenilcarbamoilpirazolin_{as} de fórmula general (I)



en la cual

- 15 R, representa halógeno;
R₁, hidrógeno o alquilo;
R₂, hidrógeno o halógeno, y
R₃, haloalquilo.

Además se ha encontrado que se obtienen las fenilcarbamoil-pirazolin_{as} de fórmula (I) son obtenidas haciendo reaccionar
20 3-halofenil-2-pirazolin_{as} de fórmula (II)

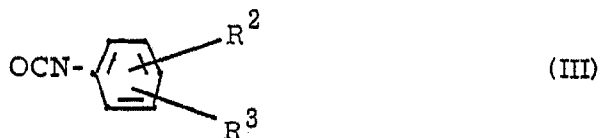


en la cual

R y R¹ tienen los significados arriba indicados,

con isocianatos de fenilo de fórmula (III)

5



en la cual

R² y R³ tienen los significados arriba indicados,

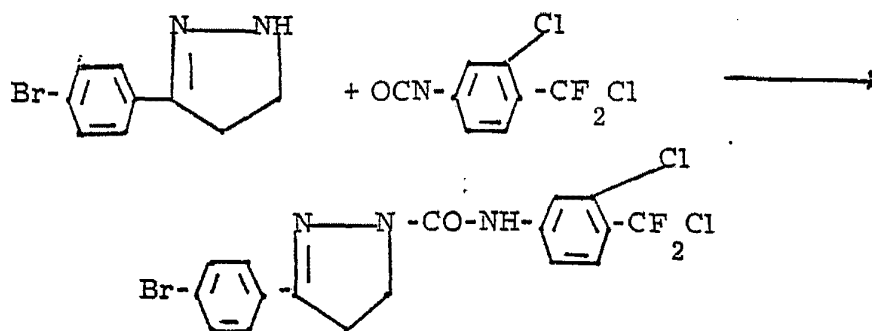
eventualmente en presencia de un disolvente o diluyente.

10

Sorprendentemente las fenilcarbamoil-pirazolinas según la invención muestran un efecto insecticida mejor que las correspondientes fenilcarbamoil-mono y di-fenil-pirazolinas de constitución analoga e igual orientación de actividad. Los productos de acuerdo con la presente invención, por consiguiente, representan un verdadero enriquecimiento de la técnica.

15

Si se emplean como sustancias de partida, a título de ejemplo la 3-(4-bromofenil)-2-pirazolina y el isocianato de 3-cloro-4-monoclorodifluometil-fenilo, el desarrollo de la reacción puede ser representado por el siguiente esquema de fórmulas



Las 3-halofenil-2-pirazolinás y los isocianatos de fenilo a emplear como substancias de partida, están definidos en forma general por las fórmulas (II) y (III). En éstas, sin embargo, preferiblemente representan

- R, cloro o bromo;
- R¹, hidrógeno o alquilo lineal o ramificado con 1 a 3 átomos de carbono, particularmente metilo.
- 10 R², hidrógeno o cloro, y
- R³, monoclorodifluometilo, dicloromonofluometilo, monofluometilo o difluometilo.

Las 3-halofenil-2-pirazolinás (II) son conocidas y pueden prepararse según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase por ejemplo la patente publicada no examinada de la

15 Rep. Fed. de Alemania No. 2.529.689).

Como ejemplos de las 3-halofenil-2-pirazolinás, sean mencionadas en particular:

- 3-(4-clorofenil)-2-pirazolina,
- 20 3-(4-bromofenil)-2-pirazolina,

3-(4-clorofenil)-4-metil-2-pirazolina,

3-(4-bromofenil)-4-metil-2-pirazolina,

Los isocianatos de fenilo (III) a emplear
además como sustancias de partida son en parte conocidas o pueden
5 prepararse según procedimientos conocidos de la bibliografía (véase
por ejemplo, la patente publicada no examinada de la Rep. Fed. de
Alemania No. 2.529.689).

Como ejemplos de los mismos sean mencio-
nados en particular:

- 10 isocianato de 4-monofluometil-fenilo,
isocianato de 4-difluometil-fenilo,
isocianato de 4-monoclorodifluometil-fenilo,
isocianato de 4-dicloromonofluometil-fenilo,
isocianato de 3-cloro-4-monofluometil-fenilo,
15 isocianato de 3-cloro-4-difluometil-fenilo,
isocianato de 3-cloro-4-monoclorodifluometil-fenilo,
isocianato de 3-cloro-4-dicloromonofluoro-fenilo.

El procedimiento para la producción de
los compuestos según la invención es realizado preferiblemente em-
20 pleando disolventes o diluyentes apropiados. Como tales entran en
consideración prácticamente todos los disolventes orgánicos inertes.
A éstos pertenecen particularmente los hidrocarburos alifáticos y aro-
máticos eventualmente clorados, tales como benceno, tolueno, xileno,
nafta, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono,
25 clorobenceno;

los éteres, por ejemplo éter dietílico y éter dibutílico, dioxano; las cetonas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona y metilisopropilcetona; los nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo.

5 La temperatura de reacción puede ser variada dentro de márgenes amplios. Por lo general se trabaja entre 20 y 120°C, preferiblemente entre 50 y 90°C.

La reacción generalmente se desarrolla a presión normal.

10 Para la realización del procedimiento se aplican las sustancias de partida preferiblemente en relación equimolar. Un exceso de uno u otro de los componentes no aporta ninguna ventaja substancial. La reacción es llevada a cabo preferiblemente en uno de los disolventes o diluyentes indicados, a temperatura algo elevada. Terminada la reacción se enfría, con lo que los
15 compuestos se separan por cristalización.

Los nuevos compuestos (I) se presentan en forma cristalina y se caracterizan por su punto de fusión.

20 Como ya se ha mencionado varias veces, las carbamoil-pirazolinás según la invención se distinguen por una eficacia insecticida sobresaliente. Son eficaces contra insectos que dañan las plantas, y en el sector de la medicina veterinaria, contra ectoparásitos, tales como larvas parasitarias de moscas.

25 A una buena tolerabilidad por las plantas y a una favorable toxicidad para animales de sangre caliente, las subs-

tancias activas se prestan para combatir parásitos animales, particularmente insectos, y nematodos que ocurren en la agricultura, en la silvicultura, en el sector de la protección de provisiones y materiales, así como en el sector de la higiene. Son eficaces contra especies normalmente sensibles y resistentes, así como contra todos los estados o contra estados individuales de desarrollo.

A los parásitos arriba mencionados pertenecen:

Del orden de los isópodos, por ejemplo *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare*, *Porcellio scaber*,

10 Del orden de diplópodos, por ejemplo *Blaniulus guttulatus*.

Del orden de quilópodos, por ejemplo *Geophilus carpophagus*, *Scutigera spec.*

Del orden de Symphyla, por ejemplo *Scutigera immaculata*,

Del orden de los tisanuros, por ejemplo *Lepisma saccharina*,

15 Del orden de Collembola, por ejemplo *Onychiuros armatus*.

Del orden de ortópteros, por ejemplo *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae*, *Blattella germanica*, *Acheta domesticus*, *Gryllotalpa spp.*, *Locusta migratoria migratorioides*, *Melanoplus differentialis*, *Schistocerca gregaria*.

20 Del orden de dermápteros, por ejemplo *Forficula auricularia*,

Del orden de los isópteros, por ejemplo *Reticulitermes spp.*

Del orden de Anópteros, por ejemplo *Phylloxera vastatrix*, *Pemphigus spp.*, *Pediculus humanus corporis*, *Haematopinus spp.*, *Linognathus spp.*

25 Del orden de Mallophaga, por ejemplo *Trichodectes spp.*, *Damalinea spp.*

- Del orden de los tisanopteros, por ejemplo *Hercinothrips femoralis*,
Thrips tabaci,
- Del orden de los heteropteros, por ejemplo *Eurygaster* spp.,
Dysdercus intermedius, *Piesma quadrata*, *Cimex lectularius*,
- 5 *Rhodnius prolixus*, *Triatoma* spp.
- Del orden de los homópteros, por ejemplo *Aleurodes brassicae*,
Bemisia tabaci, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aphis gossypii*,
Brevicorina brassicae, *Gryptomyzus ribis*, *Doralis fabae*,
Doralis pomi, *Eriosoma lanigerum*, *Hyalopterus arundinis*,
- 10 *Macrosiphum avenae*, *Myzus* spp., *Phorodon humuli*, *Rhopalosiphum*
padi, *Empoasca* spp., *Euscelis bilobatus*, *Nephotettix cincticeps*,
Lecanium corni, *Saissetia oleae*, *Laodelphax striatellus*,
Nilaparvata lugens, *Aonidiella aurantii*, *Aspidiotus hederae*,
Pseudococcus spp., *Psylla* spp.
- 15 Del orden de los lepidópteros, por ejemplo *Pectinophora gossypiella*,
Bupalus piniarius, *Cheimatobia brumata*, *Lithocolletis blancardella*,
Hyponomeuta padella, *Plutella maculipennis*, *Malacosoma neustria*,
Euproctis chrysorrhoea. *Lymantria* spp., *Bucculatrix thurberiella*,
Phyllocnistis citrella, *Agrotis* spp., *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Earias*
- 20 *insulana*, *Heliothis* spp., *Laphygma exigua*, *Mamestra brassicae*,
Panolis flammea, *Prodenia litura*, *Spodoptera* spp. *Trichoplusia ni*,
Carpocapsa pomonella, *Pieris* spp., *Chilo* spp., *Pyrausta nubilalis*,
Ephestia kuehniella, *Galleria mellonella*, *Cacoecia podana*, *Capua*
reticulana, *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Homona*
- 25 *magnanima*, *Tortrix viridana*.

Del orden de los coleópteros, por ejemplo *Anobium punctatum*,
Rhizopertha dominica, *Bruchidius obtectus*, *Acanthoscelides ob-*
tectus, *Hylotrupes bajulus*, *Agelastica alni*, *Leptinotarsa decemlineata*
Phaedon cochleariae, *Diabrotica* spp., *Psylliodes Chysocephala*,
5 *Epilachna varivestis*, *Atomaria* spp., *Oryzaephilus surinamensis*,
Anthonomus spp., *Sitophilus* spp., *Otiorrhynchus sulcatus*,
Cosmopolites sordidus, *Ceuthorrynychus assimilis*, *Hypero postica*,
Dermestes spp., *Trogoderma* spp., *Anthrenus* spp., *Attagenus* spp.,
Lyctus spp., *Meligethes aeneus*, *Ptinus* spp., *Niptus hololeucus*,
10 *Gibbium psylloides*, *Tribolium* spp., *Tenebrio molitor*, *Agriotes*
spp., *Conoderus* spp., *Melolontha melolontha*, *Amphimallon*
solstitialis, *Costelytra zealandica*.

Del orden de los himenópteros, por ejemplo *Diprion* spp., *Hoplocampa*
spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis*, *Vespa* spp.

15 Del orden de los dípteros, por ejemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp.
Culex spp., *Drosophila melanogaster*, *Musca* spp., *Fannia* spp.,
Calliphora erythrocephala, *Lucilia* spp., *Chrysomyia* spp., *Cuterebra*
spp., *Gastrophilus* spp., *Hyppobosca* spp., *Stomoxys* spp., *Oestrus*
spp., *Hypoderma* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Bibio hortulanus*,
20 *Oscinella frit*, *Phorbia* spp., *Pegomyia Hyoscyami*, *Ceratitis capitata*,
Dacus oleae, *Tipula paludosa*.

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo *Xenopsylla cheopis*,
Ceratophyllus spp.,

25 Del orden de los arácnidos, por ejemplo *Scorpio maurus*, *Latrodectus*
mactans.

Las sustancias activas pueden ser elaboradas en las formulaciones usuales, tales como soluciones, emulsiones polvos para rociar, suspensiones, polvos, preparados de espolvorear, espumas, pastas, polvos solubles, granulados, aerosoles, concentrados de suspensión y de emulsión, polvos desinfectantes de semilla sustancias naturales y sintéticas impregnadas con sustancias activas; en micro capsulaciones en sustancias polímeras y en envolturas para semillas; además, en formulaciones para dispositivos de fumigación, tales como cartuchos, latas, espirales y similares de fumigación, así como formulaciones de nebulización en frío y en caliente de volumen ultrabajo.

Estas formulaciones son producidas en forma conocida, por ejemplo por mezclado de las sustancias activas con diluyentes, vale decir, disolventes líquidos, gases licuados bajo presión y/o vehículos sólidos, eventualmente con el empleo de agentes tensioactivos, vale decir, emulgentes y/o agentes dispersantes y/o agentes espumantes. En el caso de la utilización del agua como diluyente pueden emplearse por ejemplo también disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

Entran en consideración esencialmente como disolventes líquidos; los hidrocarburos aromáticos, tales como xileno, tolueno, benceno o alquilnaftalenos, los hidrocarburos aromáticos o alifáticos clorados, tales como clorobencenos, cloroetilenos o cloruro de metileno, los hidrocarburos alifáticos, tales como ciclohexano, o parafinas por ejemplo fracciones de petróleo los alcoholes, tales

como butanol o glicol, así como sus éteres y ésteres; cetonas, tales como acetona, metiletil-cetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; disolventes fuertemente polares, tales como dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo, así como agua; como diluyentes o vehi-
5 los gaseosos licuados, entendiéndose como tales aquellos líquidos que a la temperatura normal y a la presión normal son gaseosos: gases impelentes de aerosoles, tales como hidrocarburos halogenados, así como butano, propano, nitrógeno y dióxido de carbono; como vehícu- los sólidos: minerales naturales molidos, tales como caolines, arcil-
10 llas, talco, creta, cuarzo, atapulguita, montmorillonita o tierra de diatomeas, y minerales sintéticos molidos, tales como ácido silfí- cido altamente disperso, óxido de aluminio y silicatos; como vehí- culos sólidos para granulados: piedras naturales quebradas y frac- cionadas, tales como calcita, mármol, piedra pómez sepiolita,
15 dolomita, así como granulados sintéticos de harinas inorgánicas y orgánicas, así como granulados de material orgánico, tales como aserrines, cáscaras de cocos, mazorcas y tallos de tabaco; como agentes emulsionantes y/o espumantes: emulsivos no ionógenos y aniónicos, tales como ésteres de polioxietileno y ácidos grasos,
20 éteres de polioxietileno y alcoholes grasos, por ejemplo éteres alquilarilpoliglicólicos, sulfonatos de alquilo, sulfatos de alquilo, sulfonatos de arilo, así como hidrolizados de proteínas, como agen- tes dispersantes: por ejemplo lingina, lejías de desecho de sulfito y metilcelulosa.

25

En las formulaciones pueden emplearse

agentes adherentes tales como carboximetilcelulosa, polímeros pulverulentos, granulares o en forma de látices naturales y sintéticos, tales como goma arábiga, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo.

5 Pueden emplearse colorantes, tales como pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxido de hierro, óxido de titanio, azul de ferrocianuro y colorantes orgánicos, tales como alizarina, colorantes azoicos de ftalocianina metálica, y micronutrientes, tales como sales de hierro, manganeso, boro, cobre,
10 cobalto, molibdeno y zinc.

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

15 La aplicación de las sustancias activas según el invento se efectúa en forma de sus formulaciones comerciales y/o de las formas de aplicación preparadas de estas formulaciones.

El contenido de sustancia activa de las formas de aplicación preparadas a partir de las formulaciones comerciales puede variar dentro de márgenes amplios. La concentración de sustancia activa de las formas de aplicación puede ser de
20 0,000001 hasta 100% en peso de sustancia activa, preferiblemente entre 0,01 y 10% en peso.

La aplicación es efectuada de la manera usual adaptada a las formas de aplicación.

25 En el sector de la veterinaria, la aplicación de las sustancias activas procede en forma conocida, tal como por

administración oral en forma de por ejemplo comprimidos, cápsulas, bebidas, granulados; por aplicación dermal, por ejemplo, por inmersión, rociado, vertido y espolvoreo, así como por administración parenteral por ejemplo en forma de inyección.

5 Ejemplo A

Ensayo con larvas de *Phaedon*

Disolvente : 3 partes en peso de dimetilformamida

Emulgente : 1 parte en peso de éter alquilaril-poliglicólico

10 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 emulgente y se diluye en concentrado con agua hasta la concentración deseada.

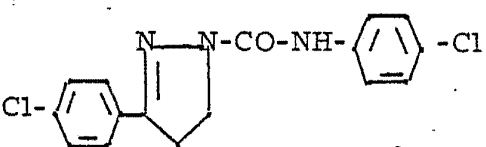
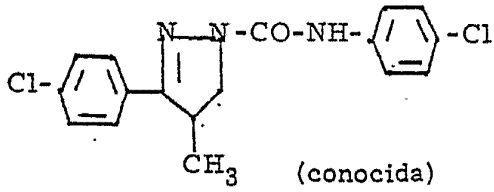
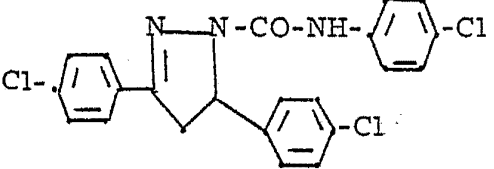
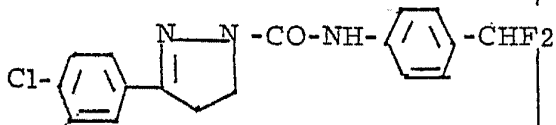
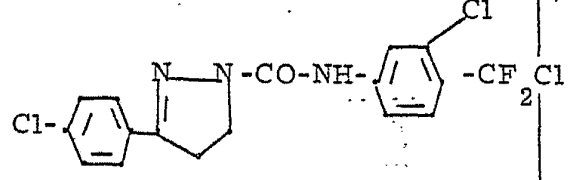
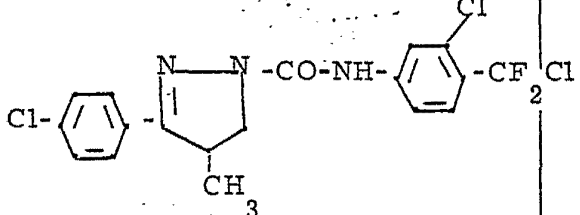
15 La preparación de sustancia activa es rociada sobre hojas de col (*Brassica oleracea*) hasta su mojadura al grado de formación de gotas y sobre estas hojas se colocan larvas de la crisomela del rábano picante (*Phaedon Cochleariae*).

20 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.

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

TABLA
(Insectos que dañan las plantas)

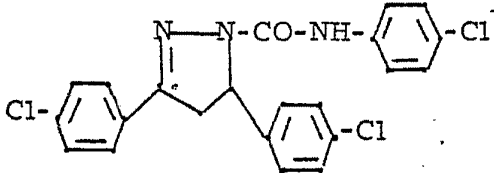
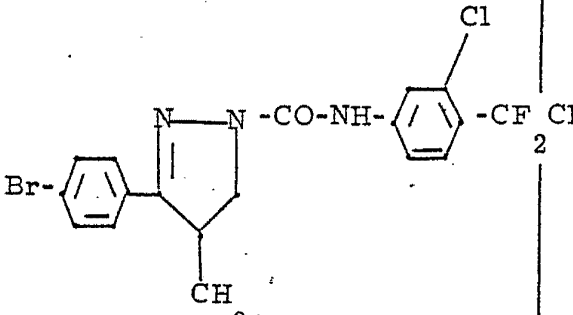
(Ensayo con larvas de Phaedon)

Substancias activas	concentración de la substancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 4 días
 (conocida)	0,01	100
	0,001	50
	0,0001	0
 (conocida)	0,01	100
	0,001	20
	0,0001	0
 (conocida)	0,01	100
	0,001	0
	0,01	100
	0,001	85
	0,0001	50
	0,01	100
	0,001	100
	0,0001	75
	0,01	100
	0,001	100
	0,0001	60

TABLA

(Insectos que dañan las plantas)

Ensayo con Laphygma

Substancias activas	concentración de la substancia activa en %	grado de destrucción en % al cabo de 4 días
 <p>(conocida)</p>	<p>0,1</p> <p>0,01</p> <p>0,001</p>	<p>100</p> <p>80</p> <p>0</p>
	<p>0,1</p> <p>0,01</p> <p>0,001</p>	<p>100</p> <p>100</p> <p>70</p>

Ejemplo C

Ensayo con larvas parasitarias de moscas

Emulgente: 80 partes en peso de éter poliglicólico de aceite de ricino

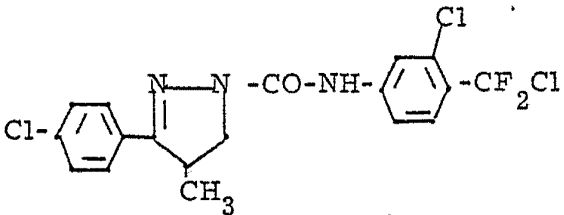
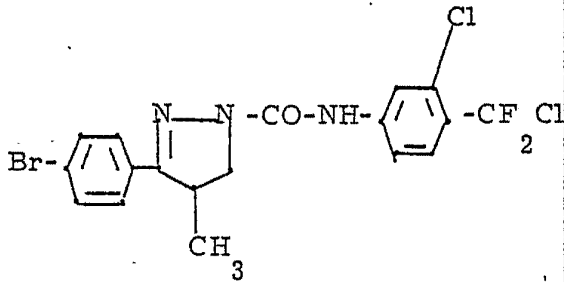
5 Para la producción de una preparación adecuada de sustancia activa se mezclan 20 partes en peso de la sustancia activa con la cantidad indicada del emulgente y se diluye la mezcla así obtenida con agua hasta la concentración deseada.

10 Unas 20 larvas de mosca (*Lucilia cuprina*) son introducidas en un tubo de ensayo que está provisto de un tapón de algodón de tamaño adecuado, y que contiene aproximadamente 3 ml de una suspensión acuosa al 20% de yema de huevo en polvo. A esta suspensión de yema de huevo en polvo se aplican 0,5 ml de la preparación de sustancia activa. Al cabo de 24 horas se determina en % el grado de mortandad, significando 100% que murieron todas
15 las larvas y 0% que no murió ninguna larva.

Las sustancias activas, sus concentraciones y el grado de mortandad constan en la tabla siguiente:

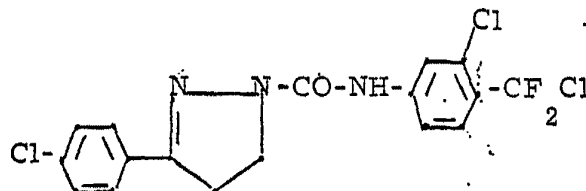
TABLA

Ensayo con larvas parasitarias de moscas

Substancia activa	concentración de la substancia activa en ppm	mortalidad en % <i>Lucilia cuprina</i> resistente
	<p>1000</p> <p>300</p> <p>100</p>	<p>100²</p> <p>100</p> <p>100</p>
	<p>1000</p> <p>100</p>	<p>100</p> <p>100</p>

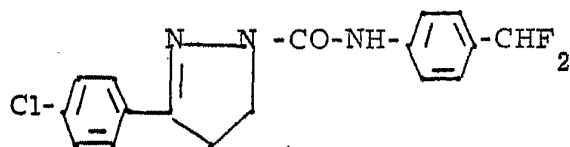
Ejemplos de Preparación

Ejemplo 1

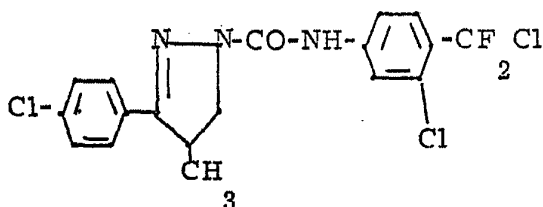


5 A una solución de 9 g (0,05 moles) de 3-(4-clorofenil)-2-pirazolina en 60 cm³ de tolueno se agregan a 60°C 11,9 g (0,05 moles) de isocianato de 3 cloro-4-monocloro-difluometil-fenilo en 20 cm³ de tolueno. La mezcla es agitada durante 2 horas a 80°C. Después del enfriamiento de la solución de reacción, el compuesto deseado y después de recogerlo por succión, se obtienen 10,8 g (51,5% de la teoría) de 1-[(3-cloro-4-monoclorodifluometil-fenil)-carbamoyl]-3-(4-clorofenil)-2-pirazolina con un punto de fusión de 197°C. El rendimiento no fué llevado al óptimo.

15 En forma análoga al ejemplo 1 fueron sintetizados los siguientes compuestos:



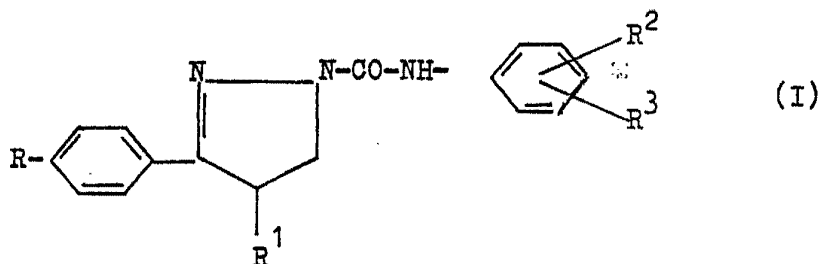
P.fus. 170°C



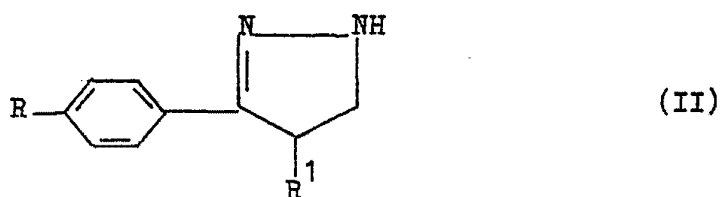
P.fus. 132-133°C

REIVINDICACIONES

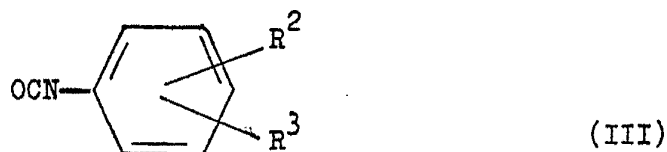
1. Procedimiento para preparar fenilcarbamoil-pirazolinas, de fórmula general (I)



5 en la cual R es halógeno; R¹ es hidrógeno o alquilo; R² es hidrógeno o halógeno; y R³ es haloalquilo; caracterizado porque se hacen reaccionar 3-halofenil-2-pirazolinas de fórmula (II).



10 en la cual R y R¹ tienen los significados arriba indicados, con isocianatos de fenilo de fórmula (III)



en la cual R² y R³ tienen los significados arriba indicados, eventualmente en presencia de un disolvente o diluyente, a temperatu

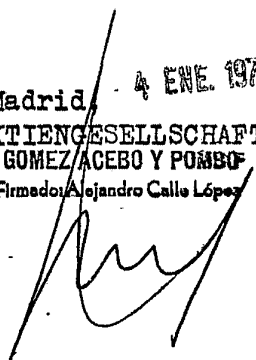
ras entre 20 y 120°C, preferiblemente entre 50 y 90°C.

2. Procedimiento para preparar fenicalbamoil-pirazolinas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5

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

Madrid, 4 ENE. 1978
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,
J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO
p. p. Firmado: Alejandro Calle López



6