



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 652 396 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: **C 07 D 239/50**
A 01 N 43/54

// (C 07 D 239/50, 239:30)

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

②① Gesuchsnummer: 7801/81

②② Anmeldungsdatum: 07.12.1981

②④ Patent erteilt: 15.11.1985

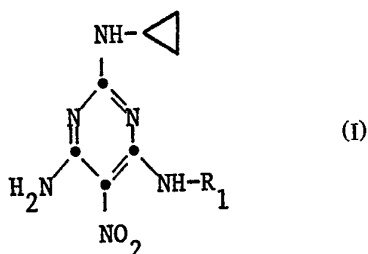
④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1985

⑦③ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

⑦② Erfinder:
Thummel, Rudolph C., Courgenay
Fischer, Hanspeter, Dr., Bottmingen
Burckhardt, Urs, Dr., Basel

⑤④ **Amino-5-nitropyrimidin-Derivate.**

⑤⑦ Die neuen insektiziden und ektoparasitiziden Verbindungen entsprechen der Formel

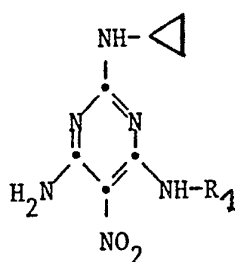


worin

R₁ Wasserstoff, die Isopropyl- oder die Cyclopropylgruppe bedeutet. Die neuen Wirkstoffe eignen sich vor allem zur Bekämpfung von Hygieneschädlingen und Ektoparasiten aus der Ordnung Diptera. Sie sind gegen alle Entwicklungsstadien der Insekten, insbesondere gegen Larven, wirksam.

PATENTANSPRÜCHE

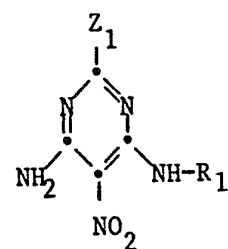
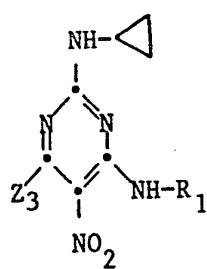
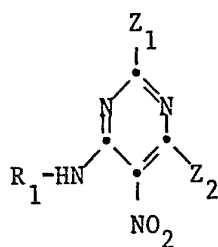
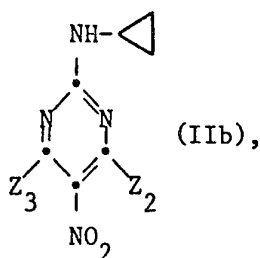
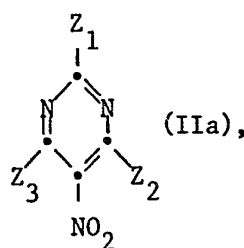
1. Verbindungen der Formel I



worin R₁ Wasserstoff, die Isopropyl- oder die Cyclopropylgruppe bedeutet.

2. 2-Cyclopropylamino-4,6-diamino-5-nitropyrimidin als Verbindung gemäss Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formeln IIa bis IIe



worin R₁ die unter Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt und die Reste Z₁, Z₂ und Z₃ Halogenatome oder den Rest -X-R₄ darstellen, in welchem X Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe und R₄ Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl sind, bei Tem-

peraturen von -60° bis 160°C in Gegenwart von Lösungs- und/oder Verdünnungsmitteln mit den entsprechenden Verbindungen NH₃, NH₂-< und NH₂-R₁, worin R₁ die unter Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzt, umgesetzt.

(I)

4. Verwendung von Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2 zur Bekämpfung von Schädlingen.

5. Verwendung gemäss Anspruch 4 zur Bekämpfung von Insekten der Ordnung Diptera.

6. Verwendung gemäss Anspruch 4 zur Bekämpfung von Ektoparasiten.

7. Verwendung gemäss Anspruch 5 zur Bekämpfung von Insekten der Familien Culcidae, Simuliidae, Tipulidae, Muscidae und Calliphoridae.

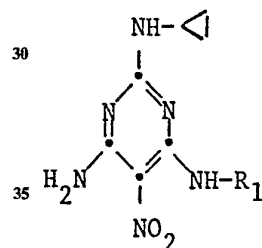
8. Verwendung gemäss Anspruch 7 zur Bekämpfung von Insekten der Gattung Lucilia.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft neue insektizide und ektoparasitizide Amino-5-nitropyrimidin-Derivate und deren Salze, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Bekämpfung von Insekten, darunter vor allem von ektoparasitären Insekten.

Die Amino-5-nitropyrimidine entsprechen der allgemeinen Formel I

30



worin

R₁ Wasserstoff, die Isopropyl- oder die Cyclopropylgruppe bedeutet.

Unter Salzen der Amino-5-nitropyrimidin-Derivate der Formel I sind solche mit starken Mineralsäuren wie beispielsweise mit Halogenwasserstoffsäure oder Schwefelsäure zu verstehen.

45

Die Verbindungen der Formel I können nach an sich bekannten Methoden (vgl. DE-OS 2 223 644; CH-PS 574 206; D.J. Brown, Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines Supplement I) hergestellt werden, indem man nucleofuge Gruppen in der 2-, 4-, und/oder 6-Stellung von 5-Nitropyrimidinen gegen gegebenenfalls substituierte Aminogruppen austauscht.

50

Die Reaktion wird bei Temperaturen von -60° bis 160°C in Gegenwart eines Lösungs- und/oder Verdünnungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels und bei Druckbedingungen von 0,1 MPa bis 10 MPa durchgeführt.

55

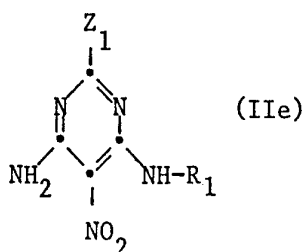
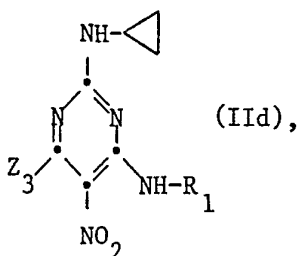
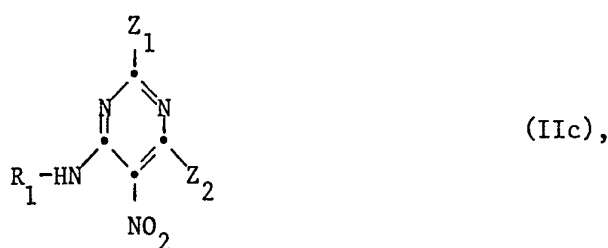
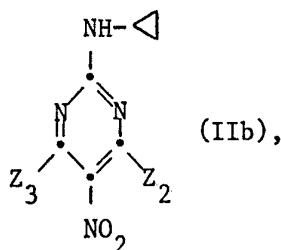
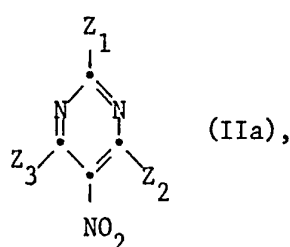
Als Lösungs- oder Verdünnungsmittel kommen für die Umsetzungen Wasser, Ketone wie Aceton oder Methyläthylketon, Äther und ätherartige Verbindungen wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatische und aromatische Kohlenwasserstoffe und Halogenkohlenwasserstoffe, ferner Nitrile wie Acetonitril, N,N-dialkylierte Amide wie Dimethylformamid oder Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, sowie Gemische solcher Lösungsmittel untereinander in Betracht.

60

Als säurebindende Mittel sind für das Verfahren anorganische Basen wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-hydroxide, -hydrogencarbonate und -carbonate am besten ge-

eignet. Es kommen aber auch organische Basen, besonders tertiäre Amine wie Trialkylamine, Dialkylamine, Pyridin und Pyridinbasen in Frage. Ebenso kann die jeweilige Aminkomponente, im Überschuss eingesetzt, als säurebindendes Mittel dienen.

Als Ausgangsstoffe dienen 5-Nitropyrimidin-Derivate der Formeln IIa–IIe:



worin R₁ die unter Formel I angegebenen Bedeutungen besitzt und die Reste Z₁, Z₂ und Z₃ nucleofuge Gruppen darstellen, vorzugsweise Halogenatome, insbesondere Chloratome, oder den Rest –X–R₄, in welchem X für Sauerstoff, Schwefel, die Sulfinyl- oder die Sulfonylgruppe und R₄ für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, substituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl stehen. Die Gruppe –X–R₄ ist insbesondere C₁–C₃-Thioalkyl oder C₁–C₃-Alkoxy.

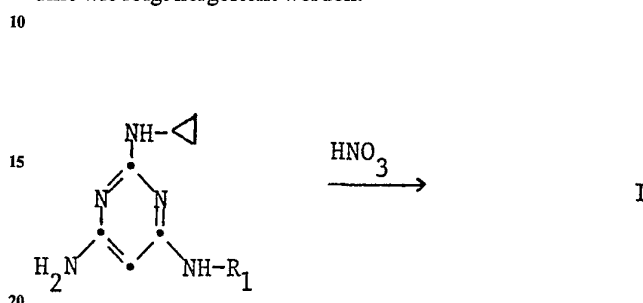
Beispiele solcher, grösstenteils aus der Literatur bekannter Ausgangsstoffe sind:

2,4,6-Trichlor-5-nitropyrimidin und 2-Methylthio-4,6-dichlor-5-nitropyrimidin.

Als Ausgangsstoffe verwendete Nitropyrimidine können beispielsweise nach bekannten Verfahren (vgl. DE-OS 2 520 381; Houben-Weyl Bd. 10/1 S. 463–889) durch Nitrierung entsprechender Hydroxy-pyrimidine (6-Hydroxy-pyrimidine, 4,6-Dihydroxy-pyrimidine und 2,4,6-Trihydroxypyrimidin) mit Salpetersäure + Eisessig/Trifluoressigsäure,

Nitriergemisch (HNO₃ + H₂SO₄) bei Temperaturen von –50° bis 150°C und anschliessender Einführung von Halogenatomen mit Hilfe von Phosphorhalogeniden wie POCl₃, PCl₅, PBr₃, PCl₃ oder mit Thionylchlorid bzw. Thionylbromid erhalten.

Ferner können die Verbindungen der Formel I analog zu bekannten Methoden (vgl. J. Org. Chem. 26 (1960) 455) durch Nitrierung der entsprechend substituierten Triaminopyrimidine wie folgt hergestellt werden:



Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der Formel I eine ausgeprägte larvizide Wirkung auf Insektenlarven, vorzugsweise auf Dipterenlarven, besitzen.

Die Wirkstoffe der Formel I können vor allem zur Bekämpfung von Hygieneschädlingen und von tierischen Ektoparasiten aus der Ordnung Diptera und den Familien Culcidae, Simuliidae, Tipulidae, Muscidae und Calliphoridae, sowie der Gattung Lucilia aus der Familie Calliphoridae eingesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel I können für sich allein oder in Mitteln zusammen mit geeigneten Trägern und/oder Zuschlagstoffen eingesetzt werden. Geeignete Träger und Zuschlagstoffe können fest oder flüssig sein und entsprechen den in der Formulierungstechnik üblichen Stoffen wie z.B. natürlichen oder regenerierten Stoffen, Lösungs- und/oder Dispergiermitteln.

Die Herstellung von Mitteln, welche die neuen Wirkstoffe enthalten, erfolgt in an sich bekannter Weise durch inniges Vermischen und/oder Vermahlen von Wirkstoffen der Formel I mit geeigneten Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Zusatz von gegenüber den Wirkstoffen inerten Dispergier- oder Lösungsmitteln. Die Mittel können in folgenden Aufarbeitungsformen vorliegen und angewendet werden:

Feste Aufarbeitungsformen: Stäubemittel, Streumittel, Granulate, Umhüllungsgranulate, Imprägnierungsgranulate und Homogengranulate, Premix (Futtermittelzusatz)

Flüssige Aufarbeitungsformen:

- in Wasser dispergierbare Wirkstoffkonzentrate: Spritzpulver (wetable powders), Pasten, Emulsionen;
- Lösungen: Sprühmittel (Aerosole).

Die erfindungsgemässen Wirkstoffe entfalten ihre entwicklungshemmende Wirkung in erster Linie gegen Larven oder Puppen von Insekten, vorzugsweise der Ordnung Diptera.

Zur Bekämpfung von auf Tieren parasitierenden Insekten und ihrer Entwicklungsstadien eignen sich solche Formulierungen der erfindungsgemässen Verbindungen, die eine verzögerte Freisetzung der Wirkstoffe der Formel I im Verdauungstrakt der Tiere bewirken. Darüber hinaus wird durch die orale Verabreichung von Verbindungen der Formel I oder die sie enthaltenden Mittel an Tiere die Entwicklung von Insekten in den tierischen Ausscheidungen (Faeces flora) verhindert und damit für die Freihaltung der Viehstallungen

von Insekten und ihren Entwicklungsstadien wie beispielsweise Larven gesorgt.

Herstellung von Wirkstoffen

Beispiel 1

Zu einer Lösung von 100 g 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitropyrimidin in 500 ml Dioxan werden während 6 Stunden NH_3 -Gas im Überschuss eingeleitet. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit 500 ml Wasser, filtriert und reinigt den Rückstand durch Aufkochen in Dioxan. Auf diese Weise erhält man das 4,6-Diamino-2-methylthio-5-nitro-pyrimidin mit einem Schmelzpunkt 260–262°C in einer Ausbeute von 75% d.Th.

Beispiel 2

20 g 4,6-Diamino-2-methylthio-5-nitropyrimidin werden im Druckrohr mit 20 g Cyclopropylamin und 40 ml Dioxan während 6 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und filtriert. Der Rückstand ergibt nach der Reinigung durch Kristallisation aus Äthanol das 4,6-Diamino-2-cyclopropylamino-5-nitropyrimidin mit einem Schmelzpunkt von 180–183°C in einer Ausbeute von 50% d.Th.

Beispiel 3

Zu einer Lösung von 24 g (0,1 M) 4,6-Dichlor-2-methylthio-5-nitropyrimidin in 200 ml Äthanol werden bei –20°C 13,8 g (0,2 M) Cyclopropylamin zugetropft. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur werden 100 ml H_2O zugesetzt und filtriert. Nach Reinigung mit Äthanol erhält man das 4-Cyclopropylamino-6-chlor-2-methylthio-5-nitropyrimidin mit einem Schmelzpunkt von 77–79°C in Form von gelben Kristallen in einer Ausbeute von 70% d.Th.

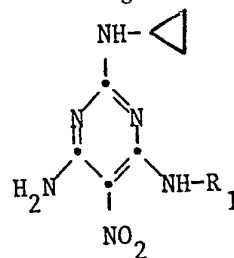
Beispiel 4

Zu einer Lösung von 13 g (0,1 M) 4-Cyclopropylamino-6-chlor-2-methylthio-5-nitropyrimidin in 200 ml Dioxan wird während 4 Stunden bei 100°C NH_3 -Gas im Überschuss eingeleitet. Anschliessend wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Wasser verrührt und abfiltriert. Durch Reinigen des Rückstandes durch Kristallisation aus Äthanol/Dioxan erhält man das 4-Amino-6-cyclopropylamino-2-methylthio-5-nitropyrimidin mit einem Schmelzpunkt von 198–200°C in einer Ausbeute von 80% d.Th.

Beispiel 5

3 g 4-Amino-6-Cyclopropylamino-2-methylthio-5-nitropyrimidin werden zusammen mit 6 g Cyclopropylamin und 10 ml Dioxan im Druckrohr während 4 Stunden auf 140°C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und filtriert. Aus dem Rückstand erhält man durch Kristallisation aus Dioxan 1,2 g 4-Amino-2,6-dicyclopropylamino-5-nitropyrimidin mit einem Schmelzpunkt von 215–216°C.

Verbindungstabelle I



Nr.	R ₁	Physikal. Daten (°C)
1	H	Fp. 180–183
2		Fp. 215–216
3	–CH(CH ₃) ₂	Fp. 178–181

Als eines der bevorzugten Insektizide ist das 2-Cyclopropylamino-4,6-diamino-5-nitropyrimidin und seine Salze anzusehen.

Biologische Prüfung

Beispiel 6

- Testsubstanzen: Wirkstoffe der Formel I formuliert als WP 25 oder als wässrige Lösung oder Suspension der Hydrochloride
- Testtier: *Lucilia sericata* (Blowfly), frisch geschlüpfte Larven (I)
- Konzentration: 250 ppm Aktivsubstanz
- Testmethode: 1 ml einer wässrigen Suspension bzw. Lösung der Aktivsubstanz mit einem Wirkstoffgehalt von 1000 ppm wird mit 3 ml eines speziellen Larvenzuchtmediums bei 50°C vermischt, so dass eine homogene Mischung von 250 ppm Wirkstoffgehalt entsteht. Pro Probe werden ca. 30 *Lucilia*-Larven eingesetzt. Nach vier Tagen wird die Mortalität bestimmt.

Die Verbindungen der Formeln I erzielen in diesem Test eine gute Wirkung (mindestens 80% Abtötung); die Verbindung Nr. 1 der Tabelle I bewirkt eine 100%ige Abtötung.

Beispiel 7

- Testsubstanzen: Wirkstoffe der Formel I formuliert als WP 25 oder als wässrige Lösung oder Suspension der Hydrochloride
- Testtier: *Lucilia cuprina*, frisch geschlüpfte Larven (Stadium I)
- Konzentration: 100 ppm Aktivsubstanz
- Testmethode: 1 ml einer wässrigen Suspension bzw. Lösung der Aktivsubstanz mit einem Wirkstoffgehalt von 500 ppm wird mit 4 ml eines speziellen Larvenzuchtmediums bei 50°C vermischt, so dass eine homogene Mischung von 100 ppm Wirkstoffgehalt entsteht. Pro Probe werden ca. 50 schlupffähige Eier eingesetzt. Nach vier Tagen wird die Mortalität der geschlüpfte Larven bestimmt.

Die Verbindungen der Formel I erzielen in diesem Test eine gute Wirkung (mindestens 80% Abtötung); die Verbindung Nr. 1 der Tabelle I bewirkt eine 100%ige Abtötung.