

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0610809-1 A2**

(22) Data de Depósito: 06/05/2006
(43) Data da Publicação: 27/07/2010
(RPI 2064)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/14
C07C 205/06
C07C 211/44

(54) Título: **PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE CARBOXAMIDA**

(30) Prioridade Unionista: 13/05/2005 EP 05356080.1

(73) Titular(es): Bayer Cropscience S.A.

(72) Inventor(es): CÉCILE FRANC, THIERRY EYNARD

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006004566 de 06/05/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/120031 de 16/11/2006

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE CARBOXAMIDA. A presente invenção refere-se a um Processo para a preparação de um derivado de carboxamida de fórmula geral (I) ou um sal Intermediários dos mesmos para preparar este composto.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE CARBOXAMIDA**".

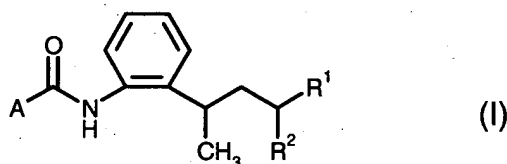
A presente invenção refere-se a um novo processo para a preparação de um derivado de carboxamida que é útil como um composto pesticida, iniciando com um derivado de nitrobenzeno.

O Pedido de Patente EP-A-0824099 descreve um processo para a preparação de um derivado de carboxamida partindo de um derivado de nitrobenzeno. O processo descrito neste pedido de patente apresenta a desvantagem em que a amina aromática é preparada reagindo um derivado nitro com um reagente Grignard. Esta reação produz numerosos subprodutos que reduzem severamente o rendimento da reação. Este processo pode não ser em uma escala industrial.

Entretanto, Journal of Organometallic Chemistry 2001, 624, páginas 167-171 ensina que a extinção da reação com amônia permite aumentar a seletividade e desse modo, o rendimento da reação, porém que um tal processo não é eficiente quando haletos de magnésio secundários são envolvidos.

Foi descoberto agora um método alternativo para preparar derivado de carboxamida de compostos nitro, que supera estes problemas e que é aplicável à operação em escala industrial.

Conseqüentemente, a presente invenção refere-se a um processo para a preparação de um derivado de carboxamida de fórmula geral (I) ou um sal do mesmo



em que:

R^1 representa um grupo metila, um grupo etila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhidos de flúor, cloro e bromo;

R^2 representa um grupo halogênio, um grupo C_1 - C_4 alquila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhi-

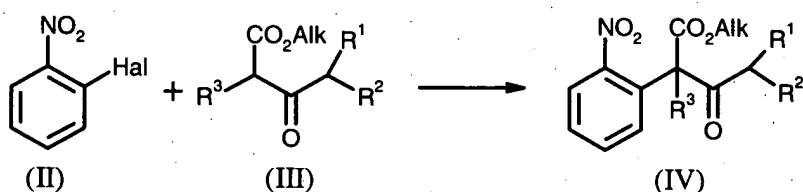
dos de flúor, cloro e bromo; e

A representa um heterociclo não fundido de 5, 6 ou 7 membros, opcionalmente substituído com um, dois ou três heteroátomos que podem ser os mesmos ou diferentes, o heterociclo sendo ligado por um átomo de carbono;

referido processo compreendendo:

(A) uma primeira etapa de acordo com o Esquema de reação 1:

Esquema 1



em que:

10 R¹ e R² são como definidos acima; e

R³ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

Hal representa um átomo de halogênio; e

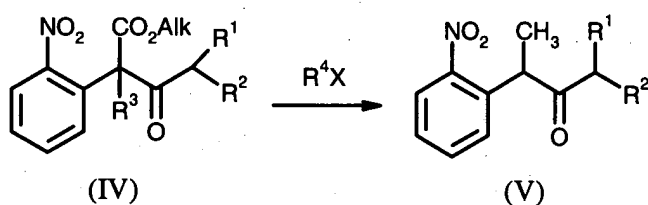
Alq representa um grupo C₁-C₁₀ alquila;

compreendendo a reação de um derivado de nitrobenzeno de fórmula geral

15 (II) com um derivado de cetoéster de fórmula geral (III), com uma relação molar de composto (III)/composto (II) de 1 a 10, em um solvente e na presença de uma base, a relação molar de base/composto (II) sendo de 0,5 a 5; para fornecer um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula geral (IV);

(B) uma segunda etapa de acordo com o Esquema de reação 2:

Esquema 2



20 em que:

R¹ e R² são como definidos acima; e

R³ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

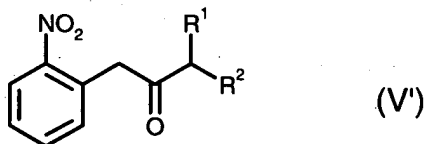
Alq representa um grupo C₁-C₁₀ alquila;

R⁴ representa um átomo de hidrogênio ou uma espécie de metal; e

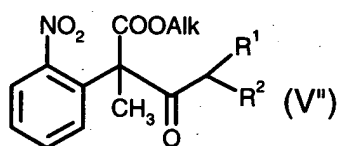
X representa um átomo de halogênio;

compeendendo:

- 5 a) no caso R³ é um grupo metila, a reação de descarboxilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um na presença de um agente R⁴X, em uma relação molar de (R⁴X)/composto (IV) de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C; ou
- 10 b) no caso R³ é um átomo de hidrogênio, 1/ a descarboxilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um na presença de um agente R⁴X, em uma relação molar de (R⁴X)/composto (III) de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C;
- 15 que é em seguida completada pela metilação do intermediário de fórmula geral (V') anteriormente obtido



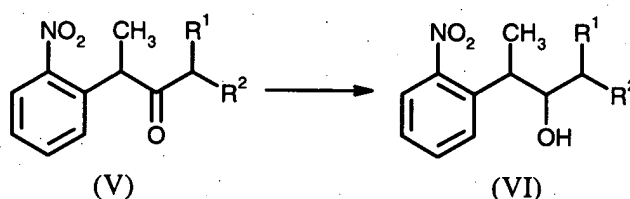
- adicionando agente de metilação, em um relação molar de agente de metilação/composto (V') de 0,5 para 2; em um solvente e na presença de uma base, em uma relação molar de base/composto (V') de 0,5 para 2;
- 20 para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V); ou
- 2/ a metilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um adicionando agente de metilação, em uma relação molar de agente de metilação/composto (IV) de 0,5 para 2; em um solvente e na
- 25 presença de uma base, em uma relação molar de base/composto (IV) de 0,5 para 2;
- que é em seguida completada pela descarboxilação do intermediário de fórmula geral (V'') anteriormente obtido



na presença de um agente R^4X , em uma relação molar de $(R^4X)/$ composto (V'') de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C ; para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V);

- 5 (C) uma terceira etapa de acordo com o Esquema de reação 3:

Esquema 3



em que R^1 e R^2 são como definidos acima;

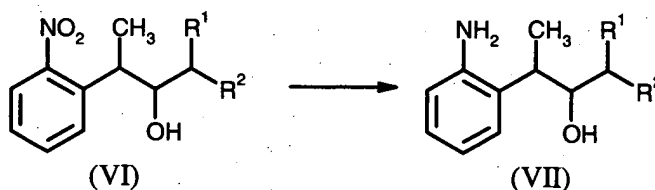
compreendendo a redução de uma cetona de nitrofenila de fórmula geral (V) obtida na etapa dois adicionando-se a ela de 0,5 a 10 equivalentes molares de um agente de redução, em um solvente prótico polar e em uma temperatura de -20°C a 80°C ;

10

para fornecer um derivado de álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI);

- (D) uma quarta etapa de acordo com o Esquema de reação 4:

Esquema 4



em que R^1 e R^2 são como definidos acima;

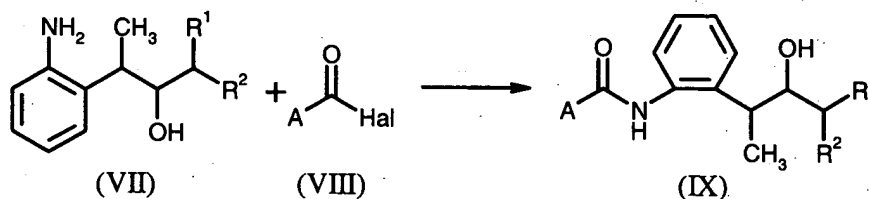
compreendendo a redução por H_2 de um álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI) obtido na etapa três na presença de um catalisador de metal, em um solvente e sob uma pressão de 10^5 a 10^6 Pa (1 a 10 bar);

15

para fornecer um derivado de álcool de aminofenila de fórmula geral (VII);

- (E) uma quinta etapa de acordo com o Esquema de reação 5:

Esquema 5



em que:

A, R¹ e R² são como definidos acima; e

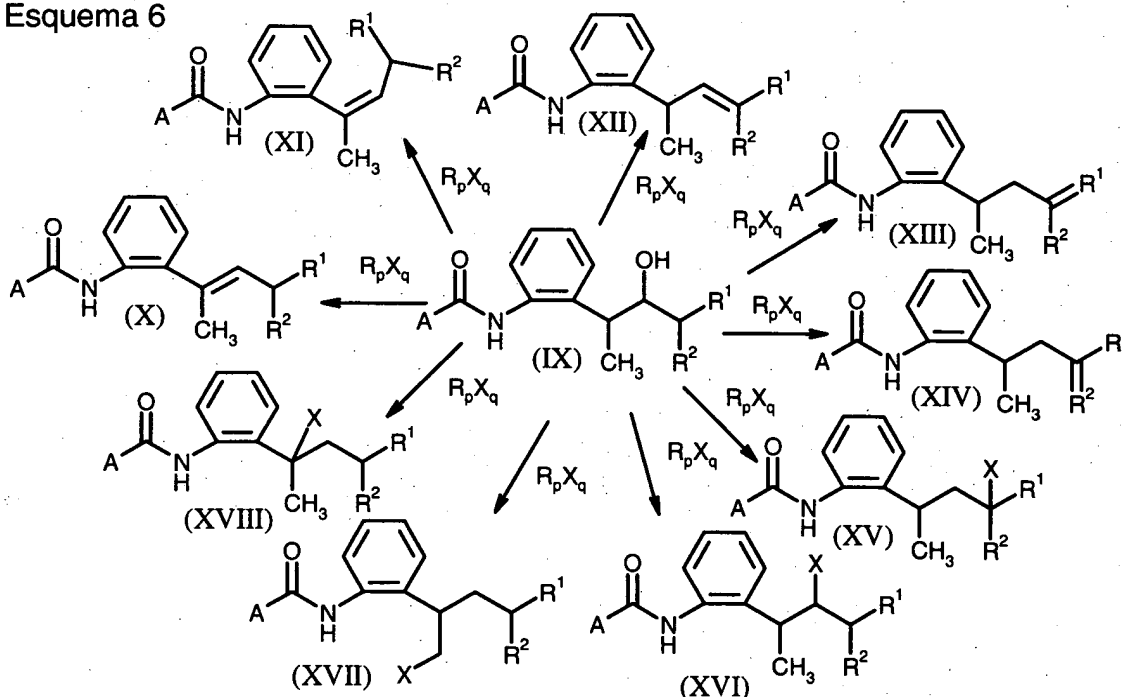
Hal representa um átomo de halogênio;

compreendendo a reação de acoplamento de um derivado de álcool de ami-

- 5 nofenila de fórmula geral (VII) obtido na etapa quatro com um derivado de haleto de acila de fórmula geral (VIII), em um solvente e na presença de uma base em uma relação molar de base/composto (VII) de 0,5 a 3; para fornecer um derivado de hidroxicarboxamida de fórmula geral (IX);

(F) uma sexta etapa de acordo com o Esquema de reação 6:

Esquema 6



10 em que:

A, R¹ e R² são como definidos acima;

p e q são independentemente escolhidos como sendo 1, 2 ou 3;

R representa um átomo fosforoso, -P=O, -S=O, um grupo mesila

ou um grupo tosila;

X representa um átomo de halogênio;

compreendendo a reação de um derivado de hidroxicarboxamida de fórmula geral (IX) obtido na etapa cinco com um composto de fórmula R_pX_q em uma temperatura de 0°C a 100°C ;

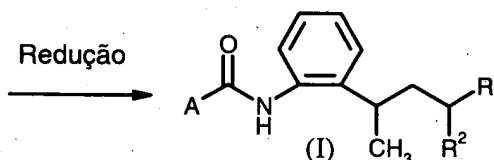
para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) ou (XVIII), ou uma mistura destas;

(G) uma sétima etapa de acordo com o Esquema de reação 7:

Esquema 7

Mistura de derivados de carboxamida de fórmula (X) a (XVIII)
Redução

Redução



em que A, R^1 e R^2 são como definidos acima;

compreendendo a redução por H_2 de todos os derivados de carboxamida de fórmula geral (X) a (XVIII) obtidos na etapa seis, na presença de um catalisador de metal, em um solvente, em uma temperatura de 10°C a 250°C e sob uma pressão de 10^5 a 5×10^6 PA (1 a 50 Bar);
para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (I).

Para o propósito da presente invenção:

um átomo de halogênio pode ser um átomo de bromo, um átomo de cloro, um átomo de iodo ou um átomo de flúor; preferivelmente, átomo de halogênio significa átomo de cloro;

carbóxi significa $-C(=O)OH$; carbonila significa $-C(=O)-$; carbamoila significa

$-C(=O)NH_2$; - um grupo alquila bem como componentes contendo este termo, podem ser lineares ou ramificados; um heteroátomo pode ser um átomo de enxofre, nitrogênio ou oxigênio; e uma "espécie de metal" significa metal de álcali ou metal alcalino terroso. Preferivelmente, uma "espécie de metal" significa uma espécie escolhida de Li, Na ou K;

DMA significa dimetilacetamida;

DME significa 1,2-dimetoxietano;

DMF significa dimetilformamida;

DMSO significa sulfóxido de dimetila;

MTBE significa éter de *terc*-butila de metila;

NMP significa 1-metil-2-pirrolidinona; e

THF significa tetraidrofurano.

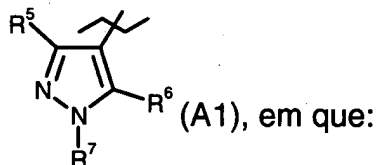
O processo de acordo com a presente invenção permite a produção de um composto de fórmula (I) partindo de um derivado nitro em boas produções. Este processo pode ser usado em uma escala industrial.

De acordo com a presente invenção, o substituinte R^1 do composto de fórmula geral (I) é definido como sendo um grupo metila, um grupo etila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhidos de flúor, cloro e bromo. Preferivelmente, R^1 é escolhido como sendo metila, etila, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, diclorometila, clorometila, clorofluorometila, fluorodiclorometila, difluoroclorometila, pentafluoroetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 1-clorobutila, heptafluoro-*n*-propila ou heptafluoroisopropila. Mais preferivelmente, R^1 é escolhido como sendo metila, etila ou trifluorometila.

De acordo com a presente invenção, o substituinte R^2 do composto de fórmula geral (I) é definido como sendo um átomo de halogênio, um grupo C_1 - C_4 -alquila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhidos de flúor, cloro e bromo. Preferivelmente, R^2 é escolhido como sendo metila, etila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, diclorometila, clorometila, clorofluorometila, fluorodiclorometila, difluoroclorometila, pentafluoroetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 1-clorobutila, heptafluoro-*n*-propila ou heptafluoroisopropila. Mais preferivelmente, R^2 é escolhido como sendo metila, etila, cloro ou trifluorometila.

De acordo com a presente invenção, o grupo "A" do composto de fórmula geral (I) pode ser um heterociclo não fundido de anel de cinco, seis ou sete membros. Preferivelmente:

*A representa um heterociclo de fórmula geral (A1)



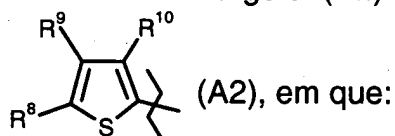
R^5 representa hidrogênio, ciano, halogênio, nitro, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquiltio, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-halogenoalquila, C₁-C₄-halogenoalcóxi ou C₁-C₄-halogenoalquiltio tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio, aminocarbonila ou aminocarbonil-C₁-C₄-alquila;

R^6 representa hidrogênio, halogênio, ciano, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi ou C₁-C₄-alquiltio;

R^7 representa hidrogênio, C₁-C₄-alquila, hidróxi-C₁-C₄-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalquila, C₁-C₄-halogenoalquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalcóxi-C₁-C₄-alquila tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio, ou fenila;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A2)

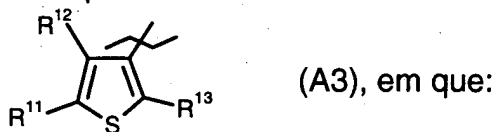


R^8 e R^9 independentemente cada representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

R^{10} representa halogênio, ciano ou C₁-C₄-alquila, ou C₁-C₄-halogenoalquila ou C₁-C₄-halogenoalcóxi tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A3)



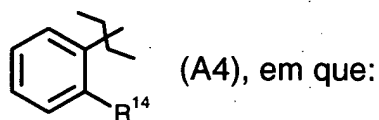
R^{11} e R^{12} independentemente cada representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

R^{13} representa hidrogênio, halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-

halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

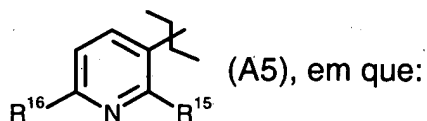
* A representa um heterociclo de fórmula geral (A4)



- 5 R^{14} representa hidrogênio, halogênio, hidróxi, ciano, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_4 -halogenoalquila, C_1 - C_4 -halogenoalcóxi ou C_1 - C_4 -halogenoalquiltio tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A5)

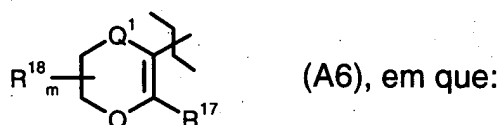


- 10 R^{15} representa halogênio, hidróxi, ciano, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_1 - C_4 -halogenoalquila, C_1 - C_4 -halogenoalquiltio ou C_1 - C_4 -halogenoalcóxi tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio;

- 15 R^{16} representa hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_1 - C_4 -halogenoalquila, C_1 - C_4 -halogenoalcóxi tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio, C_1 - C_4 -alquilsulfonila ou C_1 - C_4 -alquilsulfonila;

ou

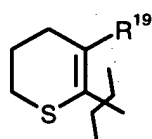
* A representa um heterociclo de fórmula geral (A6)



- 20 R^{17} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;
- R^{18} representa C_1 - C_4 -alquila,
- Q^1 representa S (enxofre), SO, SO₂ ou CH₂;
- m representa 0, 1 ou 2, no qual R^{16} representa radicais idênticos ou diferentes, quando p representa 2;

ou

- 25 * A representa um heterociclo de fórmula geral (A7)

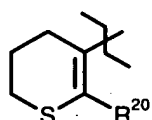


(A7), em que:

R^{19} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A8)

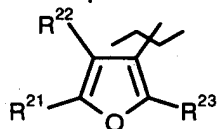


(A8), em que:

5 R^{20} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A9)



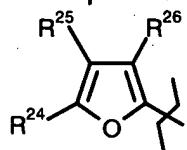
(A9), em que:

R^{21} e R^{22} independentemente cada representa hidrogênio, halogênio, amino,
10 C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

R^{23} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A10)



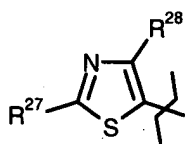
(A10), em que:

15 R^{24} e R^{25} independentemente cada representa hidrogênio, halogênio, amino, nitro, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

R^{26} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

20 ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A11)



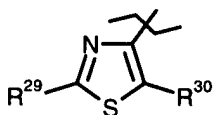
(A11), em que:

R^{27} representa hidrogênio, halogênio, amino, C_1 - C_4 -alquilamino, di-
(C_1 - C_4 -alquil)amino, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a
5 átomos de halogênio;

R^{28} representa halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila
5 tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A12)



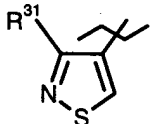
(A12), em que

R^{29} representa hidrogênio, halogênio, amino, C_1 - C_4 -alquilamino, di-
(C_1 - C_4 -alquil)amino, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a
10 5 átomos de halogênio;

R^{30} representa halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila
tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A13)

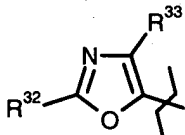


(A13), em que

15 R^{31} representa halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila
tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A14)



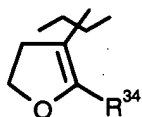
(A14), em que:

R^{32} representa hidrogênio ou C_1 - C_4 -alquila;

20 R^{33} representa halogênio ou C_1 - C_4 -alquila;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A15)

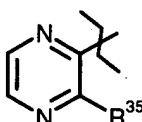


(A15), em que:

R^{34} representa C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A16)

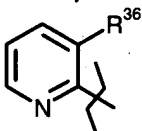


(A16), em que:

5 R^{35} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A17)

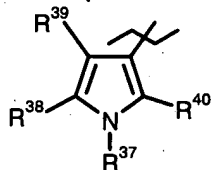


(A17), em que:

10 R^{36} representa halogênio, hidróxi, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_1 - C_4 -halogenoalquila, C_1 - C_4 -halogenoalquiltio ou C_1 - C_4 -halogenoalcóxi tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

* A representa um heterociclo de fórmula geral (A18)



(A18), em que:

15 R^{37} representa hidrogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio, C_1 - C_4 -alcóxi- C_1 - C_4 -alquila, hidróxi- C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alquilsulfonila, di(C_1 - C_4 -alquil)aminosulfonila, C_1 - C_6 -alquilcarbonila ou em cada caso opcionalmente fenilsulfonila ou benzoíla substituída;

20 R^{38} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

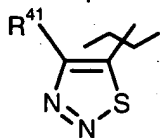
R^{39} representa hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4

halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

R^{40} representa hidrogênio, halogênio, C_1 - C_4 -alquila ou C_1 - C_4 -halogenoalquila tendo 1 a 5 átomos de halogênio;

ou

- 5 * A representa um heterociclo de fórmula geral (A19)



(A19), em que:

R^{41} representa C_1 - C_4 -alquila.

Mais preferivelmente, A representa um heterociclo de fórmula geral (A1).

- A primeira etapa (etapa A) do processo de acordo com a presente invenção compreende a reação de um derivado de nitrobenzeno de fórmula geral (II) com um derivado de éster de carbonila de fórmula geral (III), com uma relação molar de composto (III)/composto (II) de 1 a 10, em um solvente e na presença de uma base, a relação molar de base/composto (II) sendo de 0,5 a 5 para fornecer um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula geral (IV). Preferivelmente, a etapa A pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

- a relação molar de composto (III)/composto (II) é de 1 a 5. Mais preferivelmente, a relação molar de composto (III)/composto (II) é de 1 a 2;
- o solvente é um solvente polar. Solvente polar adequado inclui DMSO, DMF, NMP, DMA, acetonitrila e propionitrila. Mais preferivelmente, o solvente é DMSO ou DMA.
- a base é escolhida como sendo hidreto, alcolato ou carbonato. Hidretos adequados incluem KH de NaH e alcolato adequado inclui tBuOK, MeONa e EtON. Carbonato adequado inclui K_2CO_3 . Mais preferivelmente, a base é K_2CO_3 ;
- a relação molar de base/composto (II) é de 1 a 3. Mais preferivelmente, a relação molar de base/composto (II) é 2.

- A etapa A não requer necessariamente condições de temperatura específicas. Preferivelmente, a etapa A é conduzida em uma temperatura de $0^\circ C$ a $140^\circ C$. Mais preferivelmente, a etapa A é conduzida em uma temperatura de $10^\circ C$ a $100^\circ C$. Ainda mais preferivelmente, a etapa A é conduzi-

da em uma temperatura de 20°C a 80°C.

A etapa A não requer necessariamente o uso de um agente de transferência de fase. Preferivelmente, a etapa A é conduzida na presença de um agente de transferência de fase. Agente de transferência de fase inclui um sal de amônia de halogênio tal como haleto de tetraalquilamônia.

A segunda etapa (etapa B) do processo de acordo com a presente invenção compreende uma reação de descarboxilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um ou de um composto intermediário de fórmula (V'') na presença de um agente R^4X , em uma relação molar de (R^4X)/composto (IV) ou (V'') de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V). Preferivelmente, a reação de descarboxilação pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

- R^4X é escolhido como sendo LiCl ou HBr;
- a relação molar de (R^4X)/composto (IV) ou (V'') é de 0,5 a 30. Mais preferivelmente, a relação molar de (R^4X)/composto (IV) é de 1 a 20.
- o solvente é um solvente polar. Solvente polar adequado inclui AcOH, DMF, DMA, NMP e DMSO. Mais preferivelmente, o solvente é aprótico polar úmido quando R^4X é LiCl e é AcOH quando R^4X é HBr. Mais preferivelmente, o solvente é DMSO úmido ou DMF úmido quando R^4X é LiCl e é AcOH quando R^4X é HBr;
- a reação é conduzida em uma temperatura de 100°C a 160°C. Mais preferivelmente, a reação é conduzida em uma temperatura de 110°C a 150°C.

A segunda etapa (etapa B) do processo de acordo com a presente invenção pode também compreender uma reação de metilação de um composto de fórmula (IV) ou um composto intermediário de fórmula (V') adicionando agente de metilação, em uma relação molar de agente de metilação/composto (IV) ou (V') de 0,5 a 2; em um solvente e na presença de uma base, em uma relação molar de base/composto (IV) ou (V') de 0,5 a 2; para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V). Preferivelmente, a reação de metilação pode ser conduzida nas seguintes condi-

ções, escolhida sozinha ou em combinação:

- o agente de metilação é um grupo haloalquila ou um grupo alquilsulfato. Mais preferivelmente, o agente de metilação é MeI ou Me₂SO₄;

5 - a relação molar de agente de metilação/composto (IV) ou (V') é de 0,9 a 1,2;

- a base é escolhida como sendo NaH, tBuOK, K₂CO₃, Na₂CO₃. Mais preferivelmente, a base é NaH ou K₂CO₃;

10 - o solvente é escolhido como sendo hexano, dietiléter, MTBE, THF, dioxano, acetato de etila ou um solvente molar. Solvente polar adequado inclui acetona, acetonitrila, NMP, DMF, DMA e DMSO. Mais preferivelmente, o solvente é um solvente polar.

A terceira etapa (etapa C) do processo de acordo com a presente invenção compreende a redução de uma cetona de nitrofenila de fórmula geral (V) obtido na etapa dois adicionando a ela de 0,5 a 10 equivalentes
15 molares de um agente de redução, em um solvente prótico polar e em uma temperatura de -20°C a 80°C para fornecer um derivado de álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI). Preferivelmente, a etapa C pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

20 - o agente de redução é escolhido como sendo BH₃ ou RBH₄ em que R é escolhido de Li, Na ou K. Mais preferivelmente, o agente de redução é NaBH₄;

- o solvente prótico polar é um álcool. Mais preferivelmente, o solvente prótico polar é escolhido como sendo MeOH ou EtOH;

25 - a reação é conduzida em uma temperatura de -10°C a 20°C. Mais preferivelmente, a reação é conduzida em uma temperatura de 0°C.

A quarta etapa (etapa D) do processo de acordo com a presente invenção compreende a redução por H₂ de um derivado de álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI) obtido na etapa três na presença de um catalisador de metal, em um solvente e sob uma pressão de 10⁵ a 10⁶ Pa (1 a 10 Bar)
30 para fornecer um derivado de álcool de aminofenila de fórmula geral (VII). Preferivelmente, a etapa D pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

- o catalisador escolhido como sendo paládio em carvão vegetal (Pd-C), níquel Raney ou óxido de paládio (IV). Mais preferivelmente, o catalisador escolhido como sendo Pd-C;
- o solvente é um solvente prótico polar. Mais preferivelmente, o solvente é um álcool. Solvente de álcool adequado inclui metanol e etanol;
- a reação é conduzida e sob uma pressão de 2×10^5 a 5×10^5 Pa (2 a 5 Bar). Mais preferivelmente a reação é conduzida sob uma pressão de 4 a 10^5 Pa (4 Bar).

A quinta etapa (etapa E) do processo de acordo com a presente invenção compreende a reação de acoplamento de um derivado de álcool de aminofenila de fórmula geral (VII) obtido na etapa quatro com um derivado de haleto de acila de fórmula geral (VIII), em um solvente e na presença de uma base em uma relação molar de base/composto (VII) de 0,5 a 3 para fornecer um derivado de carboxamida de hidroxila de fórmula geral (IX). Preferivelmente, a etapa E pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

- a base é escolhida como sendo piridina, trietilamina, trimetilamina, carbonato de sódio, carbonato de potássio, potássio ou bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio ou potássio hidróxido. Mais preferivelmente, a base é piridina ou trietilamina;
- a relação molar de base/composto (VII) é de 1;
- o solvente é escolhido como sendo dicloroetano, diclorometano, acetonitrila ou tolueno.

A sexta etapa (etapa F) do processo de acordo com a presente invenção compreende a reação de um derivado de carboxamida de hidroxila de fórmula geral (IX) obtido na etapa cinco com um composto de fórmula R_pX_q em uma temperatura de 0°C a 100°C ; para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (X), (XI), (XII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) ou (XVIII) ou uma mistura destas;

preferivelmente, a etapa F pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

- X é um átomo de cloro;

- R_pX_q é escolhido como sendo oxicloreto fosforoso, cloreto de tionila, tricloreto fosforoso, pentacloreto fosforoso, mesilcloreto, cloreto de toсила, cloreto de succinimida ou ftalimida;

- a reação é conduzida em uma temperatura de 0°C a 80°C .

5 A etapa F não é necessariamente conduzida na presença de um solvente. Preferivelmente, a etapa F é conduzida na presença de um solvente. Solvente adequado inclui diclorometano, dicloroetano, tolueno, piridina, DMF, DMA, NMP, DMSO. Mais preferivelmente o solvente é piridina;

10 A etapa F não é necessariamente conduzida na presença de um ácido. Preferivelmente a etapa F é conduzida na presença de um sólido. Ácido adequado inclui ácido fosfórico.

15 A sétima etapa (etapa G) do processo de acordo com a presente invenção compreendendo a redução por H_2 de todos os derivados de carboxamida de fórmula geral (X) a (XVIII) obtidos na etapa seis, na presença de um catalisador de metal, em um solvente, em uma temperatura de 10°C a 250°C e sob uma pressão de 10^5 a 5×10^6 Pa (1 a 50 Bar); para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (I). Preferivelmente, a etapa G pode ser conduzida nas seguintes condições, escolhida sozinha ou em combinação:

20 - o catalisador de metal é escolhido como sendo paládio em carvão vegetal (Pd/C), níquel Raney, $PdCl_2$ ou $NiCl_2$;

- o solvente é um solvente prótico. Solvente prótico adequado inclui C_1 - C_{10} álcool e ácido acético. Mais preferivelmente, o solvente é octanol;

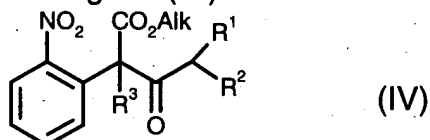
- a reação é conduzida em uma temperatura de 40°C a 200°C;

25 - a reação é conduzida e sob uma pressão de 10^5 a 3×10^6 Pa (1 a 30 Bar).

30 O composto de fórmula geral (I) de acordo com a presente invenção pode ser preparado de acordo com o processo descrito acima. Será não obstante entendido que, com base neste conhecimento geral e em publicações disponíveis, o trabalhador versado será capaz de adaptar este método de acordo com os específicos de cada um dos compostos, ao que é desejado sintetizar.

Certos intermediários usados para a preparação de composto de

fórmula geral (I) são novos. Portanto, a presente invenção também refere-se aos compostos intermediários novos úteis para a preparação de composto de fórmula geral (I). Desse modo, de acordo com a presente invenção, é obtido um composto de fórmula geral (IV)



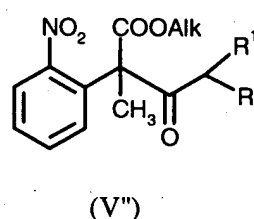
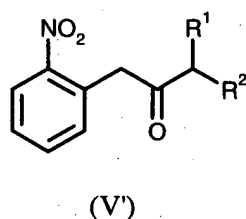
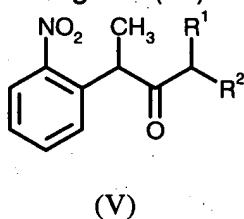
5 em que:

R^1 , R^2 , R^3 são como definidos acima; e

Alk representa um grupo C_1 - C_{10} alquila.

De acordo com a presente invenção, é também obtido um composto de fórmula geral (V), um composto de fórmula geral (V') e um composto de fórmula geral (V'')

10



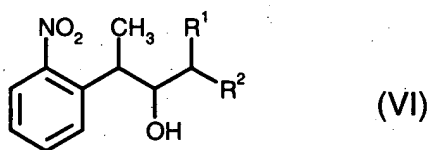
em que:

R^1 e R^2 são como definidos acima; e

Alk representa um grupo C_1 - C_{10} alquila.

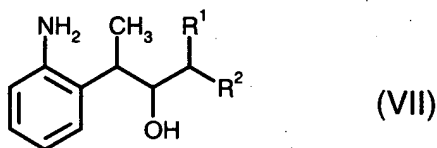
De acordo com a presente invenção, é também obtido um composto de fórmula (VI)

15



em que R^1 e R^2 são como definidos acima.

De acordo com a presente invenção, é também obtido um composto de fórmula (VII)

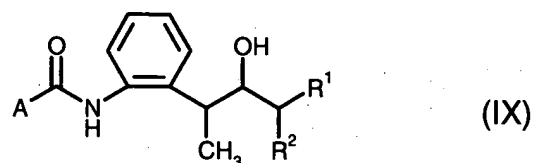


em que R^1 e R^2 são como definidos acima.

20

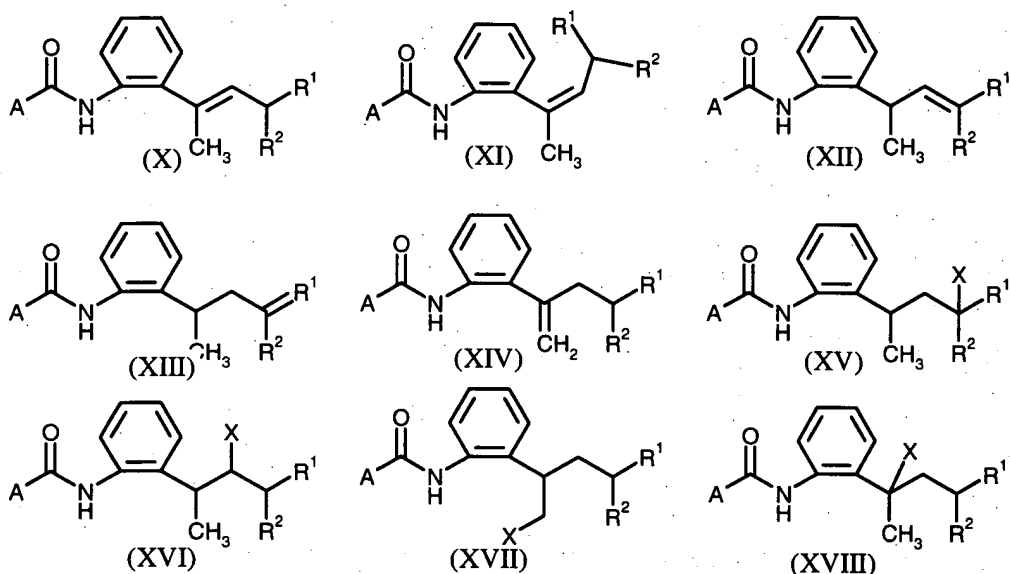
De acordo com a presente invenção, é também obtido um com-

posto de fórmula (IX)



em que A, R¹ e R² são com definidos acima.

De acordo com a presente invenção, são também obtidos compostos de fórmula (X) a (XVIII)



5 em que A, X, R¹ e R² são com definidos acima.

A presente invenção será ilustrada agora com referência aos seguintes exemplos.

Preparação de 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil)-butil]-1H-pirazol-4-carboxamida

10 *Etapa 1: Preparação de éster de metila de ácido de 2-(2-nitro-fenil)-3-óxi-4-metil-pentanóico*

A uma solução de fluoronitrobenzeno (10 g, 71 mmoles) em DMSO (50 ml) foram adicionados metilisobutirilacetato (11,4 ml, 71 mmoles) e carbonato de potássio (19 g, 138 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 20°C durante 25 horas. Ela foi em seguida resfriada para 0°C e água (50 ml), em seguida HCl aquoso foram adicionados para alcançar pH 7. Acetato de etila foi em seguida adicionado (150 ml). As duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (1×50 ml). A fase orgânica combinada foi lavada duas vezes com água (2×50 ml) e secada sobre sulfato

to de magnésio. 12,6 g – 67 % de produção – do produto esperado foram obtidos em um óleo marrom.

Outra purificação por cromatografia de coluna pode ser realizada a fim de obter uma amostra pura do produto como um óleo amarelo claro.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): forma de cetona /forma de enol 20/80 – forma de cetona: 8,00 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,62 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,49 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 5,61 (1H, s), 3,75 (3H, s), 2,83 (1H, m), 1,18 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1,09 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$) – forma de enol: 13,0 (1H, d, $J = 1\text{Hz}$), 7,97 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,58 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,47 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 3,61 (3H, s), 2,28 (1H, m), 1,09 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1,00 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$).

Etapa 2: Preparação de 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona

Processo 1

- 15 a) *Preparação de éster de metila de ácido 2,4-dimetil-2-(2-nitro-fenil)-3-oxipentanóico*

A uma solução de éster de metila de ácido 2-(2-nitro-fenil)-3-oxi-4-metil-pentanóico (72%, 5g, 26 mmoles) em DMSO (30 ml) sob nitrogênio foi adicionado carbonato de potássio (4,34 g, 31 mmoles) e metiliodeto (2 ml, 31 mmoles). A mistura de reação foi em seguida agitada em temperatura ambiente durante duas horas. Ela foi diluída com água (50 ml), e extraída com acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi em seguida lavada com água (5x50ml), salmoura, e secada com sulfato de magnésio. O produto cru foi em seguida purificado por cromatografia instantânea em aparelho biota-
 20 ge. 3,4 g (90% de produção) de éster de metila de ácido 2,4-dimetil-2-(2-nitro-fenil)-3-oxipentanóico foi coletado como um sólido amarelo. O ponto de fusão foi 57,4°C.

- *25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 8,02 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,59 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,46 (1H, dt, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 7,21 (1H, dd, $J = 8\text{Hz}$, $J = 1\text{Hz}$), 3,67 (3H, s), 3,36 (1H, m), 1,93 (3H, s), 1,08 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$), 1,06 (3H, d, $J = 7\text{Hz}$).

b) *Preparação de 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona*

* Método 1

A uma solução de éster de metila de ácido 2,4-dimetil-2-(2-nitro-fenil)-3-oxipentanóico (92%, 3,4g, 11 mmoles) em DMSO (30ml) foi adicionado LiCl (516 mg, 12 mmols) e água (438 mg, 24 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 140°C (temperatura de banho 150°C) durante 2 horas.

- 5 A conversão total foi avaliada por HPLC. Ela foi diluída com água (50 ml), e extraída com acetato de etila (100 ml). A fase orgânica foi em seguida lavada com água (5x50 ml), salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O produto cru foi em seguida purificado por cromatografia instantânea em aparelho biotage. (2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona (1,46 g, 59% de produção isolada) foi coletada como um óleo amarelo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,85 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,55 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,38 (2H, m, J = 8Hz, J = 1Hz), 4,52 (1H, q, J = 7Hz), 2,68 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7Hz), 1,08 (3H, d, J = 7Hz), 0,97 (3H, d, J = 7Hz).

- 15 * *Método 2*

Uma solução de éster de metila de ácido 2,4-dimetil-2-(2-nitro-fenil)-3-oxipentanóico (92%, 1,20 g, 4,1 mmoles) em ácido acético (38,6 ml) e ácido bromídrico aquoso (47%, 13,6 ml) foi rapidamente aquecida ao refluxo (temperatura interna 108 a 110°C) e agitada durante 2 horas e 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida lentamente adicionada a uma solução (0°C) fria de carbonato de sódio aquoso. Diclorometano foi adicionado (100 ml). A fase orgânica foi lavada com água (2x50 ml), carbonato de sódio aquoso (50 ml), água (50 ml), salmoura (50 ml) e secada com MgSO₄. Purificação por cromatografia instantânea forneceu 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona (528 mg - 60% de produção) como um óleo amarelo.

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,85 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,55 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,38 (2H, m, J = 8Hz, J = 1Hz), 4,52 (1H, q, J = 7Hz), 2,68 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7Hz), 1,08 (3H, d, J = 7Hz), 0,97 (3H, d, J = 7Hz).
- 30

Processo 2

a) Preparação de 2-metil-1-(2-nitrofenil)butan-2-ona

A uma solução de éster de metila de ácido 2-(2-nitro-fenil)-3-óxi-4-metil-pentanóico (77 %, 3,70 g, 21 mmoles) em ácido acético foi adicionado ácido bromídrico aquoso (47 %, 50 ml). Ela foi rapidamente aquecida ao refluxo (110°C) e agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, diluída com água (100 ml) e extraída com MTBE (2×50 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2×50 ml), bicarbonato de sódio aquoso (2×50 ml), água (2×50 ml) e secadas com MgSO₄. Os compostos claros foram removidos por destilação. O produto esperado foi obtido em um óleo escuro.

Outra purificação por cromatografia de coluna pode ser realizada a fim de obter uma amostra pura do produto como um óleo amarelo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8,08 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,55 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,42 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,24 (1H, m), 4,18 (2H, s), 2,80 (1H, m), 1,19 (6H, d, J = 7Hz).

b) Preparação de 2-metil-4-(2-nitrofenil)pentan-3-ona

O composto desse modo obtido foi diluído em umidade. NaH (60 %, 1,18g, 29,4 mmoles) foi em seguida adicionado. Após evolução de gás, MeI (1,83 ml, 29,4 mmoles) foi adicionado e a reação agitada em temperatura ambiente durante 2 horas. A reação foi saciada adicionando água (50 ml). A fase aquosa foi extraída com MTBE (2×150 ml). A fase orgânica foi lavada com água (2×150 ml) e secada com MgSO₄. Purificação através de sílica forneceu 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona pura (1,83 g - 77 % de produção) como um óleo amarelo.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,85 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,55 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,38 (2H, m, J = 8Hz, J = 1Hz), 4,52 (1H, q, J = 7Hz), 2,68 (1H, m), 1,44 (3H, d, J = 7Hz), 1,08 (3H, d, J = 7Hz), 0,97 (3H, d, J = 7Hz).

Etapa 3: Preparação de 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ol

Em um frasco de 25 ml foi preparada uma solução de 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ona (390 mg, 1,8 mmol) em metanol seco (9 ml). Ela foi resfriada com um banho de água gelada. A temperatura na mistura de reação foi de 4°C. Boroidreto de sódio (73 mg, 1,9 mmol) foi adicionado, co-

lher por colher. Ele foi agitado uma hora a 0°C. A mistura resfriada foi adicionada à 1N de HCl (7ml). Esta adição foi exotérmica. Metanol foi evaporado. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (50 ml). A fase orgânica foi lavada com água (1×25 ml), salmoura (1×25 ml) e secada com sulfato de magnésio. 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ol (380 mg - 97 % de produção) foi em seguida obtido como um óleo amarelo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,70 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,56 (1H, ddd, J = 8Hz, J = 7Hz, J = 1Hz), 7,34 (1H, ddd, J = 8Hz, J = 7Hz, J = 1Hz), 3,49 (1H, m), 3,45 (1H, m), 1,90 (1H, m), 1,77 (1H, s), 1,29 (3H, d, J = 7Hz), 0,99 (3H, d, J = 7Hz), 0,92 (3H, d, J = 7Hz).

Etapas 4: Preparação de 2-metil-4-(2-amino-fenil)-pentan-3-ol

Em um reator de hidrogenação de 15 ml foi carregada uma solução de 2-metil-4-(2-nitro-fenil)-pentan-3-ol (370 mg, 1,7 mmol) em EtOH (12 ml). 5 % de Pd/C foi adicionado. A mistura de reação foi agitada sob hidrogênio 4 x 10⁵ Pa (4 barras) em temperatura ambiente durante 2 horas. A filtração através de celita e evaporação de etanol forneceu 2-metil-4-(2-amino-fenil)-pentan-3-ol como um sólido branco (320 mg – produção quantitativa).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7,14 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,03 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 6,81 (1H, dt, J = 8Hz, J = 1Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 3,69 (1H, q, J = 7Hz), 3,44 (1H, dd, J = 9Hz, J = 3Hz), 3,02 (1H, m), 1,77 (1H, s), 1,29 (3H, d, J = 7Hz), 0,99 (3H, d, J = 7Hz), 0,92 (3H, d, J = 7Hz),

MS (EI) Encontrado [M+H]⁺: 194,1537. C₁₂H₂₀NO requer 194,1545

Etapas 5: Preparação de 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil-2-hidroxibutil)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida

A uma solução (0°C) fria de 2-metil-4-(2-amino-fenil)-pentan-3-ol (230 mg, 1,2 mmol) em tolueno (10 ml) foram adicionados trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmol) e uma solução de cloreto de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbonila em tolueno (4,75M, 0,3 ml, 1,4 mmol). A reação foi agitada uma hora em temperatura ambiente. Água (10 ml) foi em seguida adicionada. A fase aquosa foi lavada com diclorometano. As fases orgânicas combinadas foram

lavadas com 1N de HCl (10 ml), água (10 ml) e salmoura (10 ml), em seguida secadas com sulfato de magnésio. Lavagem do resíduo sólido com tolueno forneceu 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil-2-hidroxibutil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida (315 mg - 79 % de produção) como um sólido branco.

5 O ponto de fusão foi de 117,8°C.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8,61 (1H,s), 7,66 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,19 (1H, m), 7,15 (1H, m), 3,65 (3H, d, J = 1Hz), 3,36 (1H, ddd, J = 10Hz, J = 4Hz, J = 2Hz), 3,10 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,33 (1H,d, J = 4Hz), 1,95 (1H, m),
10 1,19 (3H, d, J = 7Hz), 0,98 (3H, d, J = 7Hz), 0,92 (3H, d, J = 7Hz).

MS (EI) Encontrado [M+Na]⁺: 356,1742. C₁₈H₂₄N₃O₂FNa requer 356,1750

Etapa 6: Preparação e redução catalítica de uma mistura de 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil)-buten-1-il]-1H-pirazol-4-carboxamida, 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil)-buten-2-il]-1H-pirazol-4-carboxamida e 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(2-cloro-1,3-dimetil)-butil]-1H-pirazol-4-carboxamida (45: 39: 16 w)

A uma solução de 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil-2-hidróxi)-butil]-1H-pirazol-4-carboxamida (307 mg, 0,9 mmol) em piridina foram adicionados H₃PO₄ (85% aquoso, 0,08 ml) e oxiclreto fosforoso (1,52 ml, 16
20 mmoles). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas. Ela foi em seguida adicionada em água resfriada e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com 1N de HCl, salmoura, e secada com MgSO₄. A mistura de compostos (280 mg, 95 % de produção) foi obtido como um sólido branco.

25 Estes compostos são completamente caracterizados na mistura (HPLC-MS e ¹H RMN, ¹³C RMN, ¹⁹F RMN).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetilbuten-1-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida: 8,42 (1H,d, J = 8Hz), 7,76 (1H, m), 7,27 (1H, m), 7,02 (1H, m), 7,01 (1H, m), 5,53 (1H, d, J = 10Hz), 3,71 (3H, m),
30 2,45 (3H, s), 2,02 (1H,m), 1,92 (3H, s), 0,84 (6H,m) – 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetilbuten-2-il)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida: 7,72 (1H, dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,45 (1H, s), 7,20-7,14 (3H, m), 5,18 (1H, d, J = 9Hz), 3,71 (4H, m),

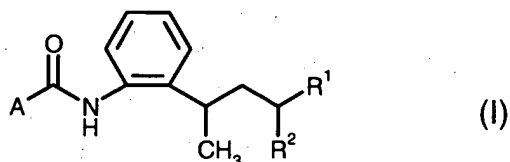
- 2,45 (3H, s), 1,70 (3H,s), 1,60 (3H, s), 1,30 (3H,d, J = 7Hz) – 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(2-cloro-1,3-dimetilbutil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida: 7,28-7,02 (4H,m), 4,04 (1H, dd, J = 9Hz, J = 1Hz), 3,71 (3H, m), 3,25 (1H, dq, J = 9Hz, J = 1Hz), 2,47 (3H, m), 1,75 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7Hz), 0,92 (3H, d, J = 7Hz), 0,87 (3H, d, J = 7Hz).

Etapa 7: Preparação de 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil)-but-2-ol-il]-1H-pirazol-4-carboxamida.

- A mistura obtido na etapa 6 acima em octanol, **catalisador Pd/C a 5% ativado** foi adicionada e agitada a 185°C em uma atmosfera de hidrogênio 2 s 10⁶ Pa (20 bars). Octanol foi removido por destilação azeotrópica com água. A suspensão resultante foi dissolvida com MTBE. A fase orgânica foi secada com MgSO₄. 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-1H-pirazol-4-carboxamida foi desse modo obtido como um sólido branco (95 %, 246 mg, 81% de produção).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 5-flúor-1,3-dimetil-N-[2-(1,3-dimetil)-butil]-1H-pirazol-4-carboxamida: 7,79 (1H,dd, J = 8Hz, J = 1Hz), 7,27 (1H, s), 7,25 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,16 (1H, m), 3,74 (3H, d, J = 1Hz), 2,97 (1H, m), 2,48 (3H,s), 1,54 (2H, m), 1,42 (1H,m), 1,21 (3H, d, J = 7Hz), 0,85 (6H, d, J = 6Hz).

REIVINDICAÇÕES

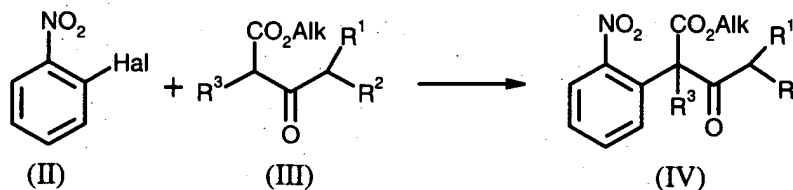
1. Processo para a preparação de um derivado de carboxamida de fórmula geral (I) ou um sal dos mesmos



em que:

- 5 R^1 representa um grupo metila, um grupo etila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhidos de flúor, cloro e bromo;
- R^2 representa um grupo halogênio, um grupo C_1 - C_4 -alquila ou um grupo C_1 - C_4 -haloalquila substituído com 1 a 9 átomos de halogênio escolhidos de flúor, cloro e bromo; e
- 10 A representa um heterociclo não fundido de 5-, 6- ou 7 membros opcionalmente substituído com um, dois ou três heteroátomos que podem ser os mesmos ou diferentes, o heterociclo sendo ligado por um átomo de carbono;
- 15 referido processo compreendendo:
- (A) uma primeira etapa de acordo como o Esquema de reação 1:

Esquema 1



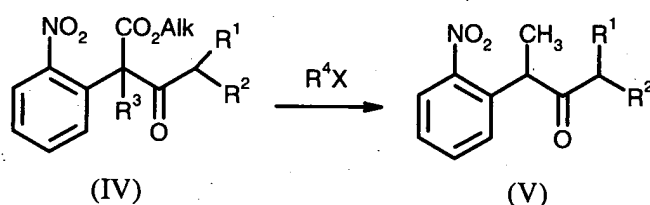
em que:

- R^1 e R^2 são como definidos acima; e
- R^3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;
- 20 Hal representa um átomo de halogênio; e
- Alk representa um grupo C_1 - C_{10} alquila;
- compreendendo a reação de um derivado de nitrobenzeno de fórmula geral (II) com um derivado de cetoéster de fórmula geral (III), com uma relação molar de composto (III)/composto (II) de 1 a 10, em um solvente e na pre-

sença de uma base, a relação molar de base/composto (II) sendo de 0,5 a 5; para fornecer um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula geral (IV);

(B) uma segunda etapa de acordo com o Esquema de reação 2:

Esquema 2



em que:

5 R^1 e R^2 são como definidos acima; e

R^3 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo metila;

Alk representa um grupo C_1 - C_{10} alquila;

R^4 representa um átomo de hidrogênio ou uma espécie de metal; e

X representa um átomo de halogênio;

10 compreendendo:

a) no caso R^3 é um grupo metila, a reação de descarboxilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um na presença de um agente R^4X , em uma relação molar de (R^4X) /composto (IV) de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C ;

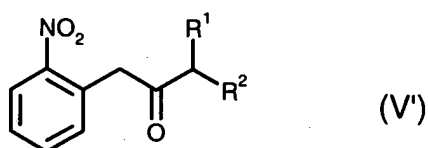
15 ou

b) no caso R^3 é um átomo de hidrogênio,

1/ a descarboxilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) obtido na etapa um na presença de um agente R^4X , em uma relação molar de (R^4X) /composto (III) de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C ;

20

que é em seguida completada pela metilação do intermediário de fórmula geral (V') anteriormente obtido



adicionando agente de metilação, em uma relação molar de agente de metilação/composto (V') de 0,5 a 2; em um solvente e na presença de uma base,

em uma relação molar de base/composto (V') de 0,5 a 2;

para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V);

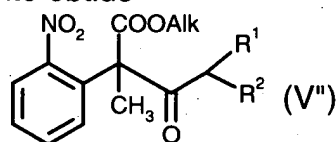
ou

2/ a metilação de um derivado de cetoéster de nitrofenila de fórmula (IV) ob-

- 5 tido na etapa um adicionando agente de metilação, em uma relação molar de agente de metilação/composto (IV) de 0,5 a 2; em um solvente e na presença de uma base, em uma relação molar de base/composto (IV) de 0,5 a 2;

que é em seguida completada pela descarboxilação do intermediário de fórmula

- 10 mula geral (V'') anteriormente obtido

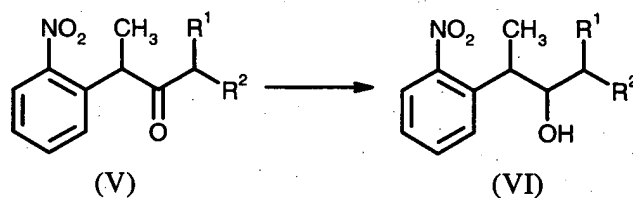


na presença de um agente R^4X , em um $(R^4X)/$ composto (V'') relação molar de 0,1 a 50; em um solvente e em uma temperatura de 20°C a 180°C ;

para fornecer um derivado de cetona de nitrofenila de fórmula geral (V);

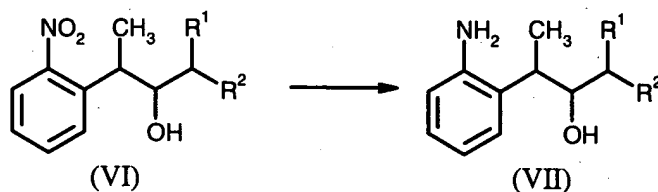
(C) uma terceira etapa de acordo com o Esquema de reação 3:

Esquema 3



- 15 em que R^1 e R^2 são como definidos acima;
compreendendo a redução de uma cetona de nitrofenila de fórmula geral (V) obtido na etapa dois adicionando a ela de 0,5 a 10 equivalentes molares de um agente de redução, em um solvente prótico polar e em uma temperatura de -20°C a 80°C ;
- 20 para fornecer um derivado de álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI);
- (D) uma quarta etapa de acordo com o Esquema de reação 4:

Esquema 4



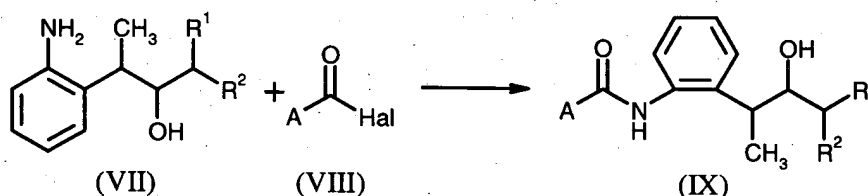
em que R^1 e R^2 são como definidos acima;

compreendendo a redução por H_2 de um álcool de nitrofenila de fórmula geral (VI) obtido na etapa três na presença de um catalisador de metal, em um solvente e sob uma pressão de 105 a 10^6 Pa (1 a 10 bar);

- 5 para fornecer um derivado de álcool de aminofenila de fórmula geral (VII);

(E) uma quinta etapa de acordo com o Esquema de reação 5:

Esquema 5



em que:

A, R^1 e R^2 são como definidos acima; e

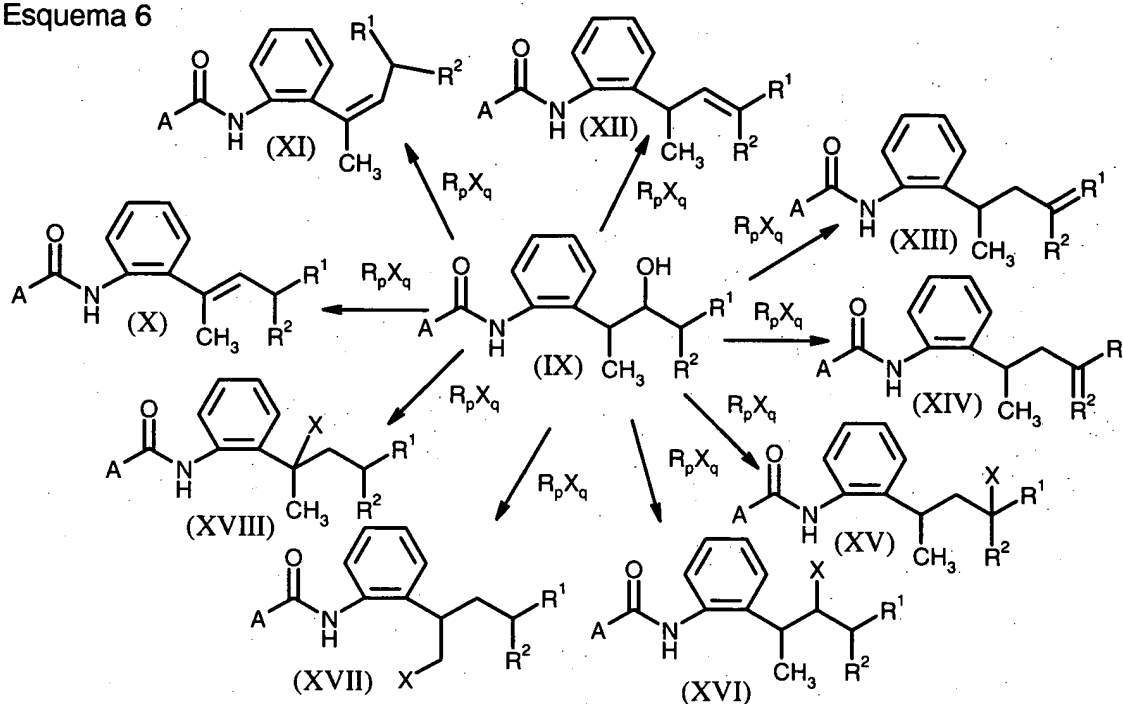
Hal representa um átomo de halogênio;

- 10 compreendendo a reação de acoplamento de um derivado de álcool de aminofenila de fórmula geral (VII) obtido na etapa quatro com um derivado de haleto de acila de fórmula geral (VIII), em um solvente e na presença de uma base em uma relação molar base/composto (VII) de 0,5 a 3;

para fornecer um derivado de hidroxycarboxamida de fórmula geral (IX);

- 15 (F) uma sexta etapa de acordo com o Esquema de reação 6:

Esquema 6



em que:

A, R^1 e R^2 são como definidos acima;

p e q são independentemente escolhidos como sendo 1, 2 ou 3;

R representa um átomo fosforoso, $-P=O$, $-S=O$, um grupo mesila ou um grupo tosilato;

X representa um átomo de halogênio;

compreendendo a reação de um derivado de hidroxicarboxamida de fórmula geral (IX) obtido na etapa cinco com um composto de fórmula R_pX_q em uma temperatura de 0°C a 100°C ;

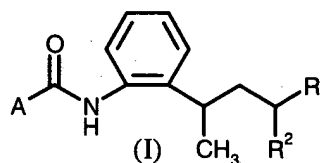
10 para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (X), (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI), (XVII) ou (XVIII), ou uma mistura destas;

(G) uma sétima etapa de acordo com o Esquema de reação 7:

Esquema 7

Mistura de derivados de carboxamida de fórmula (X) a (XVIII)

Redução



15 em que A, R^1 e R^2 são como definidos acima;

compreendendo a redução por H_2 de todos os derivados de carboxamida de

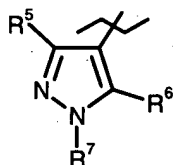
fórmula geral (X) a (XVIII) obtidos na etapa seis, na presença de um catalisador de metal, em um solvente, em uma temperatura de 10°C a 250°C e sob uma pressão de 10^5 a 5×10^6 Pa (1 a 50 Bar);

para fornecer um derivado de carboxamida de fórmula geral (I).

5 2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é escolhido como sendo metila, etila, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, diclorometila, clorometila, clorofluorometila, fluorodiclorometila, difluoroclorometila, pentafluoroetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 1-clorobutila, heptaflúor-n-propila ou heptafluoroisopropila.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é escolhido como sendo metila, etila, flúor, cloro, bromo, trifluorometila, difluorometila, fluorometila, triclorometila, diclorometila, clorometila, clorofluorometila, fluorodiclorometila, difluoroclorometila, pentafluoroetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, 1-clorobutila, heptafluoro-n-propila ou heptafluoroisopropila.

20 4. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que A representa um heterociclo de fórmula geral (A1)



(A1), em que:

25 R^5 representa hidrogênio, ciano, halogênio, nitro, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi, C_1 - C_4 -alquiltio, C_3 - C_6 -cicloalquila, C_1 - C_4 -halogenoalquila, C_1 - C_4 -halogenoalcóxi ou C_1 - C_4 -halogenoalquiltio tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio, aminocarbonila ou aminocarbonil- C_1 - C_4 -alquila;

R^6 representa hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_4 -alquila, C_1 - C_4 -alcóxi ou C_1 - C_4 -alquiltio; e

R^7 representa hidrogênio, C_1 - C_4 -alquila, hidróxi- C_1 - C_4 -alquila, C_2 -

C₆-alquenila, C₃-C₆-cicloalquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalquila, C₁-C₄-halogenoalquiltio-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalcóxi-C₁-C₄-alquila tendo em cada caso 1 a 5 átomos de halogênio, ou fenila.

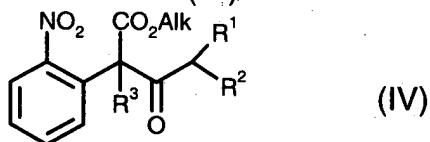
5 5. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que, a etapa A é conduzida em uma temperatura de 0°C a 140°C.

6. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que, a etapa A é conduzida na presença de um
10 agente de transferência de fase.

7. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que, a etapa F é conduzida na presença de um solvente.

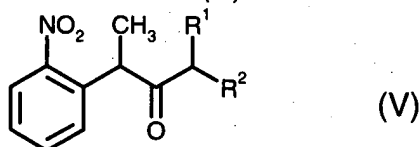
8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações de 1 a
15 7, caracterizado pelo fato de que, a etapa F é conduzida na presença de um ácido.

9. Composto de fórmula (IV)



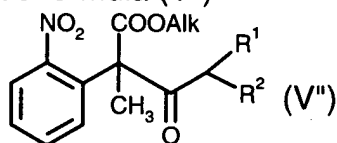
em que: R¹, R², R³ são de acordo com a reivindicação 1; e Alk representa um grupo C₁-C₁₀ alquila.

20 10. Composto de fórmula (V)



em que: R¹ e R² são como definidos na reivindicação 1; e Alk representa um grupo C₁-C₁₀alquila.

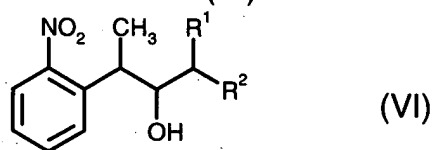
11. Composto de fórmula (V'')



em que: R¹ e R² são de acordo com a reivindicação 1; e Alk representa um

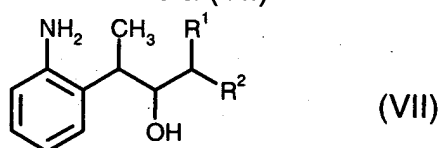
grupo C₁-C₁₀ alquila.

12. Composto de fórmula (VI)



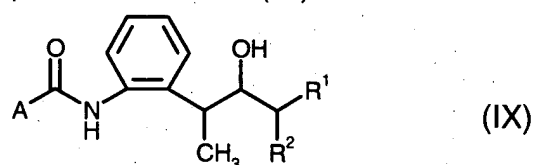
em que R¹ e R² são de acordo com a reivindicação 1.

13. Composto de fórmula (VII)



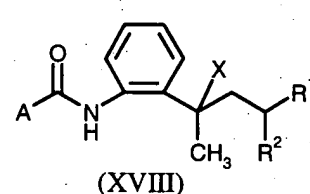
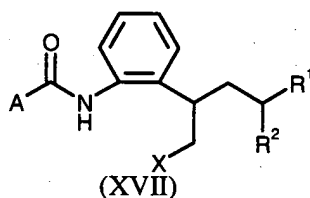
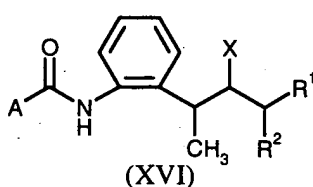
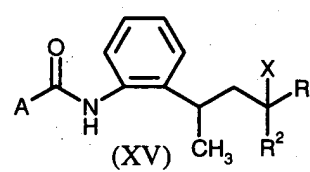
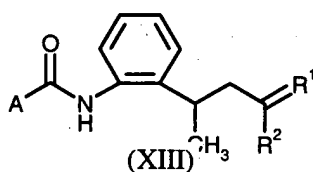
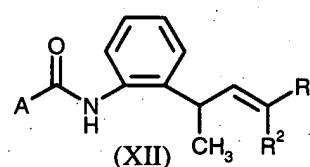
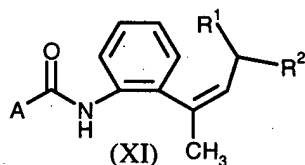
5 em que R¹ e R² são como definidos na reivindicação 1.

14. Composto de fórmula (IX)



em que A, R¹ e R² de acordo com a reivindicação 1.

15. Compostos de fórmulas (XI), (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII) e (XVIII)

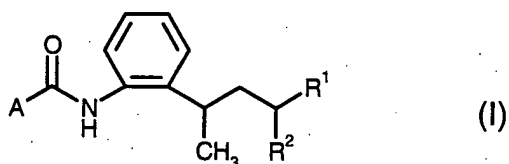


10 em que A, X, R¹ e R² são de acordo com a reivindicação 1.

RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM DERIVADO DE CARBOXAMIDA".

A presente invenção refere-se a um Processo para a preparação de um derivado de carboxamida de fórmula geral (I) ou um sal



Intermediários dos mesmos para preparar este composto.