

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

- 5 ENE 1979

ES

NUMERO

AI

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

471879
FECHA DE PRESENTACION
19-JULIO-1978

PATENTE DE INVENCION

60 PRIORIDADES: 61 NUMERO 819.639		62 FECHA 27-7-1977	63 PAIS ESTADOS UNIDOS
64 FECHA DE PUBLICIDAD	65 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A01N	66 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	
67 TITULO DE LA INVENCION " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA BENZOILUREA "			
68 SOLICITANTE (S) ELI LILLY AND COMPANY			
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - EE. UU.			
69 INVENTOR (ES) Riaz Fazal Abdulla y Norman Henry Terrando, ambos de nacionalidad estadounidense.			
70 TITULAR (ES)			
71 REPRESENTANTE DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU			

CM.-

POOR
QUALITY

1 Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de benzoilureas. Los productos de este procedimiento son insecticidas.

5 Wellinga y colaboradores, patente estadounidense 3.748.356, describen benzoilureas con un sustituyente fenilo o piridilo en el nitrógeno N³. Estas ureas son descritas como insecticidas. Se describen varios procedimientos para la preparación de los compuestos pero ninguno implica las etapas del procedimiento reivindicado aquí.

10 La patente belga 833.288 describe benzoilureas donde el nitrógeno N³ lleva un sustituyente pirazina o benzopirazina. Se indica que estos compuestos son insecticidas. Los procedimientos de preparación descritos en la patente belga no implican las etapas del procedimiento aquí reivindicado.

15

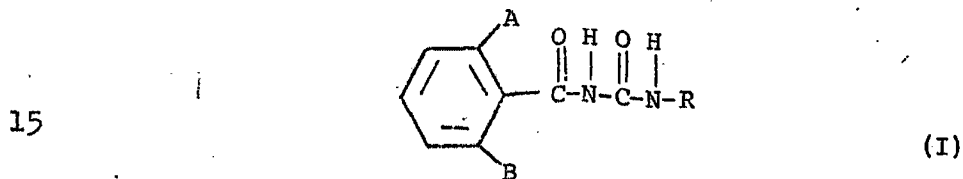
 Ahora se ha descubierto un procedimiento para la preparación de benzoilureas como las descritas en la patente estadounidense 3.748.356 y en la patente belga 833.288, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar una benzamida, un alquil(C₁-C₇)litio, un cloroformiato de fenilo y una amina. En una realización de esta reacción, la benzamida se trata con el alquil-litio y un cloroformiato de fenilo en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre -80 y -40°C aproximadamente, para formar un uretano intermedio que se trata con una amina en un disolvente iner-

20

25

1 te, entre -80 y -40°C aproximadamente y después se eleva
lentamente la temperatura hasta unos 50-100°C para obtener
la benzoilurea deseada. En una segunda realización de la
reacción, la benzamida se trata con el alquil-litio en un
5 disolvente inerte, a una temperatura de -80 a -40°C aproxi-
madamente y la sal de litio así obtenida se trata después
con un carbamato a una temperatura de -80 a -40°C aproxima-
damente y se deja calentar la mezcla hasta unos 20-40°C pa-
ra obtener la benzoilurea deseada. El carbamato se obtiene
10 por reacción de una amina con un cloroformiato de fenilo.

El nuevo procedimiento para la preparación de los com-
puestos de fórmula:

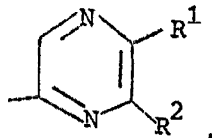


donde

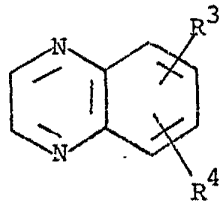
A es cloro, flúor, bromo, metilo o trifluormetilo;

20 B es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o trifluor-
metilo;

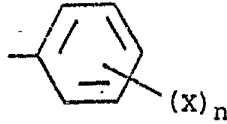
R es



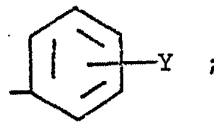
1



5

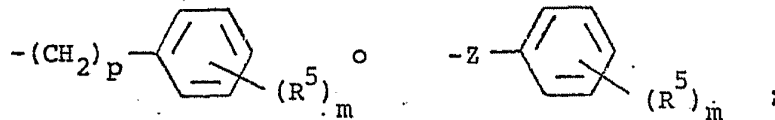


10



R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₄, ciano,

15



R² es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, ciano o haloalquilo C₁-C₄;

20

R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, ciano o haloalquilo C₁-C₄;

R⁵ es halógeno, haloalquilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₆, ciano o fenilo;

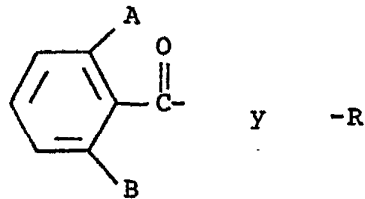
25

X es halógeno o alquilo C₁-C₄;

Y es halógeno;

- 1 Z es oxígeno o azufre;
 n es 0, 1 o 2;
 p es 0 o 1 y
 m es 0, 1, 2 o 3;

5 se caracteriza por formar un puente ureido entre los radi-
cales



donde A, B y R son los definidos anteriormente, por

a) reacción de una benzamida de fórmula



20 con un alquil(C₁-C₇)litio y un cloroformiato de fenilo en
un disolvente inerte, entre -80 y -40°C aproximadamente,
para formar un uretano intermedio y reacción del uretano
intermedio con una amina de fórmula

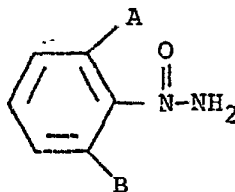


25 en un disolvente inerte, entre -80 y -40°C aproximadamente,
y elevación lenta de la temperatura de la mezcla y calefac-
ción hasta unos 50-100°C para obtener la benzoilurea desea-
da o

1

b) reacción de una benzamida de fórmula

5



10

con un alquil(C₁-C₇)litio en un disolvente inerte, entre -80 y -40°C aproximadamente, para formar la sal de litio y reacción de la sal de litio con un carbamato procedente de una amina de fórmula RNH₂ y un cloroformiato de fenilo, efectuándose este tratamiento en un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre -80 y -40°C aproximadamente y elevando lentamente la temperatura hasta unos 20-40°C para obtener la benzoilurea deseada.

15

Los compuestos preferidos preparados por este procedimiento son aquéllos donde B es distinto de hidrógeno. Especialmente preferidos son los compuestos donde A y B son cloro.

20

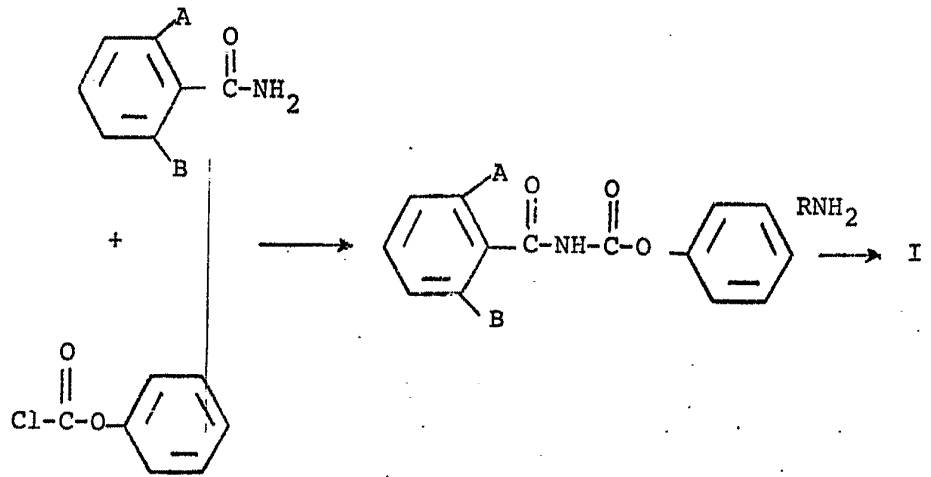
En la descripción anterior, los términos utilizados tienen el significado habitual en química. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. El término halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

25

De acuerdo con una realización del procedimiento, a saber la etapa (a) anterior, los compuestos de fórmula I se preparan de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

1

5



10

15

En el esquema anterior, la benzamida empleada en la etapa 1 y la amina empleada en la etapa 2 se seleccionan para formar la benzimidrea deseada. Las benzamidas preferidas son aquéllas donde A y B son cloro, flúor o bromo, siendo la más preferida la diclorobenzamida. La amina preferida es una pirazinilamina, una benzopirazinilamina o una fenilamina.

20

25

En la primera etapa del procedimiento se prefieren el cloroformiato de fenilo y especialmente el cloroformiato de 4-nitrofenilo. Sin embargo, pueden utilizarse otros cloroformiatos de metilo, como cloroformiato de 2,4-dinitrofenilo y cloroformiato de 4-trifluorometilfenilo. La primera etapa se lleva a cabo en un disolvente inerte que permanece líquido a las bajas temperaturas empleadas. Son ejem-

1. plos de disolventes adecuados el tetrahidrofurano y el éter dietílico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida aproximadamente entre -80 y -40°C y preferiblemente a una temperatura de -75 a -65°C aproximadamente.

5 El alquil-litio empleado puede ser cualquier alquil-litio que contenga de 1 a 7 átomos de carbono. El alquil-litio preferido es el n-butil-litio.

10 En el procedimiento anterior para llevar a cabo la reacción, etapa (a) anterior, el alquil-litio se agrega a la amida en el disolvente a una temperatura de unos -80 a unos -40°C , a lo largo de un periodo de unos 10 a 15 minutos y la mezcla se agita durante unos 30 minutos a la baja temperatura indicada. Después se agrega el cloroformiato de fenilo en el disolvente a la baja temperatura indicada, durante un periodo de unos 15 a 20 minutos y la mezcla se agita en frío durante un tiempo de unas 2 a 6 horas.

15 En la segunda parte de la etapa (a), la amina en un disolvente inerte como tetrahidrofurano, éter dietílico o tolueno se agrega a lo largo de unos 5 a 20 minutos sobre el uretano procedente de la primera etapa, mantenido a una temperatura de -80 a -40°C aproximadamente. Se deja que ascienda la temperatura de la mezcla y después la mezcla se calienta a una temperatura de 50 a 100°C , preferiblemente alrededor de 50 a 65°C , durante un periodo de 4 a 24 horas aproximadamente, para obtener la benzoilurea deseada.

20

25

1 En el procedimiento preferido de llevar a cabo la
reacción, a saber la etapa (b) anterior, las sustancias
reaccionantes se combinan en una secuencia diferente. Como
primera etapa, la benzamida se trata con un alquil(C₁-C₇)-
5 litio en un disolvente inerte, a una temperatura de -80 a
-40°C aproximadamente, para obtener la sal de litio. Esta
etapa se realiza de la misma manera que la primera etapa
de la primera realización del procedimiento, etapa (a)
anterior. También aquí el alquil-litio preferido es el n-bu-
10 til-litio. Después la sal de litio se trata entre -80 y
-40°C con un carbamato que es el producto de la reacción de
un cloroformiato de fenilo con una amina, RNH₂. La mezcla
de reacción se agita a la baja temperatura indicada durante
un periodo de unos 30 minutos a unas 6 horas y después la
15 mezcla se deja calentar a una temperatura de unos 20 a unos
40°C durante un periodo de 1 a 24 horas aproximadamente, pa-
ra obtener la benzoilurea deseada. Los disolventes adecua-
dos para esta etapa son tetrahidrofurano, éter dietílico y
tolueno.

20 Las benzamidas, cloroformiatos de fenilo, anilinas,
aminopiridinas y compuestos de litio utilizados en este pro-
cedimiento son fácilmente asequibles o sencillamente sinteti-
zados por los expertos en química orgánica. Las pirazinas
y benzopirazinas (quinoxalinas) pueden prepararse por los
25 procedimientos químicos habituales.

1 Uno de los compuestos intermedios, la 2-amino-5-cloro-
ropirazina, se prepara siguiendo el procedimiento general
de Palamidessi y Bernardi, *J.Org.Chem.* 29, 2491 (1964), en el que
se hace reaccionar 2-amino-3-pirazinilcarboxilato de metilo
5 con cloro en ácido acético para formar 2-amino-5-cloro-3-
pirazinilcarboxilato de metilo. Este éster se hidroliza
con solución acuosa de hidróxido sódico para dar 2-amino-
3-carboxi-5-cloropirazina que después se calienta en tetra-
hidronaftaleno y se descarboxila para formar la 2-amino-
10 5-cloropirazina deseada.

Otro producto intermedio, la 2-amino-5,6-dicloropir-
razina, se prepara haciendo reaccionar la 2-amino-6-cloro-
pirazina con N-clorosuccinimida en cloroformo para dar una
mezcla de 2-amino-5,6-dicloropirazina, 2-amino-3,6-dicloro-
15 pirazina y 2-amino-3,5,6-tricloropirazina. Después la mez-
cla se separa por cromatografía en columna y se obtiene la
2-amino-5,6-dicloropirazina deseada.

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

Otras 2-amino-pirazinas 5(o 6)-sustituídas útiles en
la preparación de los nuevos compuestos finales de fórmula
I se preparan empleando oximas de ciertas cetonas. Así, la
25 2-oxopropanal-1-oxima y la 2-oxobutanal-1-oxima se preparan

1 a partir de acetoacetato de etilo y propioacetato de etilo,
respectivamente, siguiendo el procedimiento de Meyer y cola-
boradores, Chem.Ber. 11, 695 (1878). Otras oximas intermedias
se preparan a partir de cetonas como acetofenona, 2,4-dime-
5 tilacetofenona, p-cloroacetofenona y bencilmetilcetona, si-
guiendo el procedimiento general de Claisen y colaboradores,
Chem.Ber. 20, 2194 (1887). Todavía otras oximas intermedias
se preparan a partir de cetonas como p-metoxipropiofenona,
p-bromobutirofenona, p-bromopropiofenona y metilneopentilce-
10 tona, siguiendo el procedimiento general de Hartung y cola-
boradores, J.Am.Chem.Soc. 51, 2262 (1929).

Todavía otra oxima intermedia se prepara a partir de
t-butilmetilcetona que primero se transforma en t-butilglio-
xal siguiendo el procedimiento de Fuson y colaboradores,
15 J.Am.Chem.Soc. 61, 1938 (1939). El t-butilglio-
xal en solución acuosa a pH 4-5, se hace reaccionar con acetoxima
(producto comercial) aproximadamente a la temperatura ambien-
te, durante unos 2 días. La mezcla producida en la reacción
se trata por extracción con éter y la oxima de t-butilglio-
20 xal se aísla del extracto etéreo como agujas incoloras con
un punto de fusión de 50-52°C aproximadamente.

La 2-amino-5-metilpirazina intermedia se prepara por
etapas, a partir de 2-oxopropanal-1-oxima. Esta oxima se
deja reaccionar con tosilato de aminomalononitrilo {prepa-
25 rado por el método de Ferris y colaboradores, J.Am.Chem.Soc.

1. 88, 3829 (1966)}, para formar el 1-óxido de 2-amino-3-ciano-
5-metilpirazina. El 1-óxido de pirazina preparado de esta
forma se hace reaccionar con tricloruro de fósforo para
5 dar 2-amino-3-ciano-5-metilpirazina. Esta 2-amino-3-ciano-
5-metilpirazina se hidroliza con hidróxido sódico acuoso
para dar 2-amino-3-carboxi-5-metilpirazina que, cuando se
calienta en tetrahidronaftaleno, se descarboxila para formar
la 2-amino-5-metilpirazina deseada.

10 Siguiendo el mismo procedimiento general indicado en
el párrafo anterior y partiendo de 2-oxobutanal-1-oxima,
se obtiene 2-amino-5-etilpirazina.

Otro compuesto de pirazina intermedio, la 2-amino-5-
(4-bromofenil)-6-metilpirazina, se sintetiza a partir de
1-(4-bromofenil)-1,2-propanodiona-2-oxima, que se obtiene
15 por el mismo procedimiento general de Hartung y colaborado-
res, supra. Esta oxima se deja reaccionar con tosilato de
aminomalononitrilo y el producto, el 1-óxido de pirazina
sustituída, se deja reaccionar con tricloruro de fósforo
en tetrahidrofurano, de acuerdo con el procedimiento de
20 Taylor y colaboradores, J.Org.Chem. 38, 2817 (1973), para
dar 2-amino-3-ciano-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina. Este
producto se hidroliza después en hidróxido sódico y etilen-
glicol y la 2-amino-3-carboxi-5-(4-bromofenil)-6-metilpira-
zina así obtenida se descarboxila calentando en tetrahidro-
25 naftaleno para formar la 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metil-

1. , pirazina.

Otro compuesto intermedio, la 2-amino-5,6-dimetilpirazina, se prepara a partir de 2-cloro-5,6-dimetilpirazina que a su vez se prepara por el procedimiento de Karmas y colaboradores, J.Am.Chem.Soc. 74, 1580-1584 (1952).

Todavía otras pirazinas intermedias pueden ser preparadas a partir de 2,5-dicloropirazina que a su vez se prepara por el procedimiento de Palamidessi y Bernardi, J.Org.Chem. 29, 2491 (1964). Esta 2,5-dicloropirazina puede utilizarse como material de partida para los intermediarios de pirazina sustituida con fenoxi o feniltio o los correspondientes intermediarios de pirazina sustituida con fenoxi o feniltio sustituidos. Así, como procedimiento general, la 2,5-dicloropirazina se hace reaccionar con un equivalente de ion fenóxido o tiofenóxido, en un disolvente adecuado como etanol, t-butanol, dimetilformamida, acetonitrilo o similares, a una temperatura comprendida entre 0° y 120°C aproximadamente, para dar la correspondiente 2-cloro-5-fenoxi(o feniltio)pirazina. La 2-cloro-5-fenoxi(o feniltio)pirazina puede convertirse en la correspondiente 2-amino-5-fenoxi(o feniltio)pirazina por reacción con hidróxido amónico, a una temperatura comprendida entre 150 y 200°C, en una vasija de reacción a alta presión, durante un tiempo suficiente para conseguir una conversión prácticamente completa. La 2-amino-5-fenoxi(o feniltio)pirazina

1 , así obtenida puede utilizarse después para preparar las
{1-(benzoil sustituido)-3- 5-fenoxi(o feniltio)-2-pirazinil}
ureas. Los compuestos de fenoxi o feniltio homólogos pueden
ser preparados de la misma forma general.

5 Las 2-aminoquinoxalinas, que son simplemente aminoben-
zopirazinas, también se preparan por métodos muy conocidos
en este campo. Por ejemplo, la 2-aminoquinoxalina se prepa-
ra haciendo reaccionar la 2-cloroquinoxalina comercial con
amoníaco en un disolvente adecuado como etanol, a la tem-
10 peratura de un baño de vapor.

Otras quinoxalinas intermedias se preparan a partir
de las o-fenilendiaminas apropiadas, que pueden o no ser
productos comerciales.

15 Algunas de las o-fenilendiaminas que no son produc-
tos comerciales se preparan fácilmente a partir de las co-
rrespondientes dinitroanilinas por hidrogenación. Las hidro-
genaciones se realizan empleando hidrazina anhidra en pre-
sencia de rutenio al 5 % en carbón (Engelhard Industries)
en un disolvente adecuado, como etanol absoluto comercial,
20 a una temperatura alrededor de 55-70°C. Así, por ejemplo,
la 5-ciano-3-nitro-o-fenilendiamina se prepara fácilmente
por hidrogenación selectiva de la 4-ciano-3,5-dinitroanili-
na, en presencia de rutenio al 5 % en carbón en etanol como
disolvente, junto con hidrazina anhidra. Siguiendo el mismo
25 procedimiento general, se prepara la 3-nitro-5-trifluorometil-

1 o-fenilendiamina a partir de 2,6-dinitro-4-trifluormetil-
amina.

5 Otras o-fenilendiaminas útiles en la preparación de
las quinoxalinas intermedias para la síntesis de los nuevos
compuestos de fórmula I se preparan por reducción de o-ni-
troanilinas comerciales, empleando paladio al 5 % en carbón
como catalizador, en un aparato de hidrogenación a baja
presión. Por ejemplo, la 2-nitro-4-trifluormetilanilina se
reduce de esta forma para dar 4-trifluormetil-o-fenilen-
10 diamina.

La 2-amino-6-cloroquinoxalina y la 2-amino-7-cloroqui-
noxalina se preparan por métodos muy conocidos en este cam-
po y hábilmente descritos en *The Chemistry of Heterocyclic
Compounds, Condensed Pyridazine and Pyrazine Rings, Part.*
15 *III, Quinoxalines, capítulo XXIV y siguientes, págs. 203 y
siguientes, por J.C.E. Simpson (Arnold Weissberger, Consul-
ting Editor, Interscience Publishers, Inc. New York (1953)).*
Así, se hace reaccionar 3,4-diaminoclorobenzona con ácido
glioxílico para dar una mezcla de 6-cloro-2-hidroxiquinox-
20 lina y 7-cloro-2-hidroxiquinoxalina. La mezcla a su vez se
hace reaccionar con oxiclóruo de fósforo para dar una mez-
cla de 2,6-dicloroquinoxalina y 2,7-dicloroquinoxalina. La
mezcla se deja reaccionar con amoníaco anhidro en un disol-
vente adecuado, siendo el dimetilsulfóxido el disolvente de
25 elección, para dar una mezcla de 2-amino-6-cloroquinoxalina

1 y 2-amino-7-cloroquinoxalina.

Teniendo en cuenta los antecedentes citados sobre materiales de partida, el nuevo procedimiento para la preparación de las benzoilureas será ilustrado ahora mediante los siguientes ejemplos que no deben interpretarse como limitativos del procedimiento.

EJEMPLO 1

1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(6-metil-5-(4-bromofenil)-2-pirazinil)urea

10 En un matraz de 3 bocas de fondo redondo, de 50 ml de capacidad, se introduce una solución de 304 mg de 2,6-diclorobenzamida en 25 ml de tetrahidrofurano seco. Agitando mecánicamente y en atmósfera de nitrógeno, la solución se enfría alrededor de -72°C en un baño de hielo seco/acetona.

15 A esta solución se añaden 0,6 ml de n-butil-litio reactivo a lo largo de 5 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos a -72°C aproximadamente. Se añade gota a gota, a lo largo de 15 a 20 minutos, una solución de 268 mg de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 8 ml

20 de tetrahidrofurano seco. Se forma una solución de color amarillo pálido. Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 30 minutos a unos -72°C, formándose una solución incolora. El baño de refrigeración se ajusta de manera que la temperatura asciende hasta un valor comprendido entre -40 y -30°C y se continúa agitando durante 3 ho-

25

1 ras. Se vuelve a enfriar la mezcla a -72°C aproximadamente
y se agrega gota a gota, a lo largo de 10 minutos, una so-
lución de 351 mg de 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpira-
zina en 6 ml de tetrahidrofurano seco. Se retira el baño de
5 refrigeración, permitiendo que la mezcla se caliente a la
temperatura ambiente. Después la mezcla se calienta a 50°C
durante 16 horas para completar la reacción. Se separa el
disolvente a vacío y el residuo se recoge en acetato de etilo.
10 La solución en acetato de etilo se lava cinco veces con
una solución acuosa de carbonato sódico y dos veces con agua
de sal. De nuevo se evapora el disolvente y el residuo se
disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano y se cromatografía so-
bre gel de sílice empleando benceno/tetrahidrofurano 4:1.
El producto de la cromatografía se disuelve en tetrahidrofu-
15 rano y la solución se concentra a vacío para dar un aceite.
Se agrega éter y la solución se enfría para precipitar en
dos veces 240 mg de producto. Por recristalización de tetra-
hidrofurano/éter se obtienen 132 mg de producto, p.f. $225-$
 227°C . Se obtienen otros 69 mg adicionales de producto a
20 partir del filtrado por cromatografía preparativa en capa
fina.

EJEMPLO 2

1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-{5-(4-clorofenil)-2-pirazinil}urea

25 Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando
273,5 mg de 2-amino-5-(4-clorofenil)pirazina en lugar de la

1 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina. Se obtienen 222 mg
de producto, p.f. 245-249°C.

EJEMPLO 3

5 1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(5-(3-trifluormetilfenil)-6-metil-
2-pirazinil)urea

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando
336,8 mg de 2-amino-5-(3-trifluormetilfenil)-6-metilpirazina
en lugar de 2-amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina. El
producto de la columna de gel de sílice se somete a cromatografía preparativa en capa fina para dar un aceite viscoso que cristaliza al permanecer en reposo formando un sólido blanco. Este sólido se tritura con éter frío y el sólido blanco se recoge por filtración para dar una primera masa de 62 mg de producto, p.f. 182-185°C. El filtrado se concentra y se deja evaporar en una vitrina para dar un aceite amarillo. Por cristalización del aceite de éter se obtienen 102 mg de un sólido blanco como segunda masa de producto. El rendimiento total es de 164 mg.

EJEMPLO 4

20 1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(6-trifluormetil-2-pirazinil)urea

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 empleando
217 mg de 2-amino-6-trifluormetilpirazina en lugar de la 2-
amino-5-(4-bromofenil)-6-metilpirazina. El producto se trata como en el Ejemplo 3. El aceite que se obtiene de la cromatografía preparativa en capa fina cristaliza al permaner-

1 cer en reposo a la temperatura ambiente. El sólido crudo se tritura con éter frío y el sólido cristalino blanco así obtenido se recoge por filtración para dar 144 mg de producto, p.f. 188-182°C.

5

EJEMPLO 5

1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(3-trifluormetilfenil)urea

En un matraz de fondo redondo, de tres bocas y 250 ml de capacidad, se introduce una solución de 0,912 g de 2,6-diclorobenzamida en 75 ml de tetrahidrofurano seco. La solución se enfría alrededor de -72°C con un baño de hielo seco/acetona. A la mezcla se añaden 1,8 ml de una solución de n-butil-litio a lo largo de un periodo de 5 minutos. La mezcla se deja en reposo durante 30 minutos entre -75 y -70°C. A lo largo de 30 minutos se añade, a unos -72°C, una solución de 0,804 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 24 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se deja en reposo en frío durante 30 minutos más, transcurridos los cuales se vuelve incolora. La solución se calienta a -40°C y se mantiene a esta temperatura durante 2,75 horas. La mezcla se enfría de nuevo a unos -72°C y se añade, a lo largo de 10 minutos, una solución de 0,64 g de 3-aminobenzotri-fluoruro en 25 ml de tetrahidrofurano seco. La solución se deja calentar a la temperatura ambiente y después se calienta a 50°C durante 16 horas. Se separa el disolvente y el residuo se disuelve en 10 ml de éter. La solución se lava

1 con una solución de carbonato sódico 1N, se seca sobre sulfato magnésico y de nuevo se separa el disolvente. El residuo se tritura bajo éter para dar 0,6 g de un sólido cristalino blanco que funde por encima de 200°C.

5 Análisis:

Calculado : C, 47,77; H, 2,41; N, 7,43

Encontrado: C, 46,85; H, 2,62; N, 7,20.

EJEMPLO 6

1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(4-trifluormetilfenil)urea

10 A una solución de 0,912 g de 2,6-diclorobenzamida en 75 ml de tetrahidrofurano seco se añaden 1,8 ml de n-butil-litio reactivo 2,4M a -30°C, de una sola vez. A esta mezcla se añaden 0,804 g de cloroformiato de 4-nitrofenilo en 25 ml de tetrahidrofurano seco a -40°C, durante un periodo de 10 minutos. La solución amarilla-pálida que resulta se agita hasta que se vuelve incolora (alrededor de 5 minutos). A la solución mantenida entre -35 y -30°C se agrega, a lo largo de 5 minutos, una solución de 0,8 g de 4-aminobenzotrifluoruro en 25 ml de tetrahidrofurano seco. La solución se calienta a reflujo (alrededor de 60°C) durante 4 horas. La mezcla se diluye con 300 ml de éter y se lava cinco veces con una solución de carbonato sódico, se seca y se separa el disolvente. Por cristalización de éter/hexano se obtienen 0,72 g de producto, p.f. 205°C (no definido).

25 Análisis:

1 Calculado : C, 47,75; H, 2,39; N, 7,43
 Encontrado: C, 47,50; H, 2,29; N, 7,40.

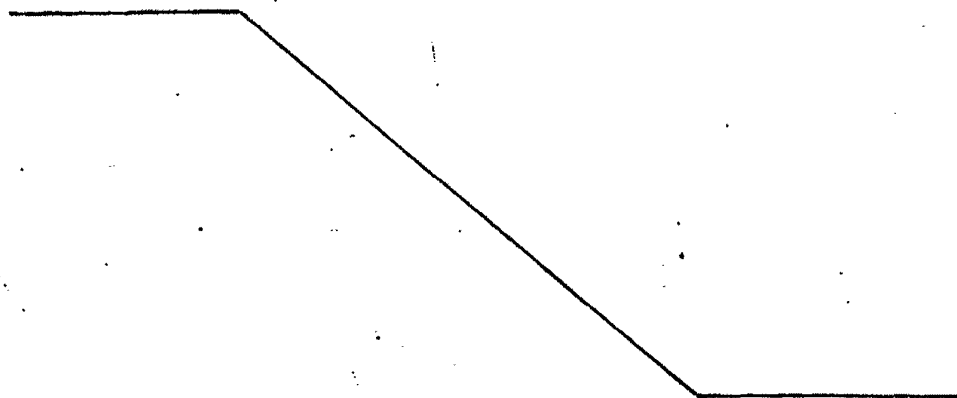
EJEMPLO 7

1-(2,6-Diclorobenzoil)-3-(4-trifluorometilfenil)urea

5 A una solución de 1,9 g de 2,5-diclorobenzamida en
75 ml de tetrahidrofurano seco, a una temperatura comprendi-
da entre -70 y -75°C, se añaden de una sola vez 5,0 ml
de una solución de n-butil-litio. Después la solución se
trata con 3,26 g de O-(p-nitrofenil) carbamato de N-(p-tri-
10 fluorometilfenilo) en 25 ml de tetrahidrofurano seco a
-75°C, durante media hora. La solución se deja calentar a
-30°C y se mantiene esta temperatura durante una hora
y después se deja calentar a la temperatura ambiente. La
cromatografía en capa fina indica que se ha formado el pro-
15 ducto deseado. Este producto se aísla como se ha descrito
en el Ejemplo 6 para obtener 2,20 g de una sustancia que
funde a 200°C (no definido).

20

25



1

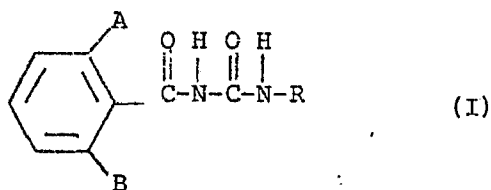
En resumen, la presente Patente de Inven-
ción que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una ben-
zimidurea de fórmula

10



donde

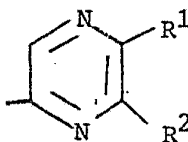
15

A es cloro, flúor, bromo, metilo o trifluormetilo;

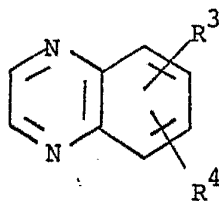
B es hidrógeno, cloro, flúor, bromo, metilo o tri-
fluormetilo;

R es

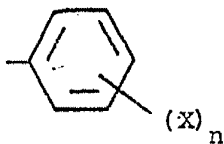
20



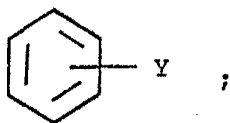
25



1

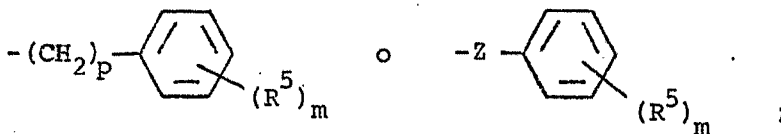


5



10

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , ciano,



15

R^2 es hidrógeno, halógeno, metilo, etilo, ciano o haloalquilo C_1-C_4 ;

R^3 y R^4 son iguales o diferentes y representan hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , ciano o haloalquilo C_1-C_4 ;

20

R^5 es halógeno, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_6 , ciano o fenilo;

X es halógeno o alquilo C_1-C_4 ;

Y es halógeno;

Z es oxígeno o azufre;

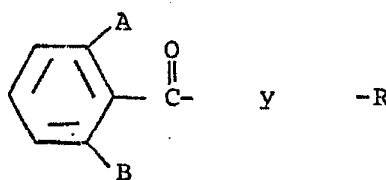
25

n es 0, 1 o 2;

1 p es 0 o 1 y
m es 0, 1, 2 o 3;

cuyo procedimiento comprende establecer un puente
ureido entre los radicales

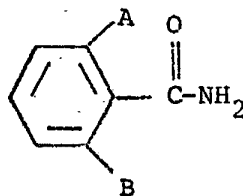
5



donde A, B y R son los definidos anteriormente, mediante

10

a) reacción de una benzamida de fórmula



15

con un alquil (C₁-C₇) litio y un cloroformiato de fenilo en
un disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre
-80 y -40°C aproximadamente, para formar un uretano interme-
dio y reacción del uretano intermedio con una amina de fór-
mula

20

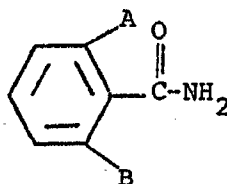


en un disolvente inerte, entre -80 y -40°C aproximadamente,
y elevación lenta de la temperatura de la mezcla y calefac-
ción a unos 50-100°C para obtener la benzoilurea deseada; o

25

b) reacción de una benzamida de fórmula

1



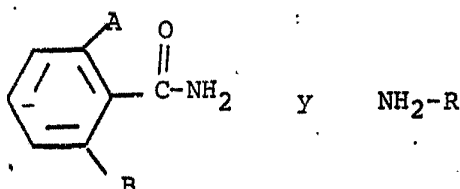
5

con un alquíl(C₁-C₇)litio en un disolvente inerte, alrededor de -80 a -40°C, para formar la sal de litio y reacción de la sal de litio con un carbamato procedente de una amina de fórmula RNH₂ y un cloroformiato de fenilo, efectuándose dicho tratamiento en un disolvente inerte a una temperatura de -80 a -40°C aproximadamente y elevando lentamente la temperatura hasta unos 20-40°C para obtener la benzoilurea deseada.

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el puente ureido se forma entre los radicales

15

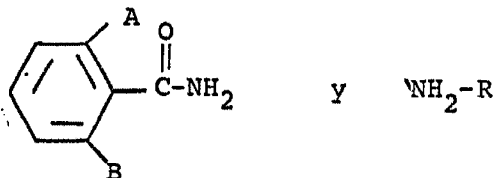


donde A, B y R son los definidos en la Reivindicación 1, mediante la etapa (a) del procedimiento.

20

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el puente ureido se forma entre los radicales

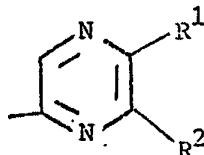
25



1 , donde A, B y R son los definidos en la Reivindicación 1, mediante la etapa (b) del procedimiento.

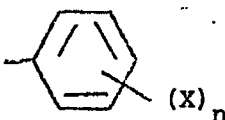
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde B es distinto de hidrógeno.

5 R es 5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde



10 y R¹ y R² son los definidos en la Reivindicación 1.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R es



15

y X y n son los definidos en la Reivindicación 1.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde la temperatura de la primera parte de la reacción está comprendida aproximadamente entre -75 y -65°C y la temperatura de la segunda parte de la reacción está comprendida aproximadamente entre 50 y 65°C.

20

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el alquil-litio es n-butil-litio.

25

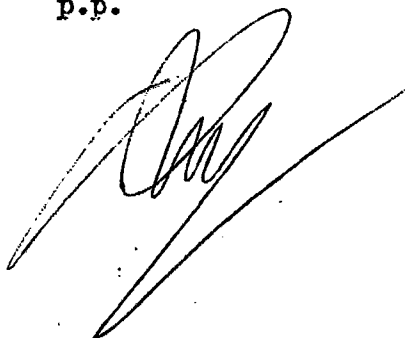
9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde A y B son ambos cloro.

10. 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 UNA BENZOILUREA ".

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de veintisiete páginas mecanografiadas.

Madrid, 19 de Julio de 1978

BERNARDO UNGRIA
P.P.



10

15