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

(21) **PI0614847-6 A2**

BRPI0614847A2

(22) Data de Depósito: 18/08/2006
(43) Data da Publicação: 19/04/2011
(RPI 2102)

(51) Int.Cl.:
C07D 417/12
C07D 275/02

(54) Título: **PROCESSO QUÍMICO**

(30) Prioridade Unionista: 19/08/2005 GB 05 17050.1

(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

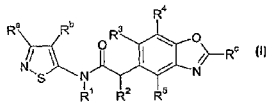
(72) Inventor(es): Roger Graham Hall, Saleem Farooq

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

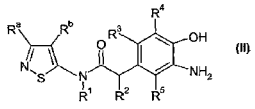
(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003101 de 18/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020460de 22/02/2007

(57) Resumo: PROCESSO QUÍMICO. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I). Onde R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são grupos orgânicos definidos, o processo compreendendo reagir um composto de fórmula (II). Com um composto de fórmula (III). R^cCHO (III), e um agente de oxidação.



(I)



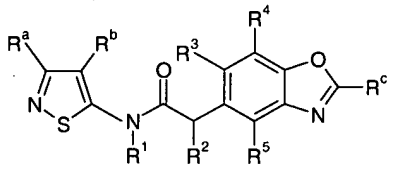
(II)

PI0614847-6

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO QUÍMICO".**

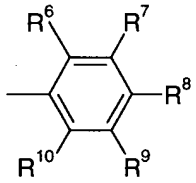
A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para preparar derivados de azol úteis como compostos inseticidas, acaricidas, molusquicida e nematicida.

Derivados de azol com propriedades inseticidas úteis estão descritos em WO00/06566, WO00/63207, WO01/55144 e WO03/011861. As requerentes descobriram um método de preparar os compostos em rendimento melhorado. É portanto fornecido um processo para a preparação de compostos da fórmula (I)



(I)

em que R^a é C_{1-3} alquila; R^b é halogênio; R^c é C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi, ou é um grupo

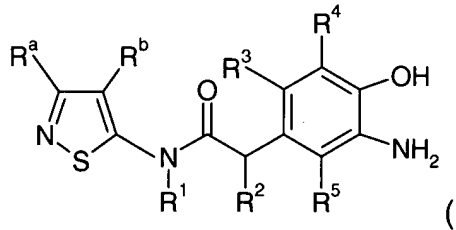


R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila, (C_{1-6}) alcoximetila ou propargila; R^2 é hidrogênio, metila ou flúor; R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou C_{1-2} haloalquila; R^6 e R^{10} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, amino, C_{1-3} alquilamino ou di(C_{1-3})alquilamino; R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquinilóxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} haloalquenilóxi, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12}, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19}, $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^{11}, R^{12} e R^{14} são, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila ou arila opcionalmente substituída; R^{13} e R^{17} são, independentemente,

hidrogênio ou C_{1-2} alquila; R^{15} e R^{16} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{15} e R^{16} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituída de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; R^{18} e R^{19} são, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou $NR^{23}R^{24}$; R^{20}, R^{21} e R^{22} são, independentemente, C_{1-4} alquila ou arila;

R^{23} e R^{24} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{23} e R^{24} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2, o processo compreendendo reagir uma fórmula do composto II



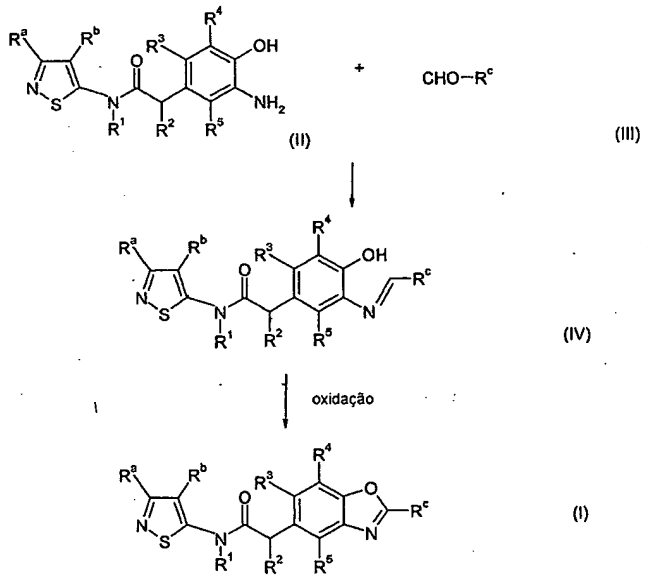
(II)

onde R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são como definidos em relação à fórmula (I) com um composto de fórmula III

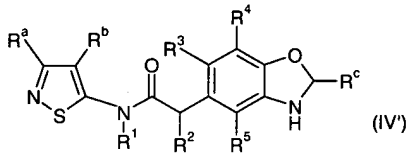
$$R^cCHO \qquad (III)$$

onde R^c é como definido em relação à fórmula (I) e um agente de oxidação.

A reação prossegue por meio de compostos da fórmula (IV) como mostrado abaixo.



O composto intermediário da fórmula (IV) pode, dependendo das condições de reação exatas e do valor de R^c, ser formado como uma base Schiff como mostrado, ou na forma de uma amida cíclica de fórmula (IV')



Em uma modalidade preferida da invenção as reações são realizadas em etapas a fim de que o intermediário da fórmula (IV) ou (IV') seja formado primeiro e o intermediário seja em seguida convertido em um composto de fórmula I por tratamento com o agente de oxidação.

O intermediário da fórmula (IV) ou (IV') pode ser isolado ou o processo pode ser realizado sem isolamento do intermediário.

Certos compostos da fórmula (IV) e (IV') são novos e como tal formam um outro aspecto da invenção.

Os agentes de oxidação adequados para o emprego na reação incluem luz UV; ar; oxigênio, bromo; acetatos tais como tetraacetato de chumbo, iodosobenzenodiacetato e triacetato de manganês; percloratos tais como perclorato de sódio e perclorato de radical de cátion de tiantreno; manganatos tais como manganato de bário; peróxidos tais como peróxido de níquel; óxidos tais como dióxido de manganês; dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona e N-bromossucinimida.

Os agentes de oxidação preferidos são ar, oxigênio, bromo, acetatos tais como tetraacetato de chumbo, percloratos tais como perclorato de sódio e N-bromossucinimida.

A reação de oxidação é adequadamente realizada em uma temperatura de 0 a 100 °C, preferivelmente de 10 a 50 °C, mais preferivelmente de 15 a 30 °C.

A reação de oxidação é preferivelmente realizada em um solvente. Os solventes preferidos são ácidos, preferivelmente ácidos carboxílicos por exemplo ácido acético ou alcanos halogenados tal como tetracloreto de carbono.

A reação de oxidação pode opcionalmente ser realizada na presença de iniciadores de radical. Os iniciadores de radical livre adequados são bem-conhecidos pela pessoa versada na técnica e incluem por exemplo peróxidos de aroíla tais como peróxido de dibenzoíla, e compostos azo tal como azobisisobutironitrila, que é particularmente preferido.

A adição do aldeído a um composto de fórmula II pode adequadamente ser realizada a 20 – 150 °C. A reação é adequadamente realizada em qualquer solvente adequado tal como tolueno, xileno etc.

Cada porção alquila é uma cadeia reta ou ramificada e é, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila, *n*-hexila, isopropila, *n*-butila, *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila ou *neo*-pentila.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Grupos haloalquila são grupos alquila que são substituídos com um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes e são, por exemplo, CF_3, CF_2Cl, CF_3CH_2 ou CHF_2CH_2.

Porções alquenila e alquinila podem ser na forma de cadeias retas ou ramificadas. As porções alquenila, onde apropriadas, podem ser da configuração (E) ou (Z). Exemplos são vinila, alila, etinila e propargila.

Porções haloalquenila são porções alquila que são substituídas com um ou mais átomos de halogênio iguais ou diferentes, um exemplo sendo $CH_2CH{=}CCl_2$.

Arila inclui naftila, antracila, fluorenila e indenila, porém é preferivelmente fenila.

O termo heteroarila refere-se a um anel aromático contendo até 10 átomos incluindo um ou mais heteroátomos (preferivelmente um ou dois heteroátomos) selecionados de O, S e N. Exemplos de tais anéis incluem piridina, pirimidina, furano, quinolina, quinazolina, pirazol, tiofeno, tiazol, oxazol e isoxazol.

Os termos heterociclo e heterociclila referem-se a um anel não aromático contendo até 10 átomos incluindo um ou mais (preferivelmente um ou dois) heteroátomos selecionados de O, S e N. Exemplos de tais anéis incluem 1,3-dioxolano, tetraidrofurano e morfolina.

Cicloalquila inclui ciclopropila, ciclopentila e cicloexila.

Quando presente, os substituintes opcionais sobre arila, heteroarila ou heterociclila são selecionados, independentemente, de hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, C_{1-2} alquiltio, SO_2CH_3, $SO_2CH_2CH_3$, OSO_2CH_3 e SCN.

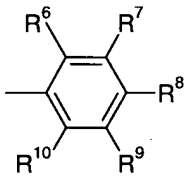
Deve ser entendido que os substituintes de dialquilamino incluem aqueles onde os grupos dialquila juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico de cinco, seis ou sete membros o qual contém um ou dois outros heteroátomos selecionados de O, N ou S e que é opcionalmente substituído por um ou dois independentemente selecionados grupos (C_{1-6})alquila. Quando anéis heterocíclicos são formados juntando-se dois grupos sobre um átomo de N, os anéis resultantes são adequadamente pirrolidina, piperidina, tiomorfolina e morfolina cada um dos quais pode ser substituído por um ou dois independentemente selecionados grupos (C_{1-6}) alquila.

Os grupos preferidos para R^a, R^b, R^c, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 em qualquer combinação destes são mencionados abaixo.

Preferivelmente R^a é metila ou etila.

É preferido que R^b seja bromo ou cloro, especialmente cloro.

O grupo R^c é preferivelmente um grupo



ou é C_{1-6} alquila ou é C_{1-6} haloalquila.

Mais preferivelmente R^c é C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila, mais especialmente C_{1-3} haloalquila.

Preferivelmente R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila ou (C_{1-6}) alcoximetila.

É mais preferido que R^1 seja hidrogênio, etila, CH_2OCH_3 ou $CH_2OC_2H_5$.

Ainda mais preferivelmente R^1 é hidrogênio, etila ou $CH_2OC_2H_5$.

É ainda mais preferido que R^1 seja hidrogênio ou $CH_2OC_2H_5$, especialmente hidrogênio.

Preferivelmente R^2 é hidrogênio ou flúor.

Em um aspecto da invenção, é preferido que R^2 seja flúor.

Preferivelmente R^3, R^4 e R^5 são cada qual, independentemente, hidrogênio ou halogênio.

É preferido que R^3 seja hidrogênio ou flúor.

Mais preferivelmente R^3 é hidrogênio.

É preferido que R^4 seja hidrogênio ou flúor.

Mais preferivelmente R^4 é hidrogênio.

É preferido que R^5 seja hidrogênio ou flúor.

Mais preferivelmente R^5 é hidrogênio.

É preferido que R^7, R^8 e R^9 sejam cada qual, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquiniloxi, nitro, ciano, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfonila ou C_{2-6} haloalqueniloxi.

É preferido que R^7 seja hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, nitro ou ciano.

Mais preferivelmente R^7 é hidrogênio, cloro, flúor, metila, $OC_2H_4OCH_3$, nitro ou ciano.

É ainda mais preferido que R^7 seja hidrogênio ou cloro.

É ainda mais preferido que R^7 seja hidrogênio.

É preferido que R^8 seja hidrogênio, halogênio, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquiniloxi, ciano, C_{1-6} alquilsulfonila ou C_{2-6} haloalquenilóxi.

Mais preferivelmente R^8 é hidrogênio, cloro, flúor, bromo, CF_3, etóxi, $OC_2H_4OCH_3$, $OCH_2C{\equiv}CH$, ciano, SO_2CH_3 ou $OCH_2CH{=}CCl_2$.

É ainda mais preferido que R^8 seja hidrogênio, cloro, CN, CF_3 ou SO_2CH_3.

Ainda mais preferivelmente R^8 é hidrogênio.

É preferido que R^9 seja hidrogênio, halogênio ou C_{1-6} alquiltio.

Mais preferivelmente R^9 é hidrogênio, cloro, flúor, iodo ou SCH_3.

É ainda mais preferido que R^9 seja hidrogênio, cloro ou flúor.

Ainda mais preferivelmente R^9 é hidrogênio.

É preferido que R^6 e R^{10} sejam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio ou C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila; contanto que pelo menos um de R^6 e R^{10} não seja hidrogênio.

Em um aspecto da invenção, é preferido que R^6 e R^{10} sejam, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi ou C_{1-2} alquiltio, contanto que pelo menos um de R^6 e R^{10} não seja hidrogênio.

É mais preferido que R^6 seja hidrogênio, metila, cloro, flúor ou bromo e R^{10} seja hidrogênio, metila, cloro, flúor, OCH_3, SCH_3, CF_3 ou nitro, contanto que pelo menos um de R^6 e R^{10} não seja hidrogênio.

É ainda mais preferido que R^6 seja hidrogênio, cloro, flúor ou bromo e R^{10} seja hidrogênio, cloro, flúor, OCH_3, SCH_3, CF_3 ou nitro, contanto que pelo menos um de R^6 e R^{10} não seja hidrogênio.

Ainda mais preferivelmente R^6 é hidrogênio, cloro, flúor ou bromo e R^{10} é cloro, flúor ou bromo.

É mais preferido que quando R^6 for hidrogênio, R^{10} seja flúor, cloro ou bromo e que quando R^6 for cloro ou flúor, R^{10} seja flúor.

A invenção é ilustrada pelos seguintes Exemplos:

EXEMPLO 1

ESTE EXEMPLO ILUSTRA A PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-ETILISOTIAZOL-5-IL)-2-[2-(2,6-DICLOROFENIL)BENZOXAZOL-5-IL] PROPIONAMIDA.

ETAPA A)

N-(4-cloro-3-etilisotiazol-5-il)-2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionamida preparado como descrito em WO 03/011861 (20,0 gm, 0,06 mol) foi dissolvido em tolueno (520 ml) e 2,6-diclorobenzaldeído (12,0 gm, 0,068 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi refluxada durante 12 horas. A reação foi deixada resfriar, e o solvente evaporado sob pressão reduzida, deixando o intermediário como cristais amarelos claros (32,4 gm).

ETAPA B)

O intermediário da etapa a) foi suspenso em ácido acético (400 ml) ao qual foi adicionado tetraacetato de chumbo (33,6 gm, 0,076 mol) em porções. Durante a adição do oxidante, resfriamento externo com um banho gelado foi empregado para manter a exotermia por volta da temperatura ambiente. Após agitar em temperatura ambiente durante 3 horas, a mistura de reação foi derramada em água gelada agitada (1,6 L) e em seguida extraída três vezes com acetato de etila. A fase orgânica foi em seguida lavada quatro vezes com água, duas vezes com uma solução de cloreto de sódio saturada, e finalmente secada sobre sulfato de sódio. Após a filtragem, e remoção do solvente sob pressão reduzida, o produto resultante foi recristalizado de éter para fornecer N-(4-cloro-3-etilisotiazol-5-il)-2-[2-(2,6-diclorofenil)benoxazol-5-il] propionamida 8,5 gm. O solvente foi removido do filtrado, e o resíduo foi purificado por cromatografia em sílica-gel, empregando-se uma mistura de acetato de etila:hexano 1:2. Mais 9,1 gm de produto foram obtidos, fornecendo um rendimento total de 17,6 gm de N-(4-cloro-3-etilisotiazol-5-il)-2-[2-(2,6-diclorofenil)benzoxazol-5-il] propionamida com ponto de fusão 180 – 183°C.

EXEMPLO 2

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-ETIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUO-

ROPROPIL)-5-BENZOXAZOLACETAMIDA

ETAPA A)

N-(4-cloro-3-etilisotiazol-5-il)-2-(3-amino-4-hidroxifenil)acetamida preparado como descrito em WO03/011861 (3,1 gm, 10,0 mmols) foi dissolvido em tolueno (100 ml) e hidrato de heptafluorobutiraldeído (2,6 gm, 11,2 mmols) foi adicionado seguido por ácido para-toluenossulfúnico (0,19 gm, 1 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi ajustada com um aparato Dean-Stark e refluxada durante 12 horas permitindo a água ser separada. A reação foi deixada resfriar, uma pequena quantidade de um material viscoso removida por filtragem, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia empregando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (3:1,8). Após a cromatografia o produto foi também purificado agitando-se em hexano quente (20 ml) adicionando-se acetato de etila (10 ml), resfriando para -20 °C e isolando o produto por filtragem para fornecer cristais brancos com ponto de fusão 122 – 124 °C.

ETAPA B)

O produto da etapa a) (0,393 gm, 0,8 mmol) foi suspenso em tetracloreto de carbono (20 ml) e N-iodossucinimida (0,36 gm, 1,6 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar e agitada com solução de sodiossulfeto a 10% (20 ml) para destruir qualquer iodo formado. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com solução salina diluída e em seguida secada sobre sulfato de sódio. Após a remoção do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia empregando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (3:1) para fornecer o produto como cristais brancos. 1H rmn: δ 1,3 (3H, t), 2,75 (2H, q), 4,0 (2H, s), 7,55 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,2 (1H, br.s).

EXEMPLO 2A

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-ETIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUOROPROPIL)-5-BENZOXAZOLACETAMIDA

O produto do Exemplo 2, etapa a) (0,393 gm, 0,8 mmol) foi suspenso em acetonitrila (10 ml) e (diacetoxiiodo)benzeno (0,283 gm, 0,88

mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer um produto idêntico àquele obtido no Exemplo 2, etapa b).

EXEMPLO 2B

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-ETIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUOROPROPIL)-5-BENZOXAZOLACETAMIDA

O produto do Exemplo 2, etapa a) (0,393 gm, 0,8 mmol) foi suspenso em ácido acético (5 ml) e tetraacetato de chumbo (0,391 gm, 0,88 mmol) foi adicionado em cinco porções. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi em seguida derramada em gelo/água e extraída em uma fase orgânica lavando-se duas vezes com acetato de etila (2x 15 ml). A camada orgânica combinada foi secada, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer um produto idêntico àquele obtido no Exemplo 2, etapa b).

EXEMPLO 3

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-METIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUOROPROPIL)-∝-METIL-5-BENZOXAZOLACETAMIDA

ETAPA A)

N-(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)-2-(3-amino-4-hidroxifenil) propionamida preparado como descrito em WO01/055139 (6,2 gm, 20,0 mmols) foi dissolvido em tolueno (200 ml) e hidrato de heptafluorobutiraldeído (5,2 gm, 24 mmols) foi adicionado seguido por ácido para-toluenossulfúnico (0,3 gm, 1,7 mmol) em temperatura ambiente. A mistura resultante foi ajustada com um aparato Dean-Stark e refluxada durante 12 horas permitindo a água ser separada. A reação foi deixada resfriar, uma pequena quantidade de um material viscoso removido por filtragem e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia empregando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (1:1). O produto foi obtido como cristais brancos com ponto de fusão de 140 °C.

ETAPA B)

O produto da etapa a) (0,492 gm, 1,0 mmol) foi suspenso em

tetracloreto de carbono (25 ml) e N-iodossuccinimida (0,45 gm, 2,0 mmols) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura de reação foi deixada resfriar e agitada com solução de sodiossulfeto a 10% (20 ml) para destruir qualquer iodo formado. A camada orgânica foi separada, lavada duas vezes com solução de salina diluída e em seguida secada sobre sulfato de sódio. Após a remoção do solvente o resíduo foi purificado por cromatografia empregando-se uma mistura de hexano:acetato de etila (3:1) para fornecer o produto como cristais brancos. 1H RMN: δ 1,7 (3H, d), 2,4 (3H, s), 4,0 (1H, q), 7,55 (1H, d), 7,7 (1H, d), 7,9 (1H, s), 8,0 (1H, br.s).

EXEMPLO 3A

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-METIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUOROPROPIL)-∝-METIL-5-BENZOXAZOLACETAMIDA

O produto do Exemplo 3, etapa a) (0,492 gm, 1,0 mmol) foi suspenso em acetonitrila (10 ml) e (diacetoxiiodo)benzeno (0,354 gm, 1,1 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer um produto idêntico àquele obtido no Exemplo 3, etapa b).

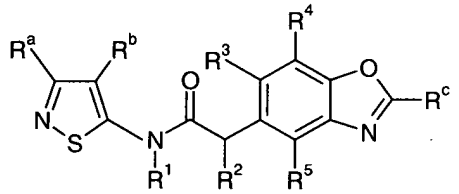
EXEMPLO 3B

PREPARAÇÃO DE N-(4-CLORO-3-METIL-5-ISOTIAZOLIL)-2-(HEPTAFLUOROPROPIL)- ∝-METIL-5-BENZOXAZOLACETAMIDA.

O produto do Exemplo 3, etapa a) (0,492 gm, 1,0 mmol) foi suspenso em ácido acético (6 ml) e tetraacetato de chumbo (0,488 gm, 1,1 mmol) foi adicionado em cinco porções. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi em seguida derramada sobre gelo/água e extraída em uma fase orgânica lavando-se duas vezes com acetato de etila (2x 15 ml). A camada orgânica combinada foi secada, o solvente removido sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia para fornecer um produto idêntico àquele obtido no Exemplo 3, etapa b).

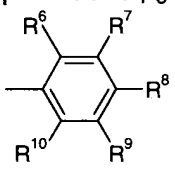
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I)



(I)

em que R^a é C_{1-3} alquila; R^b é halogênio; R^c é C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi, ou é um grupo

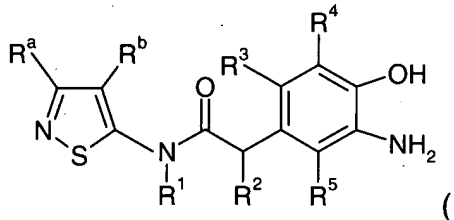


R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila, (C_{1-6})alcoximetila ou propargila; R^2 é hidrogênio, metila ou flúor; R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou C_{1-2} haloalquila; R^6 e R^{10} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, amino, C_{1-3} alquilamino ou di(C_{1-3})alquilamino; R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquiniloxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} haloalqueniloxi, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12}, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19}, $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^{11}, R^{12} e R^{14} são, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila ou arila opcionalmente substituída; R^{13} e R^{17} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-2} alquila; R^{15} e R^{16} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{15} e R^{16} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; R^{18} e R^{19} são, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila opcionalmente

substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou $NR^{23}R^{24}$; R^{20}, R^{21} e R^{22} são, independentemente, C_{1-4} alquila ou arila;

R^{23} e R^{24} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{23} e R^{24} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2 o processo compreendendo reagir a fórmula do composto II



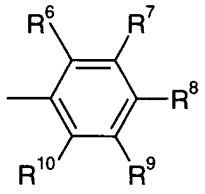
(II)

onde R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4 e R^5 são como definidos em relação à fórmula (I) com um composto de fórmula III

R^cCHO (III)

onde R^c é como definido em relação à fórmula (I) e um agente de oxidação.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1 onde R^c é um grupo



em que R^6 e R^{10} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-2}alquiltio, amino, C_{1-3} alquilamino ou di(C_{1-3})alquilamino, contanto que pelo menos um de R^6 e R^{10} não seja hidrogênio; e R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12}, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19}, $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

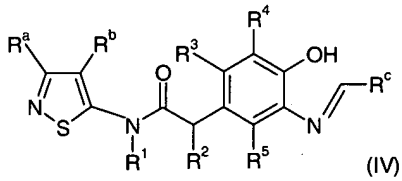
3. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde R^c é C_{1-6} alquila ou C_{1-6} haloalquila.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, onde R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila ou (C_{1-6}) alcoximetila.

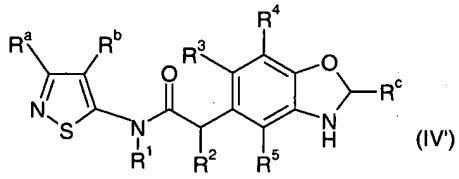
5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes onde R^2 é hidrogênio ou flúor.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes onde R^3, R^4 e R^5 são cada qual, independentemente, hidrogênio ou halogênio.

7. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, cujo processo compreende reagir um composto de fórmula II, como definido na reivindicação 1, com um composto de fórmula III, como definido na reivindicação 1 para produzir um composto de fórmula (IV) ou da fórmula (IV')

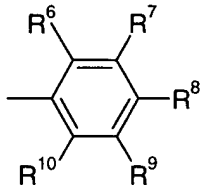


(IV)



(IV')

em que R^a é C_{1-3} alquila; R^b é halogênio; R^c é C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi, ou é um grupo



R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila, (C_{1-6})alcoximetila ou propargila; R^2 é hidrogênio, metila ou flúor; R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou C_{1-2} haloalquila; R^6 e R^{10} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, amino, C_{1-3} alquilamino ou di(C_{1-3})alquilamino; R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquiniloxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} haloalqueniloxi, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12}, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$,

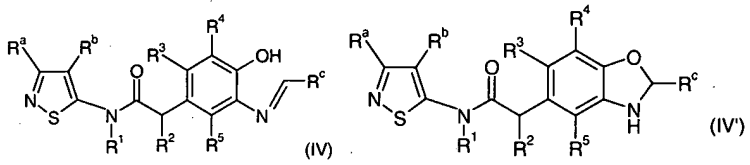
COR^{19}, $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

R^{11}, R^{12} e R^{14} são, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila ou arila opcionalmente substituída; R^{13} e R^{17} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-2} alquila; R^{15} e R^{16} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{15} e R^{16} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; R^{18} e R^{19} são, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou $NR^{23}R^{24}$; R^{20}, R^{21} e R^{22} são, independentemente, C_{1-4} alquila ou arila;

R^{23} e R^{24} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{23} e R^{24} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2 e reagir o composto de fórmula (IV) ou (IV') com um agente de oxidação.

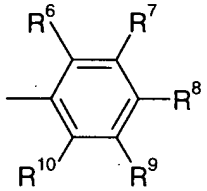
8. Processo da acordo com qualquer reivindicação precedente, onde o agente de oxidação é luz UV; ar; oxigênio; bromo; acetatos tais como tetraacetato de chumbo, iodosobenzenodiacetato e triacetato de manganês; percloratos tal como perclorato de sódio e perclorato de radical de cátion de tiantreno; manganatos tal como manganato de bário; peróxidos tais como peróxido de níquel; óxidos tal como dióxido de manganês; dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona e N-bromossucinimida.

9. Composto de fórmula IV ou formula IV'



(IV) (IV')

em que R^a é C_{1-3} alquila; R^b é halogênio; R^c é C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alquila ou C_{1-6} alcóxi, ou é um grupo

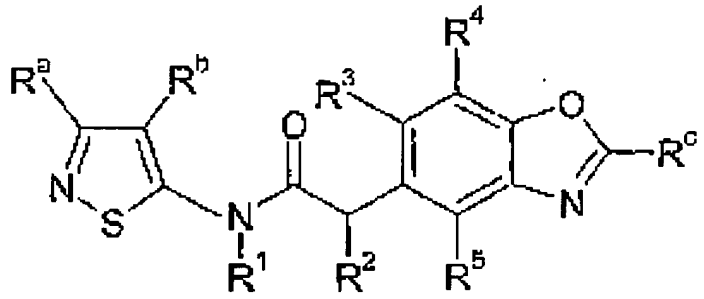


R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila, (C_{1-6})alcoximetila ou propargila; R^2 é hidrogênio, metila ou flúor; R^3, R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou C_{1-2} haloalquila; R^6 e R^{10} são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio, C_{1-6} alquilsulfinila, C_{1-6} alquilsulfonila, amino, C_{1-3} alquilamino ou di(C_{1-3})alquilamino; R^7, R^8 e R^9 são, independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-6} alquila, C_{2-6} alquenila, C_{2-6} alquinila, C_{1-6} haloalquila, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alquila, C_{1-6} alcóxi, C_{1-6} alcóxi(C_{1-6})alcóxi, C_{2-6} alquiniloxi, C_{3-6} cicloalquila, nitro, ciano, C_{1-6} haloalcóxi, C_{2-6} haloalqueniloxi, $S(O)_pR^{11}$, OSO_2R^{12}, $NR^{13}SO_2R^{14}$, $NR^{15}R^{16}$, $NR^{17}COR^{18}$, COR^{19}, $SiR^{20}R^{21}R^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída ou heterociclila opcionalmente substituída;

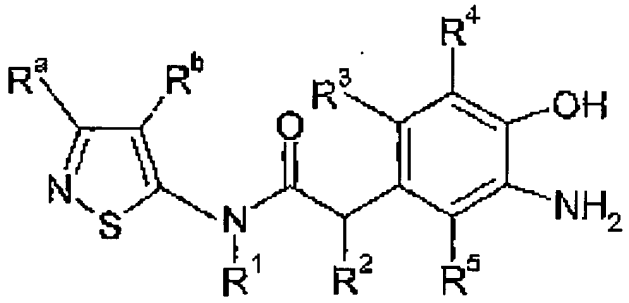
R^{11}, R^{12} e R^{14} são, independentemente, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila ou arila opcionalmente substituída; R^{13} e R^{17} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-2} alquila; R^{15} e R^{16} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{15} e R^{16} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; R^{18} e R^{19} são, independentemente, hidrogênio, C_{1-6} alquila, C_{1-6} alcóxi, arila opcionalmente substituída, heteroarila opcionalmente substituída ou $NR^{23}R^{24}$; R^{20}, R^{21} e R^{22} são, independentemente, C_{1-4} alquila ou arila;

R^{23} e R^{24} são, independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{23} e R^{24} juntamente com o átomo de N ao qual eles são ligados formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis membros que pode conter um outro heteroátomo selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2.

PI0614847-6



(I)



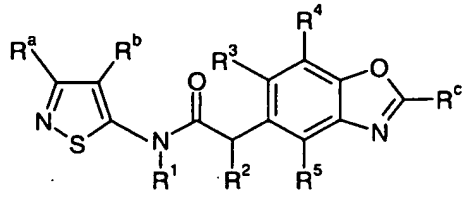
(II)

PI0614897-6

RESUMO

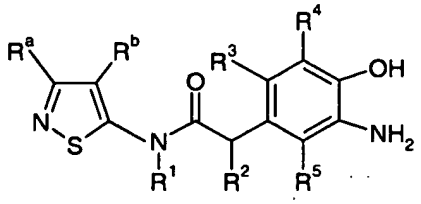
Patente de Invenção: **"PROCESSO QUÍMICO".**

A presente invenção refere-se a um processo para a preparação de compostos da fórmula (I)



(I)

onde R^a, R^b, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 e R^{10} são grupos orgânicos definidos, o processo compreendendo reagir um composto de fórmula (II)



(II)

com um composto de fórmula (III)

R^cCHO (III)

e um agente de oxidação.