

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

(21) **PI0612982-0 A2**

(22) Data de Depósito: 07/06/2006
(43) Data da Publicação: 14/12/2010
(RPI 2084)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 231/16

(54) Título: **PROCESSO PARA PRODUZIR CARBOXAMIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 18/06/2005 DE 10 2005 028 293.8

(73) Titular(es): BAYER CROPSCIENCE AG

(72) Inventor(es): ARND NEEFF, SERGIY PAZENOK

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006005435 de 07/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/13287 de 28/12/2006

(57) Resumo: Patente de Invenção: PROCESSO PARA PRODUZIR CARBOXAMIDAS. A presente invenção refere-se a um novo processo para produzir 1,3-dimetil-5-fluor-1H-pirazol-4-carboxamidas conhecidas com eficácia fungicida a partir do fluoreto de ácido correspondente e derivados de anilina na presença de um receptor de ácido.



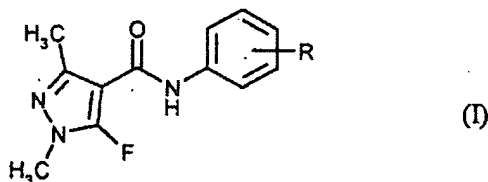
PI0612982-0

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**PROCESSO PARA PRODUZIR CARBOXAMIDAS**".

A presente invenção refere-se a um novo processo para produzir 1,3-dimetil-5-flúor-1H-pirazol-4-carboxamidas conhecidas com eficácia fungicida a partir do fluoreto de ácido correspondente e derivados de anilina na
5 presença de um receptor de ácido.

Já se sabe, que as 1,3-dimetil-5-flúor-1H-pirazol-4-carboxamidas são obtidas através da reação do fluoreto de ácido correspondente com o derivado de anilina desejado (compare a EP-A 0.776.889). De acordo com
10 esse relatório descritivo, aminas terciárias bicíclicas, tais como diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) ou diazabicycloundeceno (DBU) são preferentemente utilizadas como receptor de ácido. A reação com DABCO fornece meramente um rendimento de 80 %. Além disso, o DABCO é inadequado para reações em escala técnica, pois esse reagente é muito o-
15 renoso e não pode ser reciclado.

Foi verificado, agora, que as carboxamidas da fórmula (I)



na qual

R representa C₃-C₁₂-cicloalquila, C₃-C₁₂-cicloalquenila C₆-C₁₂-bicycloalquila, C₂-C₁₂-oxacicloalquila, C₄-C₁₂-oxacicloalquenila, C₃-C₁₂-tiacicloalquila, C₄-C₁₂-tiacicloalquenila, C₂-C₁₂-azacicloalquila, que em cada
20 caso podem ser eventualmente substituídas uma ou mais vezes, igual ou diferente por C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, halogênio e/ou ciano, ou representa fenila eventualmente substituída uma até cinco vezes, igual ou diferente, em que os substituintes são selecionados em cada caso da lista W¹ ou repre-
25 senta C₂-C₂₀-alquila insubstituída ou representa C₁-C₂₀-alquila substituída uma ou mais vezes, igual ou diferente por halogênio, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfonila, C₁-C₆-alquilsulfonila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-halogenoalquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila, C₁-C₆-

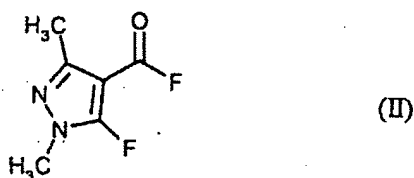
halogenoalquilsulfonila, C₁-C₆-halogenoalcóxi, C₁-C₆-halogenoalquilamino, halogeno-di(C₁-C₆-alquil)amino, -SiR¹R²R³ e/ou C₃-C₆-cicloalquila, em que a fração cicloalquila, por seu lado, pode ser eventualmente substituída uma até quatro vezes, igual ou diferente por halogênio, C₁-C₄-alquila e/ou C₁-C₄-halogenoalquila,

W¹ representa halogênio, ciano, nitro, amino, hidróxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquenilóxi; C₁-C₆-halogenoalquila, C₁-C₆-halogenoalcóxi, C₁-C₆-halogenoalquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila ou C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila em cada caso com 1 até 13 átomos de halogênio iguais ou diferentes; C₂-C₆-halogenoalquenila ou C₂-C₆-halogenoalquenilóxi em cada caso com 1 até 11 átomos de halogênio iguais ou diferentes; C₃-C₆-cicloalquila ou C₃-C₆-cicloalquilóxi;

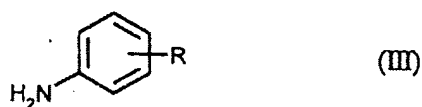
R¹ e R² independentes um do outro, representam hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila ou C₁-C₆-halogenoalquila,

R³ representa hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₂-C₈-alquenila, C₂-C₈-alquinila, C₁-C₆-halogenoalquila, C₂-C₆-halogenoalquenila, C₂-C₆-halogenoalquinila, C₃-C₆-cicloalquila ou representa fenila ou fenilalquila em cada caso eventualmente substituída,

são obtidas de maneira simples, em que o fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico da fórmula (II)



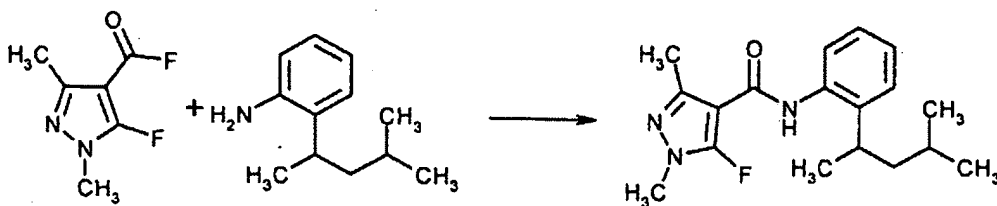
é reagido com derivados de anilina da fórmula (III)



na presença de um receptor de ácido.

Surpreendentemente, as carboxamidas da fórmula (I) podem ser produzidas com as condições de acordo com a invenção, com bons rendimentos em alta pureza e seletividade. Uma outra vantagem do processo de acordo com a invenção, é que a elaboração é realizada de maneira mais simples, pois dispensa-se a utilização de um receptor de ácido. Além disso, o processo torna-se mais econômico. De mais a mais, o tempo de reação pode ser reduzido.

Quando se utilizam, por exemplo, o fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico e 2-(1,3-dimetil-butil)-fenilamina como materiais de partida, então o processo de acordo com a invenção, pode ser mostrado pelo seguinte esquema de fórmula:



O fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico da fórmula (II) utilizado como material de partida na execução do processo de acordo com a invenção, é conhecido (compare a EP-A 0.776.889).

Os derivados de anilina utilizados como materiais de partida na execução do processo de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (III).

R representa preferentemente C₃-C₈-cicloalquila, C₃-C₈-cicloalquenila, C₆-C₁₀-bicicloalquila, C₂-C₇-oxacicloalquila, C₄-C₇-oxacicloalquenila, C₃-C₇-tiacicloalquila, C₄-C₇-tiacicloalquenila, C₂-C₇-azacicloalquila, que em cada caso podem ser eventualmente substituídas uma até quatro vezes, igual ou diferente por C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alcóxi, flúor, cloro, bromo e/ou ciano, ou representa fenila substituída uma até três vezes, igual ou diferente, sendo que os substituintes são selecionados da lista W¹, ou representa C₂-C₁₂-alquila insubstituída (tal como etila e propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila e dodecila em

cadeia linear ou ramificada) ou representa C₁-C₁₂-alquila substituída uma ou mais vezes, igual ou diferente por flúor, cloro, bromo, iodo, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₄-alquilsulfinila, C₁-C₄-alquilsulfonila, C₁-C₄-alcóxi, C₁-C₄-alquilamino, di(C₁-C₄-alquil)amino, C₁-C₄-halogenoalquiltio, C₁-C₄-halogenoalquilsulfinila, C₁-C₄-halogenoalquilsulfonila, C₁-C₄-halogenoalcóxi, C₁-C₄-halogenoalquilamino, halogeno-di(C₁-C₄-alquil)amino em cada caso com 1 até 9 átomos de flúor, cloro e/ou bromo, -SiR¹R²R³, ciclopropila, diclorociclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila (tal como metila, etila e propila, butila, pentila, hexila, heptila, octila, nonila, decila, undecila e dodecila em cadeia linear ou ramificada).

R representa de modo particularmente preferido ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, biciclo[2,2,1]heptila ou representa fenila monossubstituída na posição 4, representa fenila dissubstituída, igual ou diferente na posição 3,4-, 2,3-, 2,4- ou 3,5 ou representa fenila trissubstituída, igual ou diferente na posição 2,4,6, sendo que os substituintes são selecionados em cada caso da lista W¹, ou representa C₃-C₁₀-alquila insubstituída (tal como propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetiletila, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, n-hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1-etil-3-metilpropila, n-heptila, 1-metil-hexila, 1-etilpentila, 2-etilpentila, 1-propilbutila, octila, 1-metil-heptila, 2-metil-heptila, 1-etil-hexila, 2-etil-hexila, 1-propilpentila, 2-propilpentila, nonila, 1-metiloctila, 2-metiloctila, 1-etil-heptila, 2-etil-heptila, 1-propil-hexila, 2-propil-hexila, decila, 1-metilnonila, 2-metilnonila, 1-etiloctila, 2-etiloctila, 1-propil-heptila e 2-propil-heptila) ou representa C₁-C₁₀-alquila substituída uma ou mais vezes, igual ou diferente por flúor, cloro, metiltio, etiltio, n- ou iso-propiltio, n-, iso-, sec-, terc-butiltio, pentiltio, hexiltio, metilsulfonila, etilsulfonila, n- ou iso-propilsulfonila, n-, iso-, sec-, terc-butilsulfonila, metóxi, etóxi, n- ou iso-propóxi, n-, iso-, sec-, terc-butóxi, metilamino, etilamino, n- ou iso-propilamino, n-, iso-, sec-, terc-butilamino,

dimetilamino, diisopropilamino, trifluormetiltio, trifluormetóxi, $-\text{SiR}^1\text{R}^2\text{R}^3$, ciclopropila, diclorociclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclohexila (tal como metila, etila, propila, 1-metiletila, butila, 1-metilpropila, 2-metilpropila, 1,1-dimetiletila, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 1,2-dimetilpropila, 1,1-dimetilpropila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, n-hexila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 1,1-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1-etil-3-metilpropila, n-heptila, 1-metil-hexila, 1-etilpentila, 2-etilpentila, 1-propilbutila, octila, 1-metil-heptila, 2-metil-heptila, 1-etil-hexila, 2-etil-hexila, 1-propilpentila, 2-propilpentila, nonila, 1-metiloctila, 2-metiloctila, 1-etil-heptila, 2-etil-heptila, 1-propil-hexila, 2-propil-hexila, decila, 1-metilnonila, 2-metilnonila, 1-etiloctila, 2-etiloctila, 1-propil-heptila e 2-propil-heptila).

W^1 representa preferentemente flúor, cloro, bromo, metila, etila, n- ou i-propila, n-, i-, s- ou t-butila, metóxi, etóxi, n- ou i-propóxi, trifluormetila, trifluoretila, difluormetóxi, trifluormetóxi, difluorclorometóxi, trifluoretóxi.

W^1 representa de modo particularmente preferido flúor, cloro ou bromo.

R^1 e R^2 representam, independentes um do outro, preferentemente C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_3 -alcoxi- C_1 - C_3 -alquila ou C_1 - C_3 -alquiltio- C_1 - C_3 -alquila.

R^1 e R^2 representam, independentes um do outro, de modo particularmente preferido metila, etila, metóxi, etóxi, metoximetila, etoximetila, metoxietila, etoximetila, metiltiometa, etiltiometa, metiltioetila ou etiltioetila.

R^1 e R^2 representam, independentes um do outro, de modo muito particularmente preferido metila, metóxi, metoximetila ou metiltiometa.

R^1 e R^2 representam de modo especialmente preferido em cada caso, metila.

R^3 representa preferentemente C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_3 -alcoxi- C_1 - C_3 -alquila, C_1 - C_3 -alquiltio- C_1 - C_3 -alquila, C_3 - C_6 -cicloalquila, fenila ou benzila.

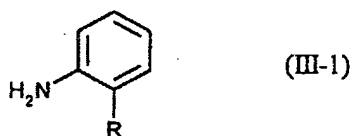
R^3 representa de modo particularmente preferido metila, etila, n-

ou iso-propila, n-, sec-, iso- ou terc-butila, metóxi, etóxi, n- ou iso-propóxi, n-, sec-, iso- ou terc-butóxi, metoximetila, etoximetila, metoxietila, etoxietila, metiltiometila, etiltiometila, metiltioetila, etiltioetila, ciclopropila, fenila ou benzila.

5 R^3 representa de modo muito particularmente preferido metila, etila, n- ou iso-propila, iso- ou terc-butila, metóxi, iso-propóxi, iso- ou terc-butóxi.

R^3 representa de modo especialmente preferido metila.

Os derivados de anilina da fórmula (III-1)



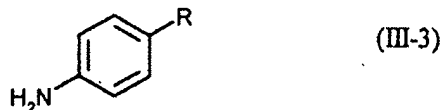
10 na qual R tem os significados mencionados acima, são preferentemente utilizados no processo de acordo com a invenção.

Além disso, os derivados de anilina da fórmula (III-2)



15 na qual R tem os significados mencionados acima, são preferentemente utilizados no processo de acordo com a invenção.

Além disso, os derivados de anilina da fórmula (III-3)



na qual R tem os significados mencionados acima, são preferentemente utilizados no processo de acordo com a invenção.

20 De modo particularmente preferido, utilizam-se os derivados de anilina da fórmula (III-1).

Derivados de anilina da fórmula (III) ou (III-1), (III-2) e (III-3) são conhecidos ou podem ser produzidos de maneira conhecida (compare a EP-

A 0.776.889, WO 03/010149).

O processo de acordo com a invenção, pode ser efetuado na presença de um diluente. Diluentes úteis para esse fim, incluem todos os solventes orgânicos inertes, preferentemente hidrocarbonetos alifáticos, ali-
5 cíclicos ou aromáticos, tais como, por exemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benzeno, tolueno, xileno ou decalina; hidrocarbonetos halogenados, tais como, por exemplo, clorobenzeno, diclorobenzeno, diclorometano, clorofórmio, tetraclorometano, dicloroetano ou tricloroetano; éteres, tais como, éter dietílico, éter diisopropílico, éter me-
10 til-t-butílico, éter metil-t-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano ou anisol; cetonas, tais como acetona, butanona, metil-isobutilcetona ou ciclohexanona; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, n- ou i-butironitrila ou benzonitrila; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona ou triamida de
15 ácido hexametilfosfórico, de modo particularmente preferido, clorobenzeno ou tolueno.

As temperaturas de reação na execução do processo de acordo com a invenção, podem variar em um limite maior. Em geral, trabalha-se à temperaturas de 120°C até 150°C, preferentemente a temperaturas de
20 130°C até 140°C.

Na execução do processo de acordo com a invenção, utilizam-se por mol do fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico da fórmula (II), em geral, entre 0,8 e 1,5 mol, preferentemente quantidades e-
quimolares, de derivados de anilina da fórmula (III).

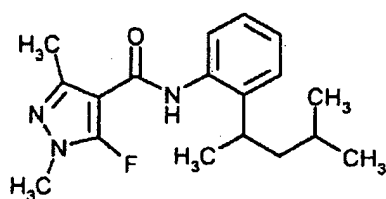
25 Dependendo da reatividade dos produtos de partida, o tempo de reação pode perfazer até 10 horas, sendo que a interrupção da reação já pode ser efetuada mais cedo com a inteira conversão. São preferidos tempos de reação de 5 horas.

Todos os processos de acordo com a invenção, são geralmente
30 efetuados a pressão normal. No entanto, também é possível, trabalhar com pressão elevada ou reduzida – em geral, entre 0,01kpa e 1kpa (0,1 bar e 10 bar) -.

As carboxamidas da fórmula (I) produzíveis pelo processo de acordo com a invenção, são valiosos fungicidas (compare, por exemplo, a WO 03/010149).

- 5 A preparação de acordo com a invenção, de carboxamidas da fórmula (I) é descrita nos exemplos abaixo, os quais ilustram ulteriormente a descrição acima. No entanto, os exemplos não devem ser interpretados de maneira restritiva.

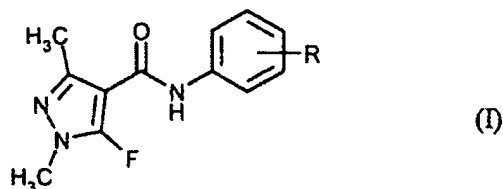
Exemplos de preparação



- 10 Sob gás protetor (argônio), uma solução de 2-(1,3-dimetil-butil)-fenilamina 18,05 g (100 mmols) é previamente introduzida em 40 ml de clorobenzeno. São acrescentados 16,17 g (100 mmols) de fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico e agitados por 5 horas a 130°C. Para a elaboração, deixa-se resfriar, acrescentam-se 100 ml de água e extrai-se três vezes com 100 ml cada de éster etílico de ácido acético. As fases
- 15 orgânicas combinadas são lavadas uma vez com 100 ml de água, secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas a baixa pressão. A suspensão obtida é agitada com 100 ml por 2 horas à temperatura ambiente. São obtidos 28,2 g (89 % da teoria) de N-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxamida na forma de cristais (ponto de fusão 104-106°C).

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir carboxamidas da fórmula (I)



R representa C₃-C₁₂-cicloalquila, C₃-C₁₂-cicloalquenila C₆-C₁₂-bicicloalquila, C₂-C₁₂-oxacicloalquila, C₄-C₁₂-oxacicloalquenila, C₃-C₁₂-tiacicloalquila, C₄-C₁₂-tiacicloalquenila, C₂-C₁₂-azacicloalquila, que em cada caso podem ser eventualmente substituídas uma ou mais vezes, igual ou diferente por C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, halogênio e/ou ciano, ou representa fenila eventualmente substituída uma até cinco vezes, igual ou diferente, em que os substituintes são selecionados em cada caso da lista W¹ ou representa C₂-C₂₀-alquila insubstituída ou representa C₁-C₂₀-alquila substituída uma ou mais vezes, igual ou diferente por halogênio, C₁-C₆-alquiltio, C₁-C₆-alquilsulfonila, C₁-C₆-alquilsulfonila, C₁-C₆-alcóxi, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-halogenoalquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila, C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila, C₁-C₆-halogenoalcóxi, C₁-C₆-halogenoalquilamino, halogeno-di(C₁-C₆-alquil)amino, -SiR¹R²R³ e/ou C₃-C₆-cicloalquila, em que a fração cicloalquila, por seu lado, pode ser eventualmente substituída uma até quatro vezes, igual ou diferente por halogênio, C₁-C₄-alquila e/ou C₁-C₄-halogenoalquila,

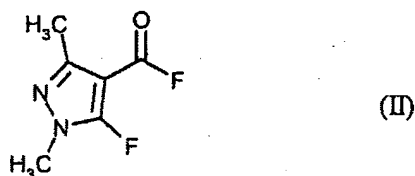
W¹ representa halogênio, ciano, nitro, amino, hidróxi, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₈-alquiltio, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₁-C₈-alquilsulfonila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquenilóxi; C₁-C₆-halogenoalquila, C₁-C₆-halogenoalcóxi, C₁-C₆-halogenoalquiltio, C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila ou C₁-C₆-halogenoalquilsulfonila em cada caso com 1 até 13 átomos de halogênio iguais ou diferentes; C₂-C₆-halogenoalquenila ou C₂-C₆-halogenoalquenilóxi em cada caso com 1 até 11 átomos de halogênio iguais ou diferentes; C₃-C₆-cicloalquila ou C₃-C₆-cicloalquilóxi;

R¹ e R² independentes um do outro, representam hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-

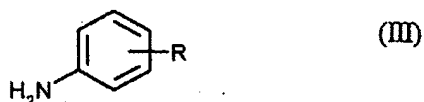
alquila ou C₁-C₆-halogenoalquila,

- R³ representa hidrogênio, C₁-C₈-alquila, C₁-C₈-alcóxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquila, C₂-C₈-alquenila, C₂-C₈-alquinila, C₁-C₆-halogenoalquila, C₂-C₆-halogenoalquenila, C₂-C₆-halogenoalquinila, C₃-C₆-cicloalquila ou representa fenila ou fenilalquila em cada caso eventualmente substituída,

caracterizado pelo fato de que o fluoreto de ácido 5-flúor-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico da fórmula (II)



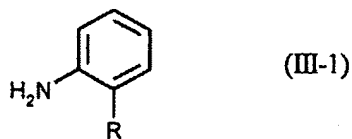
é reagido com derivados de anilina da fórmula (III)



- 10 na qual R tem os significados mencionados acima,
na presença de um receptor de ácido.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que se trabalha a temperaturas de 120°C até 150°C.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado
15 pelo fato de que se utilizam os derivados de anilina da fórmula (III-1)



na qual R tem os significados mencionados na reivindicação 1.

4. Processo de acordo com a reivindicação 1, 2 ou 3, caracterizado pelo fato de se utilizar a 2-(1,3-dimetil-butil)-fenilamina como derivado de anilina da fórmula (III).

RESUMO

Patente de Invenção: "**PROCESSO PARA PRODUZIR CARBOXAMIDAS**".

A presente invenção refere-se a um novo processo para produzir 1,3-dimetil-5-flúor-1H-pirazol-4-carboxamidas conhecidas com eficácia fungicida a partir do fluoreto de ácido correspondente e derivados de anilina na
5 presença de um receptor de ácido.