

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.

PATENTE DE INVENCION

471057

(19) ES	(11) NUMERO 471.057	(15) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 22 junio 1.978	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 26093/77			(32) FECHA 22 junio 1.977	(33) PAIS Inglaterra
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-(BENZOIL MONO-O-SUSTITUIDO)-3-(PIRAZINIL SUSTITUIDO) UREAS.				
(71) SOLICITANTE (ES) ELI LILLY AND COMPANY.				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 ESTADOS UNIDOS				
(72) INVENTOR (ES) John Louis Miesel, de nacionalidad estadounidense.				
(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.				
(74) REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.				

POOR
QUALITY

1 El control de insectos es de importancia vital en la
creciente población mundial actual. Es sabido que los insectos como los pertenecientes a los órdenes de Lepidópteros, coleópteros, dípteros, homópteros, hemípteros y ortópteros, en la fase larval, causan grandes daños a muchos cultivos, por ejemplo a cultivos alimenticios y cultivos fibrosos. El control de estos insectos contribuye al bienestar de la humanidad al aumentar las provisiones de alimentos y de materiales fibrosos útiles en la producción de ropas.

5 En la técnica anterior, Wellinga y colaboradores, patente estadounidense 3.748.356 (24 de Julio de 1973), describen una serie de benzoilureas sustituidas que según se dice presentan intensa actividad insecticida. Estos compuestos son generalmente 1-(2,6-diclorobenzoil)-3-(fenil sustituido)ureas pero también incluyen varias 1-(2,6-diclorobenzoil)-3-(piridil sustituido)ureas.

15 También en la técnica anterior, Wellinga y colaboradores, patente estadounidense 3.989.842 (2 de Noviembre de 1976), describen y reivindican composiciones insecticidas y un método de control de los insectos en agricultura y horticultura que utiliza ciertos compuestos de N-(2,6-dihalobenzoil)-N'-(fenil sustituido)urea como ingrediente activo así como varias N-(2,6-diclorobenzoil)-N'-(piridil sustituido)ureas.

20 Otros compuestos de N-(2,6-dihalobenzoil)-N'-(fenil sustituido)urea están descritos y reivindicados en la patente

1 estadounidense 3.933.908 de Wellinga y colaboradores (20 de
Enero de 1976), afirmándose que presentan actividad insecti-
cida.

5 En diversas referencias de la técnica anterior se des-
cribe la actividad insecticida de la 1-(2,6-diclorobenzoil)-
3-(3,4-diclorofenil)urea. Véase Van Daalen y colaboradores,
Die Naturwissenschaften 59, 312-313 (1972); Post y colabora-
dores, ibid., 60, 431-432 (1973); Mulder y colaboradores,
Pestic. Sci. 4, 737-745 (1973).

10 También se han descrito estudios sobre la inhibición del
desarrollo de mosquitos y moscas domésticas y del control del
gorgojo de la alfalfa por la acción de la 1-(4-clorofenil)-
3-(2,6-difluorbenzoil)urea por Jakob, J. Med. Ent. 10, 452-
455 (1973) y Neal, Jr., J. Econ. Ent., 67, 300-301 (1974),
15 respectivamente.

Todavía otra referencia de la técnica anterior es Sirren-
berg y colaboradores, patente estadounidense 3.992.553 (16 de
Noviembre de 1976), que describe y reivindica mono-o-cloro-
benzoilureido sustituido-difenil-éteres, de los que se asegu-
20 ra que presentan excelente actividad insecticida contra las
pestes de las plantas y como agentes ectoparasíticos en el
campo veterinario.

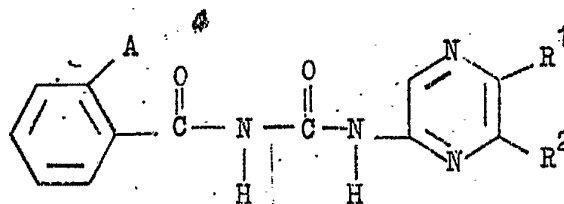
25 Asimismo, pertenece a la técnica anterior la patente bel-
ga nº 833.288 (11 de Marzo de 1976), que describe y reivindi-
ca benzoilpirazinilureas disustituídas con actividad como in-

1 secticidas.

Todavía otra referencia de la técnica anterior es la pa-
tente belga 838.286, dirigida a las 1-benzoil-3-(4-fenoxife-
nil)ureas que se asegura que presentan actividad insectici-
5 da con baja toxicidad para los mamíferos y las plantas.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la pre-
paración de nuevas 1-(benzoil mono-o-sustituído)-3-(pirazi-
nil sustituido)ureas de fórmula

10



donde

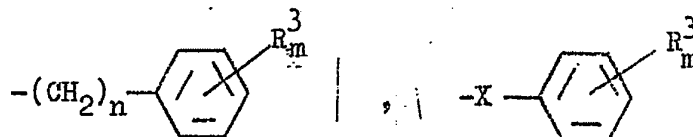
(I)

15

A es bromo, cloro o metilo;

R¹ es hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C₃-C₆, haloalqui-
lo C₁-C₄, nitro, ciano,

20



o naftilo;

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, ciano o halo-
alquilo C₁-C₂;

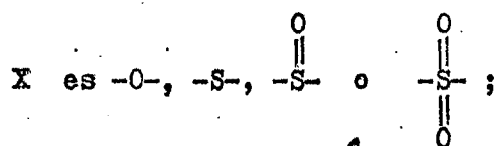
25

con la limitación de que R¹ y R² no pueden ser ambos
hidrógeno al mismo tiempo;

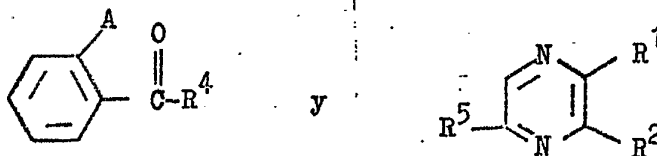
1 R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfini-
lo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , nitro, ciano, feno-
xi o fenilo;

5 m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0 ó 1 y

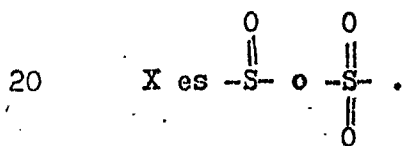


10 cuyo procedimiento se caracteriza por establecer un puente ureido entre compuestos de fórmulas



15

cuando se hacen reaccionar entre sí, donde R^4 y R^5 son amino o isocianato; seguido de oxidación cuando X es -S- en el caso de que se desee obtener los compuestos de fórmula I donde



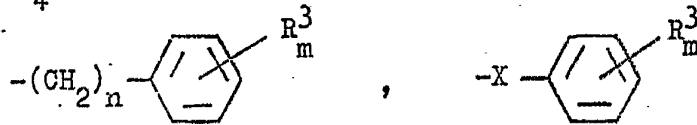
Los compuestos preferidos dentro de la fórmula I anterior son aquéllos donde:

A es bromo, cloro o metilo;

25 R^1 es hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo

1

C₁-C₄,



5

o naftilo;

R² es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂; con la limitación de que R¹ y R² no pueden ser ambos hidrógeno al mismo tiempo;

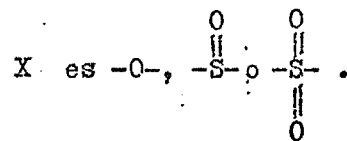
10

R³ es halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquil-sulfonilo C₁-C₄, nitro o ciano;

m es 0, 1, 2 ó 3;

n es 0 ó 1 y

15

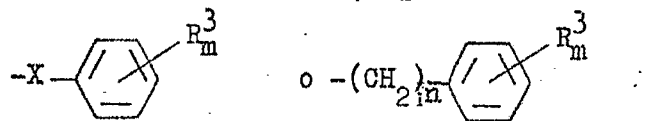


Los compuestos más preferidos dentro de la fórmula I anterior son aquéllos donde:

A es bromo, cloro o metilo;

20

R¹ es halógeno, haloalquilo C₁-C₂, cicloalquilo C₃-C₆,



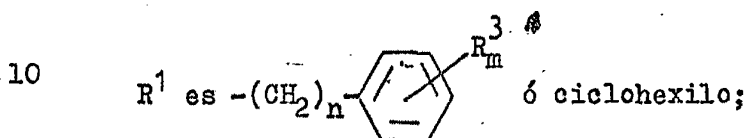
25

R² es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C₁-C₂ ó metilo;

- 1 R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2
o alcoxi C_1-C_2 ;
m es 0, 1 ó 2;
n es 0 ó 1. y
- 5 X es -O- o -S-.

Los compuestos más preferidos de fórmula I son aquéllos donde:

A es bromo, cloro o metilo;



R^3 es halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 ;

n es 0;

15 m es 1 ó 2;

R^2 es hidrógeno o metilo; con la condición de que cuando R^2 es H y m es 1, R^3 debe ser cloro o bromo en la posición para.

20 En la fórmula I anterior, el término halógeno o halo se refiere a flúor, cloro y bromo.

Cicloalquilo C_3-C_6 representa un grupo cicloalquilo saturado de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo y es ilustrado por ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

25

1 Halocalquilo C_1-C_4 representa, por ejemplo, trifluormetilo, bromometilo, 1,1-difluoretilo, pentafluoretilo, 1,1,2,2-tetrafluoretilo, clorodifluormetilo, triclorometilo, 2-bromometilo, clorometilo, 3-bromopropilo, 4-bromobutilo, 3-cloropropilo y 3-clorobutilo.

5 Halocalquilo C_1-C_2 se refiere, por ejemplo, a trifluormetilo, bromometilo, clorometilo, 1,1-difluoretilo, pentafluoretilo, 1,1,2,2-tetrafluoretilo, clorodifluormetilo, triclorometilo y 2-bromoetilo.

10 Alcoxi C_1-C_2 representa metoxi o etoxi.

 Alcoxi C_1-C_4 representa metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi o t-butoxi.

 Alquiltio C_1-C_2 representa metiltio o etiltio.

15 Alquiltio C_1-C_4 representa metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio o t-butiltio.

 Alquilsulfonilo C_1-C_4 representa, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo y butilsulfonilo.

20 Alquilsulfinilo C_1-C_4 representa, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, n-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo y butilsulfinilo.

 Los nuevos compuestos dentro de la fórmula I anterior incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los siguientes:

25

- 1 1-(2-Bromobenzoil)-3-[5-(α, α, α -trifluor-m-tolil)-6-metil-
2-pirazinil] urea,
1-(2-Metilbenzoil)-3-[5-(α, α, α -trifluor-p-tolil)-6-metil-
2-pirazinil] urea,
- 5 1-[5-(α, α, α -Trifluor-m-tolil)-2-pirazinil]-3-(2-cloroben-
zoil) urea,
1-(5-Cloro-6-metil-2-pirazinil)-3-(2-clorobenzoil) urea,
1-(5-Bromo-6-etil-2-pirazinil)-3-(2-metilbenzoil) urea,
1-(2-Bromobenzoil)-3-[5-(α, α, α -trifluor-p-tolil)-2-pirazi-
10 nil] urea,
1-(6-Bromo-5-ciano-2-pirazinil)-3-(2-clorobenzoil) urea,
1-(5-Ciclopentil-6-metil-2-pirazinil)-3-(2-metilbenzoil)-
urea,
1-[5-(2-Bromoetil)-2-pirazinil]-3-(2-bromobenzoil) urea,
- 15 1-(5-Bencil-6-cloro-2-pirazinil)-3-(2-metilbenzoil) urea,
1-(2-Clorobenzoil)-3-(5-feniltio-2-pirazinil) urea,
1-(2-Bromobenzoil)-3-(6-metil-5-bencil-2-pirazinil) urea,
1-(2-Clorobenzoil)-3-[5-(1-naftil)-2-pirazinil] urea,
1-(2-Clorobenzoil)-3-(6-ciano-5-fenil-2-pirazinil) urea,
- 20 1-(2-Clorobenzoil)-3-(5-nitro-2-pirazinil) urea,
1-(2-Clorobenzoil)-3-[5-(4-clorofeniltio)-6-metil-2-pira-
zinil] urea,
1-(2-Metilbenzoil)-3-[5-(4-bromofenoxi)-2-pirazinil] urea.

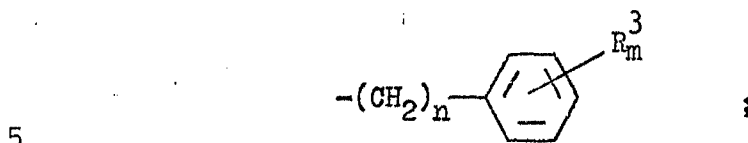
25 Se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmula I son activos como insecticidas debido a su acción para

1 interferir el crecimiento de los insectos sensibles. Al pa-
recer, los compuestos interfieren con el proceso de muda de
los insectos y de esta forma causan su muerte. Se ha encon-
trado que los compuestos actúan sobre los insectos como re-
5 sultado de la ingestión del compuesto por los mismos, por
ejemplo por ingestión de las hojas y del follaje tratado con
los compuestos activos o ingestión de cualquier otra parte
de su hábitat normal, por ejemplo agua, estiércol y otros
portadores similares a los que se han aplicado los compues-
10 tos activos. Debido a esta propiedad, los compuestos son úti-
les en un nuevo método de control de los insectos en la fa-
se larvaria.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I inesperada y sor-
prendentemente presentan actividad sistémica en las plantas
a las que son aplicados. Así, cuando se aplica uno de los
nuevos compuestos insecticidas a una hoja vieja de una plan-
ta, por ejemplo una planta de soja, se encuentra que el com-
puesto insecticida es trasladado a través de la planta de
soja hasta las partes de nuevo crecimiento de la misma e in-
20 cluso hasta el tallo principal de la planta. Sin embargo,
no hay traslado sistémico del compuesto insecticida si éste
se aplica a las raíces de la soja o de otra planta.

25 También se ha encontrado que los compuestos de fórmu-
la I que presentan actividad ovicida son aquéllos donde:

1 A es bromo o cloro;
R¹ es hidrógeno, trifluormetilo o



R² es hidrógeno, cloro, metilo o trifluormetilo;
R³ es hidrógeno, halógeno, metoxi, trifluormetilo o fenilo;
m es 0 ó 1 y
n es 0.

10 Los nuevos compuestos de fórmula I se preparan por procedimientos analógicos conocidos en química orgánica.

15 Los nuevos compuestos de fórmula I se preparan haciendo reaccionar los compuestos intermedios de 2-aminopirazina con un isocianato de benzoilo 2-sustituído para formar la correspondiente 1-(benzoilo mono-o-sustituído)-3-(pirazinil sustituido)urea. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 0 y 70°C aproximadamente, adecuadamente a la temperatura ambiente, durante un periodo de tiempo suficiente para que la reacción sea prácticamente completa.

20 Este tiempo de reacción depende al parecer de los reactivos particulares y puede oscilar entre el tiempo durante el cual se agrega uno de los reactivos y se mezcla con el otro y 48 horas. La reacción se lleva a cabo empleando un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado es aquél que es inerte

25 frente a los compuestos de isocianato utilizados en cualquier

1 ra de estas reacciones y no reacciona con ellos. Son disol-
ventes ilustrativos, aunque sin limitarse a ellos, el aceta-
to de etilo, dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano,
5 acetoneitrilo, benceno, tolueno, cloroformo o cloruro de me-
tileno. La preparación es ilustrada en lo que sigue: Se ha-
ce reaccionar isocianato de 2-clorobenzoilo con 2-amino-5-
(4-bromofenil)-6-metilpirazina en acetato de etilo frío. La
mezcla de reacción se agita durante la noche a la temperatu-
ra ambiente. El producto se aísla por filtración y se purifi-
ca por recristalización de un disolvente adecuado como eta-
10 nol. Se obtiene un producto con un punto de fusión de 230-
232°C aproximadamente, que se identifica por análisis ele-
mental y espectros de RMN e infrarrojo como 1-(2-cloroben-
zoil)-3-[5-(4-bromofenil-6-metil-2-pirazinil)] urea.

15 Los compuestos de fórmula I también pueden prepararse
haciendo reaccionar una benzamida 2-sustituída con un iso-
cianato de 2-pirazinilo utilizando los disolventes apropia-
dos y los tiempos de reacción y las condiciones de reacción
generales antes descritas. Por ejemplo, se hace reaccionar
20 2-clorobenzamida con isocianato de 5-trifluormetilpirazin-
2-ilo para dar 1-(2-clorobenzoil)-3-(5-trifluormetil-2-pira-
zinil)urea con un punto de fusión de 219-220°C aproxima-
mente.

25 Algunos de los materiales de partida son productos co-
merciales y otros se preparan utilizando procedimientos co-

1 nocidos en este campo.

Los isocianatos de benzoilo 2-sustituido se preparan fácilmente, por ejemplo, a partir de benzamidas 2-sustituídas, siguiendo el procedimiento general de Speziale y colaboradores, J. Org. Chem. 27, 3742 (1962).

5 Uno de los intermediarios, la 2-amino-5-cloropirazina, se prepara siguiendo el procedimiento general de Palamidessi y Bernardi, J. Org. Chem. 29, 2491 (1964), según el cual se hace reaccionar 2-amino-3-pirazinilcarboxilato de metilo con cloro en ácido acético para dar 2-amino-5-cloro-3-pirazinilcarboxilato de metilo. Este éster se hidroliza con hidróxido sódico acuoso para dar 2-amino-3-carboxi-5-cloropirazina que después se calienta en tetrahidronaftaleno y se descarboxila para dar la 2-amino-5-cloropirazina deseada.

15 Otro producto intermedio, la 2-amino-5,6-dicloropirazina, se prepara haciendo reaccionar la 2-amino-6-cloropirazina con N-clorosuccinimida en cloroformo para formar una mezcla de 2-amino-5,6-dicloropirazina, 2-amino-3,6-dicloropirazina y 2-amino-3,5,6-tricloropirazina. Después la mezcla se separa por cromatografía en columna y se obtiene la 2-amino-5,6-dicloropirazina deseada.

20 La 2-amino-5-fenilpirazina necesaria para este trabajo se prepara por el procedimiento de Lont y colaboradores, Rec. Trav. Chim. 92, 455 (1973) y referencias allí citadas.

25

1 Otras 2-amino-pirazinas 5(6 6)-sustituídas, útiles en
la preparación de los nuevos compuestos de fórmula I, se ob-
tienen utilizando oximas de ciertas cetonas. Las oximas in-
termedias se preparan a partir de cetonas como acetofenona,
5 4-trifluormetilacetofenona, 4-fluoracetofenona, 2,4-dimetil-
acetofenona, 4-n-butilacetofenona, 4-cloroacetofenona y m-tri-
fluormetilacetofenona, siguiendo el procedimiento general de
Claisen y colaboradores, Chem. Ber. 20, 2194 (1887). Todavía
otras oximas intermedias se preparan a partir de cetonas co-
10 mo 4-metoxipropiofenona, 4-trifluormetilpropiofenona, 4-fluor-
propiofenona, 4-n-butilpropiofenona, 4-bromobutiropiofenona y
4-bromopropiofenona, siguiendo el procedimiento general de
Hartung y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 51, 2262 (1929).

15 Otro compuesto pirazínico intermedio, la 2-amino-5-
(4-bromofenil)-6-metilpirazina, se sintetiza a partir de 2-
oxima de 1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona que se obtiene por
el mismo procedimiento general de Hartung y colaboradores,
supra. Esta oxima se hace reaccionar con tosilato de amino-
malononitrilo y el producto, el 1-óxido de pirazina sustitui-
20 da, se hace reaccionar con tricloruro de fósforo en tetrahi-
drofurano, de acuerdo con el procedimiento de Taylor y cola-
boradores, J. Org. Chem. 38, 2817 (1973), para dar 2-amino-3-
ciano-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina. Este producto se hi-
25 droliza después en hidróxido sódico y etilenglicol y la 2-
amino-3-carboxi-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina así obteni-

1 da se descarboxila calentando en tetrahidronaftaleno para dar
2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina.

5 Todavía otras pirazinas intermedias pueden prepararse
a partir de 2,5-dicloropirazina que a su vez puede prepararse
se por el procedimiento de Palamidessi y Bernardi, J. Org.
Chem. 29, 2491 (1964). Esta 2,5-dicloropirazina puede utili-
zarse como material de partida para los correspondientes in-
10 termedarios fenoxipirazina, feniltiopirazina, fenilsulfinil-
pirazina o fenilsulfonilpirazina o los correspondientes inter-
mediarios fenoxi-sustituído-pirazina, feniltio sustituido-pi-
razina o fenilsulfonil sustituido-pirazina. Así, como proce-
dimiento general, se hace reaccionar 2,5-dicloropirazina con
un equivalente de ión fenóxico o tiofenóxico en un disolvente
15 adecuado como etanol, t-butanol, dimetilformamida o acetoni-
trilo, a una temperatura comprendida entre 0 y 120°C aproxima-
damente, para dar la correspondiente 2-cloro-5-fenoxi(ó fe-
niltio)pirazina. La 2-cloro-5-fenoxi(ó feniltio)pirazina pue-
de convertirse en la correspondiente 2-amino-5-fenoxi(ó fe-
niltio)pirazina por reacción con hidróxido amónico a una tem-
20 peratura comprendida entre 150 y 200°C aproximadamente, en
una vasija de reacción a alta presión, durante un tiempo su-
ficiente para conseguir una conversión prácticamente completa.
La 2-amino-5-fenoxi(ó feniltio)pirazina así obtenida puede
utilizarse después para preparar las 1-(benzoin mono-o-susti-
25 tuído)-3-[5-fenoxi(ó feniltio)-2-pirazinil]ureas. Los com-

1 puestos fenoxi- o feniltio-sustituídos pueden prepararse de
la misma forma general.

5 La 2-cloro-5-feniltiopirazina intermedia, o un homó-
logo de la misma, puede oxidarse a la 2-cloro-5-fenilsulfi-
nilpirazina o a la 2-cloro-5-fenilsulfonilpirazina interme-
dias empleando agentes oxidantes como ácido peracético o áci-
do m-cloroperbenzoico. Los disolventes adecuados para llevar
a cabo esta reacción son el ácido acético, cloroformo o clo-
ruro de metileno. Las temperaturas de reacción adecuadas pa-
10 ra la oxidación, pueden oscilar aproximadamente entre 20 y
70°C.

15 La 2-cloro-5-fenilsulfonilpirazina o la 2-cloro-5-
fenilsulfinilpirazina puede hacerse reaccionar después con
amoníaco o hidróxido amónico en una vasija de reacción a al-
ta presión, a una temperatura de unos 100 a unos 200°C, para
formar la 2-amino-5-fenilsulfonil o sulfinil-pirazina inter-
media. Las condiciones de reacción pueden variar con la es-
tructura química del grupo fenilsulfonilo o fenilsulfinilo.

20 Las preparaciones de los isocianatos de benzoilo sus-
tituido intermedios y de las pirazinas intermedias son ilus-
tradas en lo que sigue.

Preparación 1

Isocianato de 2-clorobenzoilo

25 Este compuesto se prepara por el procedimiento de
Speziale y colaboradores, J. Org. Chem. 27, 3742 (1962).

1 Se prepara una solución de 10 g de 2-clorobenzamida
(producto comercial) en 100 ml de dicloruro de metileno. A
la solución se añaden muy lentamente 25 ml de cloruro de oxa-
lilo. La mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Se
5 enfría la mezcla producida en la reacción y se filtra y el
filtrado se evapora para separar el disolvente, dicloruro de
metileno. El residuo oleoso se identifica por el espectro in-
frarrojo como isocianato de 2-clorobenzoilo y se utiliza sin
purificarlo en la preparación de los nuevos compuestos de
10 fórmula I.

 Siguiendo el mismo procedimiento general de la Prepa-
ración 1 y partiendo de 2-metilbenzamida o 2-bromobenzamida,
ambos compuestos comerciales, se preparan los siguientes com-
puestos adicionales que se identifican por su espectro infra-
15 rojo:

2. Isocianato de 2-metilbenzoilo en forma de aceite.
3. Isocianato de 2-bromobenzoilo en forma de aceite.

Preparación 4

2-Amino-5-cloropirazina

20 Este compuesto se prepara por etapas. La primera eta-
pa sigue el procedimiento de Dallacker y colaboradores, Ann.
660, 98-103 (1962).

 Siguiendo ese procedimiento, se calienta a reflujo du-
rante unas 4 horas una mezcla de 7,5 g de 2-amino-3-carboxi-
25 pirazina, 8,9 g de 1-metil-3-p-toliltriazeno y 250 ml de te-

1 trahidrofurano. La mezcla de reacción se enfría y se filtra
y el sólido del filtro se desprecia. El filtrado se concentra
a vacío a sequedad y al residuo se agrega una pequeña
cantidad de éter etílico. Se recoge el sólido que se separa
5 que pesa unos 7 g y tiene un punto de fusión de 166-169°C
aproximadamente. Se identifica por espectro infrarrojo como
2-amino-3-pirazinilcarboxilato de metilo.

En la siguiente etapa se agita a una temperatura de
unos 40°C una mezcla de 2,8 g de 2-amino-3-pirazinilcarboxila
10 to de metilo, 100 ml de agua y 23 ml de ácido acético gla-
cial y se hace borbotear cloro anhidro a través de la mezcla
durante unos 25 minutos, mientras se mantiene la temperatura
de la mezcla de reacción alrededor de 35-40°C. La mezcla de
reacción se enfría y filtra. El sólido obtenido se agita du-
15 rante 1 hora en una mezcla de 30 ml de agua y 4,6 g de sulfi-
to sódico y se filtra. El sólido que se recoge se agita en
una mezcla de agua y hielo y se filtra. El sólido se identi-
fica por su espectro de RMN como 2-amino-5-cloro-3-pirazinil-
carboxilato de metilo. Este material se utiliza sin purificar
20 lo más.

Siguiendo el procedimiento de Palamidessi y Bernardi,
J. Org. Chem. 29, 2491 (1964), el 2-amino-5-cloro-3-pirazi-
nilcarboxilato de metilo es primero hidrolizado y después des-
25 carboxilado.

Se calienta a reflujo durante hora y media aproximada-

1 mente una mezcla de 1,6 g de 2-amino-5-cloro-3-pirazinilcar-
 boxilato de metilo y 50 ml de solución acuosa de hidróxido
 sódico 2 N. La mezcla de reacción se enfría y filtra. El sólido
5 que se recoge se disuelve en 25 ml de agua caliente, se
 filtra la solución y el filtrado se acidula con solución acuosa
 concentrada de ácido clorhídrico. El sólido que se separa
 se filtra y se seca. Pesa 1,3 g, tiene un punto de fusión de
 177°C (desc.) aproximadamente y se identifica por su espectro
10 infrarrojo como 2-amino-3-carboxi-5-cloropirazina. Se
 utiliza sin purificarlo más.

 Se calienta a reflujo durante 1 hora aproximadamente
 una mezcla de 500 mg de 2-amino-3-carboxi-5-cloropirazina y
 9 ml de tetrahidronaftaleno. La mezcla de reacción se enfría
 y filtra. El sólido que se recoge se lava con hexano. El
15 sólido tiene un punto de fusión de 121-123°C aproximadamente
 (desc.) y se identifica por su espectro de RMN como 2-amino-
 5-cloropirazina.

Preparación 5

2-Amino-5,6-dicloropirazina

20 Se calienta a reflujo durante hora y media aproximada-
 mente una mezcla de 5 g de 2-amino-6-cloropirazina (produc-
 to comercial), 10,3 g de N-clorosuccinimida y 100 ml de clo-
 roformo. La mezcla de reacción se enfría y filtra y el sólido
 que se recoge en el embudo se desprecia. El filtrado se
25 evapora y el residuo se lava con agua y solución acuosa ca-

1 liente de bisulfito sódico y el sólido que se forma con este
tratamiento se recoge en un embudo. El sólido se cromatogra-
fía en una columna de 5 x 8 mm de perlas de copolímero de es-
tireno y divinilbenceno, empleando cloroformo como disolven-
5 te y eluyente. Mediante esta cromatografía se obtienen tres
compuestos:

Compuesto 1, con un punto de fusión de 132-135°C apro-
ximadamente, fue identificado como 2-amino-3,6-dicloropirazi-
na.

10 El compuesto 2, con un punto de fusión de 132-134°C
aproximadamente, fue identificado como 2-amino-3,5,6-tricloro-
pirazina.

15 El compuesto 3, con un punto de fusión de 143-144°C
aproximadamente fue identificado como 2-amino-5,6-dicloropi-
razina, el compuesto deseado.

Preparación 6

2-Amino-5-fenil-6-metilpirazina

Esta pirazina intermedia se preparó por etapas.

20 En la primera etapa, se agita durante la noche a la
temperatura ambiente una mezcla de 6,5 g de 1-fenil-1,2-
propanodiona-2-oxima (producto comercial) y 10,1 g de tosi-
lato de aminomalononitrilo en 60 ml de alcohol isopropílico.
La mezcla de reacción se filtra y el sólido que se recoge
25 pesa 7 g. El sólido se identifica por espectro de RMN como
1-óxido de 2-amino-3-ciano-5-fenil-6-metilpirazina.

1 Una mezcla de 7 g de 1-óxido de pirazina (preparado en
el párrafo anterior) y 250 ml de tetrahidrofurano se enfría
a unos 0°C y se añaden lentamente 40 ml de tricloruro de
5 fósforo. Una vez completada la adición, la mezcla de reac-
ción se agita durante la noche a la temperatura ambiente.
Después la mezcla se concentra a vacío hasta un volumen de
unos 50 ml y el concentrado se vierte en 1 litro de una mez-
cla de agua y hielo. El sólido que precipita se recoge en un
filtro. El sólido pesa 1,6 g y se identifica como 2-amino-3-
10 ciano-5-fenil-6-metilpirazina.

 En la siguiente etapa, se calienta a unos 150°C, duran-
te 3 horas aproximadamente, una mezcla de 1 g de la 2-amino-
3-ciano-5-fenil-6-metilpirazina (preparada anteriormente),
50 ml de etilenglicol y 500 mg de hidróxido sódico. La mez-
15 cla de reacción se enfría, se agrega agua y se neutraliza la
mezcla a pH 5-7. El sólido que precipita se recoge y se iden-
tifica por su espectro infrarrojo como 2-amino-3-carboxi-5-
fenil-6-metilpirazina. Este sólido se utiliza en la siguien-
te etapa de la preparación.

20 Se calientan a reflujo 500 mg de la carboxipirazina
preparada anteriormente en 5 ml de tetrahidronaftaleno, du-
rante unas 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se
agrega hexano. El sólido que precipita se separa por filtra-
ción. Pesa 470 mg y se identifica por sus espectros de RMN
25 e IR como 2-amino-5-fenil-6-metilpirazina.

- 1 Siguiendo el mismo procedimiento general descrito en
la Preparación 6 y utilizando como materiales de partida las
oximas indicadas, preparadas en la forma descrita por Hartung
y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 51, 2262 (1929), se prepa-
5 ran otras pirazinas intermedias. Estas pirazinas intermedias
fueron identificadas por sus espectros de RMN e IR:
7. 2-Amino-5-(4-metoxifenil)-6-metilpirazina a partir de 1-
(4-metoxifenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
8. 2-Amino-5-(4-clorofenil)-6-metilpirazina a partir de 1-
10 (4-clorofenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
9. 2-Amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina a partir de 1-(4-
bromofenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
10. 2-Amino-5-(4-n-butilfenil)-6-metilpirazina a partir de
1-(4-n-butilfenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
- 15 11. 2-Amino-5-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-6-metilpirazina a par-
tir de 1-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-1,2-propanodiona-
2-oxima,
12. 2-Amino-5-(4-bifenilil)-6-metilpirazina a partir de 1-
(4-bifenilil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
- 20 13. 2-Amino-5-(4-fluorfenil)-6-metilpirazina a partir de
1-(4-fluorfenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
14. 2-Amino-5-(α,α,α -trifluor-p-tolil)-6-metilpirazina a
partir de 1-(α,α,α -trifluor-p-tolil)-1,2-propano-
diona-2-oxima,
- 25

- 1 15. 2-Amino-5-(4-etilfenil)-6-metilpirazina a partir de 1-(4-etilfenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
16. 2-Amino-5-ciclohexil-6-metilpirazina a partir de 1-ciclohexil-1,2-propanodiona-2-oxima,
- 5 17. 2-Amino-5-(4-metiltiofenil)-6-metilpirazina a partir de 1-(4-metiltiofenil)-1,2-propanodiona-2-oxima,
18. 2-Amino-6-metil-5-(p-tolil)pirazina a partir de 1-(p-tolil)-1,2-propanodiona-2-oxima.

10 Siguiendo el mismo procedimiento general descrito en la Preparación 6 y empleando las oximas preparadas por el método de Claisen y colaboradores, Chem. Ber. 20., 2194 (1887), se preparan las siguientes pirazinas intermedias adicionales, identificadas por sus espectros de RMN e IR:

- 15 19. 2-Amino-5-(2,4-xilil)pirazina a partir de 2,4-xililglioxal-oxima,
20. 2-Amino-5-(3,4-diclorofenil)pirazina a partir de 3,4-diclorofenilglioxal-oxima,
21. 2-Amino-5-(α,α,α -trifluor-m-tolil)pirazina a partir de 3-trifluormetilfenilglioxal-oxima,
- 20 22. 2-Amino-5-(p-tolil)pirazina a partir de p-tolilglioxal-oxima,
23. 2-Amino-5-(4-clorofenil)pirazina a partir de 4-clorofenilglioxal-oxima,
- 25 24. 2-Amino-5-(4-etilfenil)pirazina a partir de 4-etilfenilglioxal-oxima,

1 25. 2-Amino-5-(4-t-butilfenil)pirazina a partir de 4-t-butilfenilglioxal-oxima,

26. 2-Amino-5-(4-bromofenil)pirazina a partir de 4-bromofenilglioxal-oxima.

5

Preparación 27

2-Amino-5-(4-bromofenil)-6-etilpirazina

Esta pirazina intermedia se prepara por etapas.

10 Empleando 4-bromobutirofenona como material de partida y siguiendo el procedimiento de Hartung y colaboradores, supra, se prepara 1-(4-bromofenil)-1,2-butanodiona-2-oxima, identificada por sus espectros IR y de RMN.

15 Siguiendo el procedimiento general de la Preparación 6, se utiliza la 1-(4-bromofenil)-1,2-butanodiona-2-oxima para preparar 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-etilpirazina, identificada por sus espectros IR y de RMN.

Preparación 28

2-Amino-6-cianopirazina

20 Este producto intermedio se prepara mediante un procedimiento en etapas.

25 Se calienta a unos 55°C, durante 35 horas aproximadamente, una mezcla de 21 g de pirazin-2-carboxamida, 85 ml de ácido acético glacial y 75 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. La mezcla de reacción se enfría y filtra. El sólido que se recoge se extrae con n-butanol y se desprecian los extractos. El sólido que es insoluble en n-butanol se re-

1 cristaliza de agua caliente para dar un sólido blanco con un punto de fusión de 302-305°C aproximadamente. El sólido se identifica por análisis elemental como 4-óxido de pirazin-2-carboxamida.

5 A una mezcla de 4 g del óxido de pirazina antes preparado en 40 ml de dimetilformamida enfriada en un baño de hielo se añaden rápidamente 12 ml de oxiclóruo de fósforo. La mezcla de reacción se vierte en agua y la mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo, conservando los extractos. Se
10 agrega agua adicional a la capa acuosa y la mezcla acuosa se extrae con hexano-éter. Se combinan los extractos en acetato de etilo y el hexano-éter y se concentran a vacío para dar un residuo que se identifica por análisis elemental y espectro IR como 2-cloro-6-cianopirazina y se utiliza sin purificarlo en la siguiente etapa.
15

 Se prepara una mezcla de 1 g de la clorocianopirazina anterior y 25 ml de dimetilsulfóxido y se hace borbotear amoníaco anhidro a través de la misma. La mezcla de reacción se agita durante la noche y después se vierte en agua. La mezcla acuosa se extrae con acetato de etilo y los extractos se
20 secan. El agente secante se separa por filtración y el disolvente se separa a vacío para dar un sólido que se identifica por su espectro IR como 2-amino-6-cianopirazina. Se utiliza tal como está sin purificarlo en la preparación de los
25 compuestos de fórmula I.

1

Preparación 29

2-Amino-6-trifluormetilpirazina

Este compuesto intermedio se prepara por etapas.

5

Se prepara dihidrobromuro de aminoacetamida y se identifica por el procedimiento de Mengelberg, Chem. Ber. 89, 1185 (1956). La preparación de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluorpropanona se realiza por el procedimiento de McBee y Burton, J. Am. Chem. Soc. 74, 3902 (1952).

10

Se calienta a reflujo durante unos 10 minutos una mezcla de 6,6 g de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluorpropanona, 60 ml de agua y 6,6 g de acetato sódico. La solución así obtenida se enfría y se agrega gota a gota a una solución de 6 g de dihidrobromuro de aminoacetamida en 90 ml de metanol, enfriado a una temperatura de -30°C aproximadamente, seguido de la adición de una solución de 3,6 g de hidróxido sódico en lantejas en 25 ml de agua. La mezcla de reacción se agita y calienta gradualmente hasta unos 20°C durante un periodo de unas 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío para separar el metanol y el residuo se extrae con acetato de etilo. Se obtiene un producto que pesa 3,6 g y tiene un punto de fusión de $133-136^{\circ}\text{C}$ aproximadamente después de recristalizar de una mezcla de benceno y hexano. El producto se identifica por su espectro de RMN y análisis elemental como 2-amino-6-trifluormetilpirazina.

15

20

25

1 Análisis para $C_5H_4F_3N_3$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
	C 36,82 %	37,11 %
	H 2,47	2,17
5	N 25,76	25,52

Preparación 30

2-Amino-5-trifluorometilpirazina

Se prepara y enfría una solución de 18 g de sulfato de 4,5-diamino-6-hidroxipirimidina (producto comercial) en 180 ml de hidróxido sódico acuoso 3 N y a la mezcla enfriada se añaden 25,2 g de 3,3-dibromo-1,1,1-trifluorpropanona. La mezcla de reacción se agita durante unas 48 horas a la temperatura ambiente. El precipitado que se forma se separa por filtración, se disuelve en 140 ml de ácido sulfúrico acuoso al 60 % y se calienta a unos 135°C durante 8 horas aproximadamente. La mezcla de reacción se vierte sobre hielo machacado y la mezcla acuosa se neutraliza empleando hidróxido amónico acuoso concentrado. Después la solución se extrae con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se concentran a vacío a sequedad y el residuo se recristaliza de una mezcla de benceno y hexano para dar un producto que pesa 2,2 g y tiene un punto de fusión de 118-122°C aproximadamente. El producto se identifica por su espectro de RMN y análisis elemental como 2-amino-5-trifluorometilpirazina.

25 Análisis para $C_5H_4F_3N_3$:

1

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	36,82 %	37,04 %
H	2,47	2,58
N	25,76	25,97

5

Preparación 31

2-Amino-5-fenil-6-trifluormetilpirazina

Este producto intermedio se prepara por etapas.

Siguiendo el procedimiento de Lombardino, J. Het. Chem. 10, 697 (1973), se prepara monohidrato de 1-fenil-3,3,3-tri-
fluor-1,2-propanodiona.

10

A una solución de 1,8 g de monohidrato de 1-fenil-3,3,3-trifluor-1,2-propanodiona en 40 ml de metanol, enfriada en un baño de hielo, se añaden con agitación 2 g de dihidrobromuro de aminoacetamida. Se continúa agitando mientras se agregan 8,6 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 N. Después la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante unas 2 horas y a continuación se agita y se calienta a reflujo durante unas 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción y se acidula con solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. Se agrega agua y la mezcla se extrae con 100 ml de acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se separa por filtración el agente desecante y el filtrado se concentra a va cío. El residuo así obtenido se disuelve en cloroformo y se cromatografía en una columna de gel de sílice empleando clo-

15

20

25

1 roformo como eluyente. Se obtiene un material que pesa
100 mg que se identifica como 2-amino-5-fenil-6-trifluor-
metilpirazina.

Preparación 32

5 2-Amino-5-(4-bromofenil)-6-cloropirazina

Este compuesto se prepara por etapas.

10 Etapa 1. Se agita a la temperatura ambiente, durante
unos 6 días, una mezcla de 37 g de 1-(4-bromofenil)-1,2-pro-
panodiona-2-oxima, 34 g de tosilato de aminocianoacetato de
etilo y 750 ml de isopropanol. Se añaden a la mezcla de reac-
ción otros 12 g del tosilato antes citado y se continúa agi-
tando a la temperatura ambiente durante 24 horas. Se añaden
otros 3 g del tosilato a la mezcla de reacción y se conti-
núa agitando a la temperatura ambiente durante varios días
15 más. Se enfría la mezcla de reacción y el sólido que preci-
pita se separa por filtración. El sólido se extrae con 2 li-
tros de acetato de etilo a ebullición y se filtra. El filtra-
do se concentra a vacío hasta unos 900 ml. La solución se
filtra de nuevo y después se enfría. El material cristalino
20 que se separa se aísla por filtración. Presenta un punto de
fusión de 200-205°C aproximadamente y se identifica por su
espectro de RMN como 1-óxido de 2-amino-5-(4-bromofenil)-3-
carbetohipirazina. Rendimiento: 11 g.

25 Etapa 2. Se agita una mezcla de 60 ml de oxiclórico
de fósforo y 10 ml de dimetilformamida y se añaden poco a

1 poco 12,1 g de 1-óxido de 2-amino-5-(4-bromofenil)-3-carbe-
toxicipirazina (preparado en la Etapa 1). Una vez completada
la adición, la mezcla de reacción se agita a reflujo duran-
te unos 15 minutos, después de lo cual el exceso de oxiclo-
5 ruro de fósforo se separa a vacío. Se agrega hielo con mu-
cho cuidado al residuo y la mezcla se basifica por adición
de carbonato sódico sólido. Se extrae la mezcla con 800 ml
de cloroformo y el extracto cloroformico se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro. El agente desecante se separa por
10 filtración y el filtrado se concentra a sequedad a vacío pa-
ra dar un sólido negro. Este sólido negro se extrae cuatro
veces con 500 ml cada vez de ciclohexano a ebullición. Los
extractos ciclohexánicos combinados se concentran hasta un
volumen de unos 300 ml. Se separa un sólido beige con un pun-
15 to de fusión de 151-153°C aproximadamente que se identifica
por su espectro de RMN como 5-(4-bromofenil)-3-carbetoxi-6-
cloro-2-[[[(dimetilamino)metilen]imino]pirazina. Rendimien-
to: 10,5 g.

20 Etapa 3. Se agita y calienta a reflujo durante unos
5 minutos, durante los cuales se forma un precipitado blan-
co, una mezcla de 12 g de 5-(4-bromofenil)-3-carbetoxi-6-
cloro-2-[[[(dimetilamino)metilen]imino]pirazina (preparada
en la Etapa 2 anterior) y 150 ml de ácido clorhídrico 2 N
acuoso. Se enfría la mezcla y se añaden unos 50 ml de solu-
25 ción acuosa de hidróxido sódico 1 N. Se filtra la mezcla y

1 el sólido que se recoge sobre el filtro se lava con agua.
Una muestra del sólido recristalizada de etanol tiene un
punto de fusión de unos 207-208°C y se identifica por su
espectro de RMN y análisis elemental como 2-amino-5-(4-bromo-
5 mofenil)-3-carbetoxi-6-cloropirazina. Rendimiento: 10 g.

Análisis para $C_{13}H_{11}BrClN_3O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	43,79	43,90
H	3,11	3,33
10 N	11,78	11,59

Etapa 4. Se calienta brevemente a reflujo una mezcla
de 10 g de la 2-amino-5-(4-bromofenil)-3-carbetoxi-6-cloro-
pirazina, 75 ml de dioxano, 75 ml de agua y 8 g de hidróxi-
do sódico, con lo que se obtiene una disolución completa. La
15 mezcla se acidula con ácido acético y se enfría. El sólido
que se separa se filtra y se suspende en ácido clorhídrico
acuoso 1 N. Se filtra la mezcla para recoger el producto sólido.
Una muestra recristalizada de etanol tiene un punto de
fusión de 212-214°C aproximadamente y se identifica por su
20 espectro de RMN y análisis elemental como 2-amino-5-(4-bromo-
fenil)-3-carboxi-6-cloropirazina. Rendimiento: 9 g.

Análisis para $C_{11}H_7BrClN_3O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	40,21	40,10
H	2,15	2,23
25 N	12,79	12,63

1 Etapa 5. Se calienta a reflujo durante unos 15 minu-
tos una mezcla de 9 g de 2-amino-5-(4-bromofenil)-3-carbo-
xi-6-cloropirazina y 50 ml de tetralina. Se enfría la mez-
cla y se añaden 75 ml de hexano. El sólido que se separa se
5 filtra y se lava con hexano. El sólido se recristaliza de
acetato de etilo para dar un producto con un punto de fu-
sión de unos 254-256°C que se identifica por su espectro de
RMN como 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-cloropirazina. Rendi-
miento: 4 g.

10 La síntesis de los nuevos compuestos de fórmula I es
ilustrada mediante los siguientes ejemplos pero el alcance
de la invención no se considera limitado por los mismos.

EJEMPLO 1

15 1-(2-Clorobenzoil)-3-[5-(4-bromofenil)-6-metil-2-pirazinil]-
urea

20 A una mezcla de 2,6 g de 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-
metilpirazina en 100 ml de acetato de etilo se añaden 2,0 g
de isocianato de 2-clorobenzoil y la mezcla se agita duran-
te la noche a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla
y la materia sólida recogida sobre el filtro se recristali-
za de etanol para dar el producto con un punto de fusión de
230-232°C aproximadamente. El producto se identifica por
análisis elemental y espectros de RMN e infrarrojo como
25 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-bromofenil)-6-metil-2-pirazinil]-
urea.

1

Análisis para $C_{19}H_{18}BrClN_4O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	51,20 %	51,03 %
H	3,17	3,37
5 N	12,57	12,62

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 y empleando los materiales de partida apropiados, se preparan los siguientes compuestos adicionales que se identifican por análisis elemental y espectros de RMN e infrarrojo.

10

1A. 1-(2-clorobenzoil)-3-(5-trifluormetil-2-pirazinil)urea, con un punto de fusión de 219-220°C aproximadamente, a partir de 500 mg de 2-amino-5-trifluormetilpirazina y 600 mg de isocianato de 2-clorobenzoil.

15

1B. 1-(2-clorobenzoil)-3-(5-fenil-2-pirazinil)urea, con un punto de fusión de 222-224°C aproximadamente, a partir de 1,0 g de 2-amino-5-fenilpirazina y 1,0 g de isocianato de 2-clorobenzoil.

20

1C. 1-(2-bromobenzoil)-3-[5-(4-bromofenil)-6-metil-2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 220-222°C aproximadamente, a partir de 2,0 g de 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina y 2,0 g de isocianato de 2-bromobenzoil.

25

1D. 1-[5-(4-bromofenil)-6-metil-2-pirazinil]-3-(2-metilbenzoil)urea, con un punto de fusión de 247-248°C aproximadamente, a partir de 1,0 g de 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina y 1,0 g de isocianato de 2-metilbenzoil.

1 1E. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-etilfenil)-6-metil-2-
pirazinil]urea, con un punto de fusión de 212-214°C apro-
ximadamente, a partir de 500 mg de 2-amino-5-(4-etilfenil)-
6-metilpirazina y un exceso de isocianato de 2-clorobenzoi-
5 lo.

1F. 1-(2-clorobenzoil)-3-(6-cloro-2-pirazinil)urea,
con un punto de fusión de 202-203°C aproximadamente, a par-
tir de 1,5 g de 2-amino-6-cloropirazina y 2,0 g de isociana-
to de 2-clorobenzoil.

10 1G. 1-(2-clorobenzoil)-3-(6-trifluormetil-2-pirazi-
nil)urea, con un punto de fusión de 179-180°C aproximadamen-
te, a partir de 1,5 g de 2-amino-6-trifluormetilpirazina y
1,6 g de isocianato de 2-clorobenzoil.

15 1H. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-metilfenil)-2-pirazi-
nil]urea, con un punto de fusión de 230-232°C aproximadamen-
te, a partir de 600 mg de 2-amino-5-(4-metilfenil)pirazina
y 600 mg de isocianato de 2-clorobenzoil.

20 1I. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-clorofenil)-6-metil-2-
pirazinil]urea, con un punto de fusión de unos 228-229°C,
a partir de 600 mg de 2-amino-5-(4-clorofenil)-6-metilpirazi-
na y 1,0 g de isocianato de 2-clorobenzoil.

25 1J. 1-(2-clorobenzoil)-3-(6-metil-5-fenil-2-pirazinil)-
urea, con un punto de fusión de 221-222°C aproximadamente,
a partir de 500 mg de 2-amino-6-metil-5-fenilpirazina y un
exceso de isocianato de 2-clorobenzoil.

1 1K. 1-(2-bromobenzoil)-3-(5-trifluorometil-2-pirazi-
nil)urea, con un punto de fusión de 206-208°C aproximada-
mente, a partir de 300 mg de 2-amino-5-trifluorometilpirazi-
na y 500 mg de isocianato de 2-bromobenzoil.

5 1L. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-bromofenil)-6-cloro-
2-pirazinil]urea, con un peso de 1,4 g y un punto de fu-
sión de 240-242°C aproximadamente, a partir de 0,9 g de 2-
amino-5-(4-bromofenil)-6-cloropirazina y 0,65 g de isocia-
nato de 2-clorobenzoil.

10

EJEMPLO 2

1-(2-Clorobenzoil)-3-[5-(4-clorofenil)-2-pirazinil]urea

15

A una solución de 0,5 g de 2-amino-5-(4-clorofenil)-
pirazina en 30 ml de dimetilformamida se añaden 0,95 g de
isocianato de 2-clorobenzoil y la mezcla se agita a la tem-
peratura ambiente durante 3 ó 4 horas aproximadamente. Trans-
currido este tiempo, la solución se vierte sobre hielo ma-
chacado y el precipitado que se forma se recoge y se lava
con agua. El material crudo, que pesa 950 mg, se recristali-
za dos veces de una mezcla de acetato de etilo y una peque-
ña cantidad de dimetilformamida para dar un producto que pe-
sa 200 mg y tiene un punto de fusión de 231-234°C aproxima-
damente. Este producto se identifica por análisis elemental
y espectro de RMN como 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-clorofe-
nil)-2-pirazinil]urea.

20

25

Análisis para $C_{18}H_{16}Cl_2N_4O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
1	C 55,82	56,08
	H 3,12	3,07
	N 14,47	14,58

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 y em-
pleando materiales de partida apropiados, se preparan los
siguientes compuestos adicionales que se identifican por
análisis elemental y espectro de RMN.

10 2A. 1-(2-clorobenzoil)-3-[6-metil-5-(α,α,α -trifluor-
m-tolil)-2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 202-
204°C aproximadamente y pesando 0,95 g, a partir de 1,0 g de
2-amino-5-(α,α,α -trifluor-m-tolil)-6-metilpirazina y 1,3 g
de isocianato de 2-clorobenzoil.

15 2B. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-metoxifenil)-6-metil-
2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 218-221°C apro-
ximadamente y pesando 0,5 g, a partir de 0,6 g de 2-amino-
5-(4-metoxifenil)-6-metilpirazina y 0,95 g de isocianato de
2-clorobenzoil.

20 2C. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(2,4-xilil)-2-pirazinil]-
urea, con un punto de fusión de 218-220°C aproximadamente
y pesando 1,06 g, a partir de 0,77 g de 2-amino-5-(2,4-xi-
lil)pirazina y 1,2 g de isocianato de 2-clorobenzoil.

25 2D. 1-(2-metilbenzoil)-3-[6-metil-5-(α,α,α -trifluor-
m-tolil)-2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 211-
212°C aproximadamente y pesando 230 mg, a partir de 0,5 g

1 de 2-amino-5-(α,α,α -trifluor-*m*-tolil)-6-metilpirazina y
0,75 g de isocianato de 2-metilbenzoilo.

2E. 1-[5-(4-metoxifenil)-6-metil-2-pirazinil]-3-(2-
metilbenzoil)urea, con un punto de fusión de 235-238°C apro-
ximadamente y pesando 400 mg, a partir de 0,6 g de 2-amino-
5-(4-metoxifenil)-6-metilpirazina y 1,0 g de isocianato de
2-metilbenzoilo.

2F. 1-(2-clorobenzoil)-3-[6-metil-5-(4-metilfenil)-2-
pirazinil] urea, con un punto de fusión de 216-217°C aproxi-
madamente y pesando 0,7 g, a partir de 0,6 g de 2-amino-6-
metil-5-(4-metilfenil)pirazina y 0,8 g de isocianato de 2-
clorobenzoilo.

2G. 1-[5-(4-bromofenil)-2-pirazinil]-3-(2-cloroben-
zoil)urea, con un punto de fusión de 227-231°C aproxima-
damente y pesando 0,7 g, a partir de 0,7 g de 2-amino-5-(4-
bromofenil)pirazina y 1,0 g de isocianato de 2-clorobenzo-
ilo.

2H. 1-[5-(4-bromofenil)-6-etil-2-pirazinil]-3-(2-
clorobenzoil)urea, con un punto de fusión de 208-210°C
aproximadamente y pesando 270 mg, a partir de 0,6 g de 2-am-
ino-5-(4-bromofenil)-6-etilpirazina y 1,0 g de isocianato de
2-clorobenzoilo.

2I. 1-(2-clorobenzoil)-3-[6-metil-5-(4-fenoxifenil)-
2-pirazinil] urea, con un punto de fusión de 204-207°C apro-
ximadamente y pesando 370 mg, a partir de 0,5 g de 2-amino-

1 6-metil-5-(4-fenoxifenil)pirazina y 0,8 g de isocianato de
2-clorobenzoiilo.

2J. 1-(2-clorobenzoiilo)-3-[6-metil-5-(4-bifenilil)-2-
pirazinil]urea, con un punto de fusión de 234-237°C aproxi
5 madamente y pesando 0,58 g, a partir de 0,85 g de 2-amino-
6-metil-5-(4-bifenilil)pirazina y 0,7 g de isocianato de
2-clorobenzoiilo.

2K. 1-(2-clorobenzoiilo)-3-[5-(4-fluorfenil)-6-metil-
2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 211-212°C apro
10 ximadamente y pesando 0,7 g, a partir de 0,6 g de 2-amino-
5-(4-fluorfenil)-6-metilpirazina y 0,6 g de isocianato de
2-clorobenzoiilo.

2L. 1-(2-clorobenzoiilo)-3-[5-(4-fluorfenil)-2-pirazi-
nil]urea, con un peso de 0,2 g y con un punto de fusión de
15 230-234°C aproximadamente, a partir de 0,5 g de 2-amino-5-
(4-fluorfenil)pirazina y 0,5 g de isocianato de 2-cloroben
zoiilo.

2M. 1-(2-clorobenzoiilo)-3-[5-(α, α, α -trifluor-p-tolil)-
2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 213-215°C apro
20 ximadamente y con un peso de 0,6 g, a partir de 0,6 g de
2-amino-5-(α, α, α -trifluor-p-tolil)pirazina y 0,55 g de iso-
cianato de 2-clorobenzoiilo.

EJEMPLO 3

25 1-[5-(3-Bromofenil)-6-metil-2-pirazinil]-3-(2-clorobenzoiilo)-
urea

Se prepara una suspensión de 0,7 g de 2-amino-5-(3-

1 bromofenil)-6-metilpirazina en 10 ml de dicloroetano bajo ni
trógeno seco y después se añaden, con agitación, 0,52 g de
isocianato de 2-clorobenzoilo. Inmediatamente se forma un
5 precipitado sólido. Después de agitar la mezcla durante unos
30 minutos, el sólido se separa por filtración y se recrista
liza de una mezcla de etanol absoluto comercial y dimetilfor
mamida. Se obtiene un producto con un punto de fusión de 201-
203°C aproximadamente, que pesa 370 mg. Se identifica por el
espectro de RMN y el análisis elemental como 1-[5-(3-bromo-
10 fenil)-6-metil-2-pirazinil]-3-(2-clorobenzoil)urea.

Análisis calculado para $C_{19}H_{15}BrClN_4O_2$:

	<u>Teórico</u>	<u>Encontrado</u>
C	51,20	51,24
H	3,17	3,44
15 N	12,57	12,77

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3 y
utilizando los materiales de partida apropiados, se prepa-
ran los siguientes compuestos adicionales que se identifi-
can por análisis elemental y espectro de RMN.

20 3A. 1-(2-clorobenzoil)-3-(5-ciclohexil-6-metil-2-pi-
razinil)urea, con un punto de fusión de 203-205°C aproxima
damente y un peso de 1,0 g, a partir de 0,6 g de 2-amino-5-
ciclohexil-6-metilpirazina y 0,63 g de isocianato de 2-clo
25 robenzoilo.

1 3B. 1-(2-clorobenzoil)-3-[5-(4-metiltiofenil)-6-metil-
2-pirazinil]urea, con un punto de fusión de 215-216°C apro-
ximadamente y un peso de 0,7 g, a partir de 0,7 g de 2-amino-
5-(4-metiltiofenil)-6-metilpirazina y 0,6 g de isocianato de
5 2-clorobenzoil.

 3C. 1-(2-clorobenzoil)-3-[6-metil-5-(2-tolil)-2-pira-
zinil]urea, con un peso de 0,22 g y un punto de fusión de
206-207°C aproximadamente, a partir de 0,35 g de 2-amino-6-
metil-5-(2-tolil)pirazina y 0,4 g de isocianato de 2-cloro-
10 benzoil.

 Los compuestos de fórmula I son útiles para el control
de insectos de diversos órdenes, incluidos los coleópteros,
como escarabajo mejicano de la judía, gorgojo de la cápsula
del algodón, gusano de la raíz del maíz, escarabajo de la
15 hoja de los cereales, escarabajo pulga, barrenillos, escara-
bajo de la patata del Colorado, escarabajos de las gramíneas,
gorgojo de la alfalfa, escarabajo de las alfombras, escara-
bajo confuso de la harina, escarabajo del polvo, larvas de
escarabajos, gorgojo del arroz, escarabajo del rosál, curcu-
20 lio de la ciruela, gorgojos blancos; dípteros, como la mosca
doméstica, el mosquito de la fiebre amarilla, la mosca de
los establos, la mosca de los cuernos, moscarda, cresa de
la col, mosca de la roña de la zanahoria; lepidópteros, co-
mo gusano de la esciara del sur, eucósmido, agrotis, polilla
25 de la ropa, polilla india de la harina, arrolladores de

1 hojas, gusano de la mazorca de maíz, barrenillo europeo del
maíz, gusano de la col, saltador de la col, gusano de la
cápsula del algodón, oruga de zurrón, oruga de tienda del es-
te; oruga hilandera del césped, gusano de la esciara de oto-
5 ño; y ortópteros, como cucaracha alemana y cucaracha ameri-
cana.

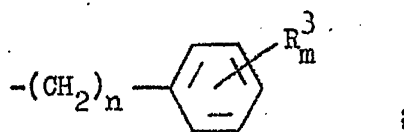
Se ha encontrado que los nuevos compuestos de fórmu-
la I interfieren con el mecanismo de la metamorfosis que ocu-
rre en los insectos, causando la muerte de los mismos.

10 También se ha encontrado que los compuestos de fórmu-
la I donde:

A es bromo o cloro;

R¹ es hidrógeno, trifluormetilo o

15



R² es hidrógeno, cloro, metilo o trifluormetilo;

R³ es hidrógeno, halógeno, metoxi, trifluormetilo o fenilo;

m es 0 ó 1 y

20

n es 0,

ejercen actividad ovicida.

25

Por lo tanto, los nuevos compuestos de fórmula I son
útiles en un método para el control de insectos de un orden
seleccionado entre el grupo formado por coleópteros, dípte-
ros, lepidópteros y ortópteros, cuyo método consiste en apli

1 car al hábitat de los insectos una cantidad insecticidamen-
te efectiva de una 1-(benzoin, mono-o-sustituído)-3-(pirazi-
nil sustituido)urea de fórmula I.

5 El método insecticida se practica aplicando al hábitat
de los insectos una composición insecticida que comprende
una cantidad insecticidamente efectiva de un compuesto de
fórmula I y un vehículo sólido o líquido.

10 Los nuevos compuestos de fórmula I se formulan para
uso como insecticidas mezclándolos con un vehículo sólido o
disolviéndolos o dispersándolos en un vehículo líquido. Si
se desea, estas mezclas pueden contener coadyuvantes como
sustancias tensoactivas y estabilizantes.

15 Estas formulaciones pueden ser soluciones y dispersio-
nes acuosas, soluciones y dispersiones oleosas, pastas, pol-
vos finos, polvos mojables, aceites miscibles, gránulos,
aerosoles y similares.

Los polvos mojables, las pastas y los aceites misci-
bles son formulaciones en forma concentrada que se diluyen
con agua antes o durante su uso.

20 Los preparados granulados se producen recogiendo el
nuevo compuesto en un disolvente, después de lo cual se im-
pregnan con la solución, adecuadamente en presencia de un
ligante, materiales portadores granulados como gránulos po-
rosos, por ejemplo piedra pómez o arcilla de atapulgita,
25 gránulos minerales no porosos como arena o marga o gránulos

1 orgánicos. Estos preparados contienen alrededor de 1 a 15 %
de ingrediente activo, adecuadamente alrededor de 5 %.

5 Las formulaciones en polvo fino se preparan mezclando
íntimamente el compuesto activo con un vehículo sólido inerte
a una concentración de, por ejemplo, alrededor de 1 a 50 %
en peso. Son ejemplos de vehículos sólidos adecuados el talco,
caolín, tierra de diatomeas, dolomita, yeso, creta, bentonita
y atapulgita o mezclas de estas y similares sustancias. También
es posible utilizar vehículos orgánicos como cáscaras de nuez
10 molidas.

15 Las formulaciones en polvo mojable se obtienen mezclando
alrededor de 10 a 80 partes en peso de un vehículo inerte sólido,
tal como uno de los materiales antes mencionados, con alrededor
de 10 a 80 partes en peso del compuesto activo, junto con 1 a 5
partes en peso aproximadamente de un agente dispersante como,
por ejemplo, los ligninsulfonatos o los alquilnaftalensulfonatos
y preferiblemente también con alrededor de 0,5 a 5 partes en peso
de un agente humectante, tal como un sulfato de alcohol graso,
alquilarilsulfonatos o productos de condensación de ácidos grasos.
20

25 Las formulaciones oleosas miscibles se preparan disolviendo
el compuesto activo o suspendiéndolo en un disolvente adecuado
que preferiblemente es bastante poco miscible con el agua, después
de lo cual se agrega al preparado un emulgente. Los disolventes
adecuados son xileno, tolueno y

1 destilados del petróleo ricos en aromáticos, por ejemplo
nafta disolvente, aceite de alquitrán destilado y mezclas
de éstos. Son emulgentes adecuados los éteres alquilfenoxi-
5 poliglicólicos, los ésteres de polioxietilensorbitano de
ácidos grasos o los ésteres de polioxietilensorbitol de áci-
dos grasos. Estos aceites miscibles contienen el compuesto
activo a una concentración del 2 al 50 % en peso aproxima-
mente.

10 Cuando se desea un preparado aerosol, puede obtenerse
en la forma habitual incorporando el compuesto activo a un
disolvente en un líquido volátil adecuado para uso como pro-
pelente, por ejemplo uno de los propelentes fluorcarbonados
comerciales.

15 Como es sabido, los preparados que contienen uno de
los compuestos activos de fórmula I también pueden contener
otros compuestos pesticidas conocidos. Naturalmente, esto
amplía el espectro de actividad del preparado.

20 La cantidad de 1-(benzoin mono-o-sustituído)-3-(para-
zinil sustituido)urea a aplicar para el control de los in-
sectos a un área dada de vida vegetal depende naturalmente
de diversos factores como la extensión de superficie vege-
tativa a cubrir, la intensidad de la infestación por insec-
tos, el estado del follaje tratado, la temperatura y la hu-
medad. Sin embargo, en general, es conveniente aplicar el
25 ingrediente activo en una formulación que contenga una con-

1 centración de ingrediente activo de 0,1 a 1000 ppm aproxima-
 damente.

 La actividad insecticida de los nuevos compuestos de
 fórmula I ha sido determinada probando la eficacia de las
5 formulaciones de los compuestos contra las larvas del escara-
 bajo mejicano de la judía (Epilachna varivestis) y contra
 las larvas de la esciara del sur (Spodoptera eridania) en
 una selección insecticida. Los insectos son miembros respec-
 tivamente de los órdenes coleópteros y lepidópteros. Los com-
10 puestos fueron probados en varios ensayos contra estos insectos,
 a proporciones de alrededor de 1000 ppm hasta 1 ppm,
 siendo aplicados los compuestos a estas proporciones a las
 hojas de las plantas sobre las que se alimentaban las larvas
 antes indicadas.

15

Experimento 1

 Se utilizó el siguiente procedimiento para evaluar la
 eficacia de los nuevos compuestos de fórmula I como insecti-
 cidas.

20 En unas macetas de 4 pulgadas de lado (10 cm) se culti-
 varon unas plantas de judía a razón de 6 a 10 plantas por ma-
 ceta. Cuando las plantas tenían 10 días, estaban listas para
 uso en este experimento.

25 Cada compuesto de ensayo se formuló disolviendo 10 mg
 del compuesto en 1 ml de disolvente (23 g de Toximul R más
 13 g de Toximul S por litro de una mezcla 1:1 de etanol anhi-
 dro y acetona), seguido de mezcla con 9 ml de agua para dar

1 una concentración de 1000 partes por millón (ppm) del com-
puesto de ensayo en la solución. (Toximul R y Toximul S son
5 una mezcla de sulfonato/no iónico producida por Stepan Che-
mical Company, Northfield, Illinois). Una parte de la solu-
ción de ensayo a una concentración de 1000 ppm de cada com-
puesto se diluyó después en una proporción de 1:10 con el
disolvente indicado, para formar una solución de ensayo a
una concentración de 100 ppm. La solución del compuesto de
10 ensayo, a cada concentración, se roció después sobre las
plantas de judía de cada maceta. Se dejaron secar las plan-
tas y después se cogieron 12 hojas cuyos extremos cortados
se envolvieron en algodón de celulosa empapado en agua. Las
hojas se dividieron entre seis placas Petri de plástico de
100 x 20 mm. En cada una de las tres placas se colocaron
15 cinco larvas del escarabajo mejicano de la judía en la se-
gunda fase (Epilachna varivestis) y cinco larvas de la escia-
ra del sur en la segunda y en la tercera fase (Spodoptera
eridania). Después las placas se dejaron en una habitación
donde la temperatura y la humedad relativa se controlaron
20 respectivamente a 25,5°C y 51 % aproximadamente, durante un
periodo de unos 4 días, al cabo de los cuales se realizó la
primera evaluación de los efectos de los compuestos de ensa-
yo. Después de esta evaluación, se colocaron en cada placa
dos hojas frescas procedentes de las macetas tratadas origi-
25 nales. De nuevo se mantuvieron las placas a temperatura y

1 humedad controladas durante 3 días más hasta que se realizó
la evaluación final a los 7 días.

5 Se determinó el porcentaje de control contando el número de larvas vivas por placa. Todos los tratamientos se compararon con controles de disolvente y controles no tratados. La clave (porcentaje de control) utilizada fue la siguiente:

- 10 0 = 0 %
 1 = 1-50 %
 2 = 51-99 %
 3 = 100 % de control

15 Los resultados de este ensayo se encuentran en la Tabla I dada a continuación. En la Tabla I, la columna 1 identifica los compuestos por el número del ejemplo de preparación; la columna 2, la proporción de aplicación en partes por millón (ppm) y las columnas 3 a 6 la clave de clasificación a los días 4 y 7 para los dos insectos contra los que se ensayaron los compuestos a unas proporciones de aplicación de 1000 ppm y 100 ppm.

20

25

1

TABLA I

Clave de clasificación

	Compuesto	Proporción de aplica- ción, ppm	Clave de clasificación			
			Escarabajo me- jicano de la judía		Larva de la es- ciara del sur	
			Día 4	Día 7	Día 4	Día 7
5	1	1000	1	3	3	3
		100	1	2	3	3
	1A	1000	1	2	2	2
		100	1	1	1	1
10	1B	1000	0	0	1	2
		100	0	0	0	1
	1C	1000	0	3	3	3
		100	0	2	3	3
15	1D	1000	0	1	3	3
		100	0	0	3	3
	1E	1000	0	2	3	3
		100	0	3	3	3
20	1F	1000	1	2	2	2
		100	0	1	0	0
	1G	1000	0	3	2	2
		100	0	2	0	0
25	1H	1000	0	0	1	0
		100	0	0	0	0
	1I	1000	0	2	3	3
		100	0	1	3	3

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	Proporción de aplica- ción, ppm	Clave de clasificación			
			Escarabajo me- jicano de la judía		Larva de la es- ciara del sur	
			Día 4	Día 7	Día 4	Día 7
5	1J	1000	0	1	3	3
		100	0	0	2	2
	1K	1000	2	2	2	2
		100	2	2	2	2
10	1L	1000	0	2	3	3
		100	0	0	3	3
	2	1000	0	0	3	3
		100	0	0	3	3
15	2B	1000	2	3	2	3
		100	1	2	2	3
	2C	1000	0	0	1	1
		100	0	0	0	0
20	2D	1000	1	2	3	3
		100	0	1	3	3
	2E	1000	0	1	3	3
		100	0	0	2	3
25	2F	1000	2	3	2	3
		100	2	3	2	2
	2G	1000	0	0	3	3
		100	0	0	2	3

1

TABLA I (continuación)

	Compuesto	Proporción de aplicación, ppm	Clave de clasificación			
			Escarabajo mejicano de la judía		Larva de la esciara del sur	
			Día 4	Día 7	Día 4	Día 7
5	2H	1000	0	0	2	3
		100	0	0	0	1
	2I	1000	2	2	2	2
		100	1	2	1	1
10	2J	1000	0	1	3	3
		100	0	0	0	1
	3	1000	0	3	3	3
		100	0	1	2	2
	3A	1000	1	3	3	3
		100	0	2	3	3
15	3B	1000	1	3	2	3
		100	0	1	0	2

Experimento 2

20 Varios de los nuevos compuestos ensayados en el Experimento 1 anterior se sometieron de nuevo a ensayo, esta vez a niveles de aplicación más bajos. La preparación de las plantas de judía fue la misma. Los compuestos de ensayo se formularon en la forma descrita a continuación:

25 Se disolvieron 10 mg del compuesto de ensayo en 1 ml de disolvente y se mezclaron con 9 ml de agua para dar una

1 solución a una concentración de 1000 ppm.

Esta solución se diluyó después seriadamente para obtener las concentraciones de solución necesarias para realizar los ensayos.

5 El disolvente empleado fue una mezcla 50:50 de alcohol y acetona más 23 g de Toximul R y 13 g de Toximul S por litro.

El porcentaje de control se determinó contando el número de larvas vivas de esciara del sur (Spodoptera eridania) por placa y empleando la fórmula de Abbott [W.W. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide", J. Econ. Entomol. 18, 265-7 (1925)]:

15

$$\text{Porcentaje de control} = \frac{\text{Número de supervivientes en el control} - \text{Número de supervivientes en el tratamiento}}{\text{Número de supervivientes en el control}} \times 100$$

Los resultados se encuentran en la Tabla II dada a continuación. Cuando se realizó más de un ensayo, los resultados registrados representan el promedio.

TABLA II

20

Compuesto	Proporción de aplicación, ppm	Porcentaje de control, larva de la esciara del sur	
		Día 4	Día 7
.1	100	100	100
	50	100	100
	25	100	100

25

1

TABLA II (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de control, larva de la esciara del sur</u>	
			<u>Día 4</u>	<u>Día 7</u>
5		10	95	100
		5	57	96
		2,5	54	93
		1,0	17	76
		0,5	0	20
10	10	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	100	100
		5	100	100
15		2,5	100	100
		1,0	60	93
		0,5	20	73
		10	100	100
20	10	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	100	100
		5	100	100
25		2,5	100	100
		1,0	33	67
		0,5	7	27
		10	100	100
		5	100	100

1

TABLA II (continuación)

	Compuesto	Proporción de aplicación, ppm	Porcentaje de control, larva de la esciara del sur.	
			Día 4	Día 7
5	1E	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	81	93
		5	80	100
10	1I	2,5	27	47
		100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	100	100
		5	96	100
15	1I	2,5	80	100
		1,0	20	73
		0,5	0	53
		10	100	100
		5	13	75
20	2	100	100	100
		50	93	100
		25	93	100
		10	57	100
		5	30	76
25				

1

TABLA II (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de control, larva de la esciara del sur</u>	
			<u>Día 4</u>	<u>Día 7</u>
5		2,5	13	27
		1,0	0	0
		0,5	7	7
10	2A	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	100	100
		5	100	100
		2,5	93	100
15	2B	1,0	20	80
		0,5	23	40
		100	93	100
		50	100	100
		25	86	93
		10	27	73
20	2D	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	100	100
		5	100	100
		2,5	100	100
25		1,0	53	100

1

TABLA II (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación,</u> <u>ppm</u>	<u>Porcentaje de control, larva de la esciara del sur</u>	
			<u>Día 4</u>	<u>Día 7</u>
5	2E	100	100	100
		50	100	100
		25	100	100
		10	86	100
		5	27	73
		2,5	27	47
10	2F	1,0	20	27
		100	100	100
		50	87	93
		25	93	100
		10	67	93
		5	80	100
15	2G	100	100	100
		50	93	100
		25	100	100
		10	80	100
		5	20	73
		10	67	100
20	3A	5	0	27
		10	67	100
		5	20	73
25	2K	10	100	100
		5	20	73

1

Experimento 3

Uno de los compuestos comprendidos dentro de la fórmula genérica I, supra, también fue ensayado contra las larvas del gusano de la hoja del algodón egipcio (Spodoptera littoralis).

5

El compuesto ensayado, material técnico, se disolvió en acetona y la solución se diluyó con agua que contenía un agente tensoactivo.

10

Unas plantas de coliflor se rociaron con el compuesto así formulado en el campo. Se recogieron las hojas y se utilizaron en el laboratorio como alimento de las larvas del gusano de la hoja del algodón egipcio, recogidas en campo, en la primera-tercera fase. Se registró la mortalidad al cabo de 4 y 7 días de alimentación con dichas hojas, con proporciones del compuesto de ensayo desde 100 ppm hacia abajo, registrándose los resultados en la siguiente Tabla III. El compuesto de ensayo es identificado por el número de su ejemplo de preparación.

15

TABLA III

20

<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de mortalidad de las larvas de la 2ª fase del gusano de la hoja del algodón egipcio</u>	
		<u>Día 4</u>	<u>Día 7</u>
1	100	90	100
	75	80	100
	50	90	100
	25	70	100

25

1 Después de la lectura a los 7 días, se recogieron nue-
vas hojas de coliflor en el campo, procedentes de tratamien-
tos seleccionados y se determinó la actividad residual me-
diante las observaciones realizadas a los 4 y 7 días de la
5 forma antes descrita. Los resultados se encuentran en la si-
guiente Tabla IV.

TABLA IV

Compuesto	Proporción de aplicación, % ppm	Porcentaje de mortalidad de las larvas de la 2ª fase del gusano de la hoja del algodón egipcio	
		Día 4	Día 7
10 1	100	40	100
	75	80	100
	50	40	100
	25	0	80

Experimento 4

15 Este experimento se realizó para determinar la acti-
vidad sistémica local de varios compuestos de esta inven-
ción.

20 Los compuestos de ensayo se formularon cada uno de
ellos como polvo mojable al 50 % (50 PM). Cada formulación
se diluyó con agua para dar la concentración deseada del ma-
terial de ensayo.

25 Se sembraron nuevas semillas de soja (variedad Calland)
y se dejaron germinar. Siete días después de la siembra, cuan-
do se habían formado las hojas cotiledonarias, las plantas

1 de soja se rociaron hasta chorrear con los materiales de en-
sayo y se devolvieron al invernadero durante una semana.
Transcurrida esta semana, se cosecharon las plantas y se
seccionaron, separando las hojas cotiledonarias (las hojas
5 rociadas) de las crecidas después u hojas trifoliadas (ho-
jas nuevas), que se desarrollaron en el periodo de 7 días
después de la rociada.

Las hojas rociadas se colocaron en una placa Petri
con larvas de la segunda y tercera fase de la esciara del
10 sur (Spodoptera eridania) y las hojas nuevas se colocaron
en otras placas Petri distintas con larvas de la segunda y
tercera fase de la esciara del sur. Las placas se introdu-
jeron en un recinto donde la temperatura y la humedad se con-
trolaron respectivamente a 25,5°C y 51 % aproximadamente.

15 Al cabo de 4 días se examinaron las larvas para deter-
minar los efectos de los compuestos de ensayo. Después de
esta evaluación, las larvas supervivientes de las hojas tra-
tadas y de las nuevas, respectivamente, se trasladaron a
placas Petri limpias que contenían hojas de soja sin tratar.
20 De nuevo las placas se mantuvieron a temperatura y humedad
controladas durante 3 días más, hasta que se realizó la
evaluación final a los 7 días.

25 Se determinó el porcentaje de control en la forma des-
crita en el Experimento 2 anterior, utilizando la misma
fórmula. Los resultados se encuentran en la Tabla V dada a

1 continuación.

 En la tabla, la columna 1 identifica el compuesto de
ensayo por el número de su ejemplo de preparación en la me-
moria; la columna 2 identifica la proporción de aplicación
5 en partes por millón (ppm); las columnas 3 y 4, el porcenta-
je de control sobre el follaje rociado y el follaje nuevo,
respectivamente, al cuarto día y las columnas 5 y 6, el por-
centaje de control sobre el follaje rociado y el follaje
nuevo, respectivamente, al séptimo día.

10

TABLA V

Compues- to	Proporción de aplicación, ppm	Porcentaje de control				
		Larva de la esciara del sur				
		Día 4		Día 7		
		Rociado	Nuevo	Rociado	Nuevo	
15	1	1000	100	78	100	100
		100	100	22	100	94
		10	29	0	88	28
16	1000	100	94	100	94	
	100	100	55	100	89	
	10	47	0	100	22	
20	1D	1000	100	78	100	100
		100	100	17	100	83
		10	23	0	88	22

25

 Estos resultados demuestran que en la soja se trasla-
dan los compuestos insecticidas de ensayo.

1

Experimento 5

Se determinó la eficacia como insecticidas de varios de los nuevos compuestos de fórmula I frente al mosquito de la fiebre amarilla, Aedes aegypti, del orden de los dípteros.

5

Cada compuesto de ensayo se formuló disolviendo 10 mg del compuesto en 1 ml de acetona y mezclando con 99 ml de agua para dar una concentración de 100 ppm del compuesto en la solución ensayada. Después se obtuvieron las concentraciones mínimas necesarias de las soluciones de ensayo, mediante dilución seriada de la solución a 100 ppm con agua. Estas soluciones de ensayo se introdujeron después en vasos de vidrio de 100 ml o, alternativamente, en envases de plástico de 6 onzas (177,6 cm³), a razón de 40 ml de la solución de ensayo por vaso o envase, y dos vasos o envases para cada concentración. En cada vaso se colocaron de 20 a 30 larvas de mosquitos de 24 horas de edad. Las larvas se alimentaron con 10-20 mg de masticado de laboratorio de purina pulverizada, diariamente durante 7 días. Durante este tiempo los vasos o envases se mantuvieron en un recinto donde la temperatura y la humedad fueron continuamente controladas y registradas, como se describe en el Experimento 1.

10

15

20

25

El porcentaje de mortalidad de las larvas de mosquito se determinó al cabo de 7 días por observación visual del número de larvas vivas. Todos los tratamientos se compara-

1 ron con controles con disolvente y no tratados. Los resultados se encuentran en la Tabla VI dada a continuación.

En la tabla, la columna 1 identifica los compuestos por el número de su ejemplo de preparación; la columna 2, la proporción de aplicación en ppm y la columna 3, el porcentaje de mortalidad a las concentraciones de ensayo indicadas.

TABLA VI

Ensayo larvicida del mosquito de la fiebre

10

	<u>amarilla</u>	
<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de mortalidad</u>
1	0,01	100
1C	0,01	100
15 1I	0,01	100
Disolvente	-	0
Sin tratamiento	-	0

Experimento 6

20 Este experimento se realizó para determinar la actividad ovicida de varios compuestos de esta invención, utilizando racimos de huevos de la esciara del sur (Spódoptera eridania) y escarabajo mejicano de la judía (Epilachna varivestis).

25 Los racimos de huevos, que se encontraban sobre hojas

1 de judía de la variedad Bountiful, se colocaron sobre una
servilleta de papel y se rociaron con aire a baja presión
(aproximadamente $0,21 \times 10^6$ dinas/cm²), utilizando un atomi-
zador DeVilbiss para aplicar las formulaciones de ensayo de
5 estos compuestos. Estas formulaciones se prepararon en la
forma descrita en el Experimento 1, supra. Después de la
rociada, los huevos se secaron con servilletas de papel y
se colocaron en placas Petri de plástico (60 x 15 ml) junto
con un trozo de mecha dental húmeda. Los racimos de huevos
10 de las placas Petri se incubaron después hasta que se abrie-
ron los controles no tratados. En ese momento se realizaron
observaciones para determinar el número de huevos que se
habían abierto. Los resultados se registraron como porcenta-
je de control. Estos resultados aparecen en la Tabla VII da-
15 da a continuación. En la tabla, la columna 1 identifica el
compuesto de ensayo; la columna 2, la proporción de aplica-
ción en partes por millón y la columna 3, el porcentaje de
control conseguido.

TABLA VII

Compuesto	Proporción de aplicación, ppm	Porcentaje de huevos muer- tos	
		Esciara del sur	Escarabajo mejicano
1	1000	100	
	500	100	
	250	100	

1

TABLA VII (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de huevos muertos</u>	
			<u>Esciara del sur</u>	<u>Escarabajo mejicano</u>
		100	100	
5		50	100	
	1C	1000	100	
		500	100	
		250	100	
		100	100	
10	1F	1000	100	
	1G	1000	100	
	1I	1000	100	
		500	100	
		250	100	
15		100	100	
	1J	1000	100	
	1K	1000	100	
		500	100	
		250	100	
20		100	100	
		50	100	
	2A	1000	100	
		500	100	
		250	100	
25		100	100	

1

TABLA VII (continuación)

	<u>Compuesto</u>	<u>Proporción de aplicación, ppm</u>	<u>Porcentaje de huevos muertos</u>	
			<u>Esciara del sur</u>	<u>Escarabajo mejicano</u>
		50	100	
5	2B	1000	100	
		500	100	
		250	95	
		100	100	
	2J	1000	100	
10	2K	1000	100	100
		500	100	96
		250	100	96
		100	100	
		50	100	
15		25	100	
		10	96	
		5	100	
	3	1000	100	

20

Los resultados de estos ensayos demuestran que los nuevos compuestos de fórmula I, supra, son activos contra diversos insectos en la fase larvaria, cuando los insectos ingieren las hojas o cualquier otra parte de su hábitat normal, por ejemplo agua, estiércol y similares, a las que se han aplicado los compuestos activos. Asimismo, los nuevos

25

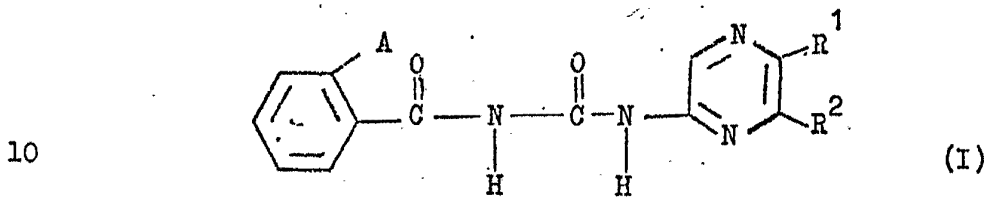
compuestos de fórmula I, supra, son activos como agentes

1 ovicidas, según se ha demostrado.

En resumen la presente patente de invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

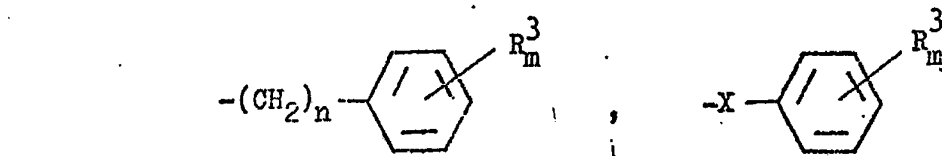
5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas 1-(benzoil mono- o -sustituido)-3-(pirazinil-sustituido)ureas de fórmula general:



donde

A es bromo, cloro o metilo;

15 R^1 es hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , nitro, ciano,



o naftilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, ciano o haloalquilo C_1-C_2 ;

25 con la limitación de que R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno al mismo tiempo;

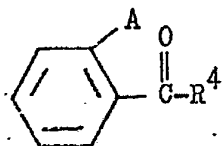
1 R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfini-
lo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , nitro, ciano, feno-
xi o fenilo;

m es 0, 1, 2 ó 3;

5 n es 0 ó 1 y

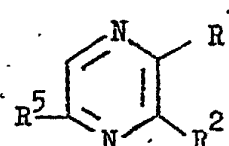
X es -O-, -S-, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

10 cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar entre sí los
compuestos de fórmula (II) y (III):



(II)

y:

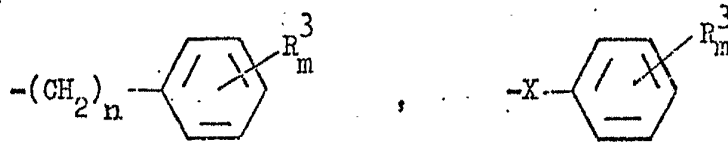


(III)

20 donde R^4 y R^5 son amino o isocianato para formar entre di-
chos compuestos un puente unido; seguido de oxidación cuan-
do X es -S-, cuando se desean los compuestos de fórmula
(I) donde X es $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-SO}_2- \end{array}$ ó $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-S-} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde A, m, n y X son los definidos en la reivindicación
1 y R^1 es hidrógeno, halógeno, cicloalquilo C_3-C_6 , halo-
alquilo C_1-C_4 .

1



5

o naftilo;

R^2 es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo o haloalquilo C_1-C_2 ;

10

con la limitación de que R^1 y R^2 no pueden ser ambos hidrógeno al mismo tiempo y

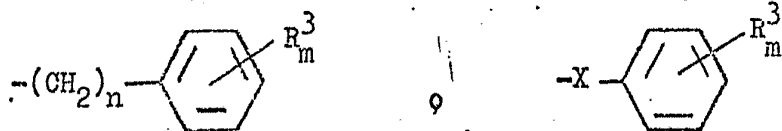
R^3 es halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , nitro o ciano.

15

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde A, m y n son los definidos en la Reivindicación 1 y

R^1 es halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , cicloalquilo C_3-C_6 ,

20



R^2 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_2 ó metilo;

R^3 es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 o alcoxi C_1-C_2 y

25

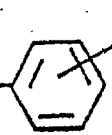
X es -O- o -S-.

1

4. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde

A es bromo, cloro o metilo;

5

R^1 es $-(CH_2)_n$  ó ciclohexilo;

R^3 es halógeno, haloalquilo C_1-C_2 , alquilo
 C_1-C_2 ó alcoxi C_1-C_2 ;

n es 0;

10

m es 1 ó 2 y

R^2 es hidrógeno o metilo, con la condición de
que cuando R^2 es H y m es 1, R^3 debe ser
cloro o bromo en la posición para.

15

5. Un procedimiento según la reivindicación
1, donde la temperatura es de 0 a 70°C aproximadamente.

6. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS 1-(BENZOIL
MONO-O-SUSTITUIDO)-3-(PIRAZINIL SUSTITUIDO) UREAS.

20

25

1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de sesenta y nueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 22 junio 1.978

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25