



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

(21) **PI0615174-4 A2**

(22) Data de Depósito: 15/08/2006
(43) Data da Publicação: 03/05/2011
(RPI 2104)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 417/12
A01N 43/80

(54) Título: **PROCESSO QUÍMICO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOXAZOL EMPREGADOS COMO PESTICIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 19/08/2005 GB 05 17051.9

(73) Titular(es): SYNGENTA LIMITED

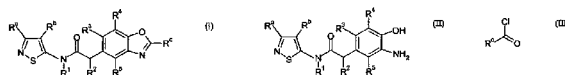
(72) Inventor(es): MARTIN DIGGELMANN

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

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006003054 de 15/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/020437 de 22/02/2007

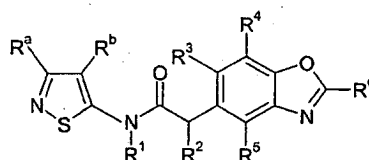
(57) Resumo: PROCESSO QUÍMICO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOXAZOL EMPREGADOS COMO PESTICIDAS. A presente invenção refere-se a um processo para a preparação dos compostos da fórmula (I): onde R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são grupos orgânicos definidos, o processo compreendendo reação de um composto da fórmula (II): com um composto da fórmula (III): onde R^c é como definido em relação à fórmula (I), seguido por tratamento com uma base e ciclizando o aduto resultante.



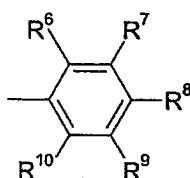
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSO QUÍMICO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOXAZOL EMPREGADOS COMO PESTICIDAS"**.

A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para
5 fabricação de derivados de azol úteis como compostos inseticidas, acarici-
das, moluscicidas e nematicidas.

Os derivados azol com propriedades inseticidas úteis são descri-
tos nos WO00/06566, WO00/63207, WO01/55144 e WO03/011861. As re-
querentes descobriram um método para fabricação dos compostos com ren-
10 dimento e pureza aperfeiçoados. Portanto é provido um processo para pre-
paração dos compostos da fórmula (I):

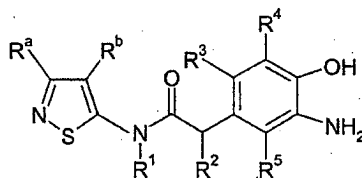


em que R^a é C₁₋₃ alquila; R^b é halogênio; R^c é C₁₋₆ alcóxi(C₁₋₆)alquila, C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alquila, C₁₋₆ alcóxi, furfurila ou é um grupo:

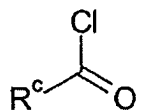


R¹ é hidrogênio, C₁₋₂ alquila, (C₁₋₆)alcoximetila ou propargila; R²
15 é hidrogênio, metila ou flúor; R³, R⁴ e R⁵ são independentemente, hidrogê-
nio, halogênio, C₁₋₂ alquila, C₁₋₂ alcóxi ou C₁₋₂ haloalquila; R⁶ e R¹⁰ são inde-
pendentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₃ alquila, C₁₋₂ haloalquila, C₁₋₂ al-
cóxi, nitro, ciano, C₁₋₂ haloalcóxi, C₁₋₈ alquiltio, C₁₋₆ alquilssulfonila, C₁₋₆ al-
quilssulfonila, amino, C₁₋₃ alquilamino ou (C₁₋₃) dialquilamino; R⁷, R⁸ e R⁹ são
20 independentemente, hidrogênio, halogênio, C₁₋₆ alquila, C₂₋₆ alquenila C₂₋₆
alquinila C₁₋₆ haloalquila, C₁₋₆ alcóxi(C₁₋₆)alquila, C₁₋₆ alcóxi, C₁₋₆ alcóxi(C₁₋₆)
alcóxi, C₂₋₆ alquilnilóxi, C₃₋₆ cicloalquila, nitro, ciano, C₁₋₆ haloalcóxi, C₂₋₆
haloalquenilóxi, S(O)_pR¹¹, OSO₂R¹², NR¹³SO₂R¹⁴, NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁷COR¹⁸,
COR¹⁹, SiR²⁰R²¹R²², SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila op

cionalmente 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} em conjunto com o átomo N ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis elementos que pode conter um heteroátomo adicional, 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} em conjunto com o átomo N ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis elementos, que pode conter um heteroátomo adicional, selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2, o processo compreendendo reação da fórmula do composto II:

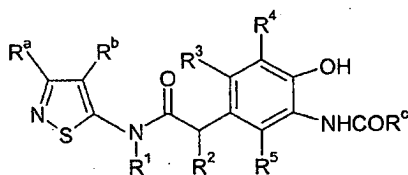


onde R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são conforme definidos em relação à fórmula (I) com um composto da fórmula III:



onde R^c é conforme definido em relação à fórmula (I), seguido por tratamento com uma base e ciclizando o aduto resultante.

A reação prossegue através de um aduto da fórmula IV:



O intermediário da fórmula (IV) pode ser isolado ou o processo

pode ser realizado sem isolamento do intermediário.

Determinados compostos da fórmula (IV) são novos e, como tal, formam um aspecto adicional da invenção.

Condições apropriadas para as reações são descritas no

5 WO03/011861

A reação de acoplamento é preferivelmente realizada a -20°C a 30°C.

A reação é preferivelmente realizada em um solvente. Uma faixa muito ampla de solventes pode ser empregada, por exemplo, solventes apropriados incluem dimetilacetamida, THF, DMF ou DCM.

10 A razão molar preferida do cloreto ácido para aminofenol é de 1:1 a 1:2.

A reação de acoplamento é realizada, preferivelmente, na presença de uma base, especialmente uma amina terciária.

15 O tratamento adicional com uma base pode ser com qualquer base apropriada, tal como, uma amina, preferivelmente uma amina primária ou bases inorgânicas. Uma base preferida é amônia.

Condições apropriadas para a reação de ciclização são descritas no WO03/011861. Os solventes apropriados são cloralcanos, tais como, 1,1,2,2-tetracloreto ou hidrocarbonetos aromáticos, tais como, tolueno ou xileno.

20 A reação de acilação entre II e III é muito difícil de ser controlada, a fim de evitar a diacilação, isto é, existe uma acilação indesejável do grupo hidróxi de II, bem como a acilação desejada do grupo amino de II. As requerentes verificaram, surpreendentemente, que o tratamento adicional com bases produz compostos de pureza suficientemente alta, tal que, nenhuma purificação adicional é necessária.

25 Cada fração alquila é uma cadeia linear ou ramificada e é, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-pentila, *n*-hexila, *isopropila*, *n*-butila, *sec*-butila, *isobutila*, *t*-butila ou *neopentila*.

Halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo.

Os grupos haloalquila são grupos alquila que são substituídos

com um ou mais dos mesmos átomos de halogênio ou diferentes e são, por exemplo, CF_3 , CF_2Cl , CF_3CH_2 ou CHF_2CH_2 .

As frações alquenila ou alquinila podem estar na forma de cadeia lineares ou ramificadas. As frações alquenila, quando apropriado, podem ser tanto de configuração (E)- ou (Z). Exemplos são vinila, alila, etinila e propargila.

As frações haloalquenila são frações alquila que são substituídas com um ou mais dos mesmos átomos de halogênio ou diferentes, um exemplo sendo $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CCl}_2$.

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

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

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

Cicloalquila inclui ciclopropila, ciclopentila e cicloexila.

Quando presentes, os substituintes opcionais na 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 , $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, OSO_2CH_3 e SCN.

Deve ser entendido que os substituintes dialquilamino incluem aqueles onde os grupos dialquila em conjunto com o átomo N ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico de cinco, seis ou sete elementos que pode conter um ou dois heteroátomos adicionais, selecionados dentre O, N ou S e que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos (C_{1-6})alquila independentemente selecionados. Quando os anéis heterocíclic-

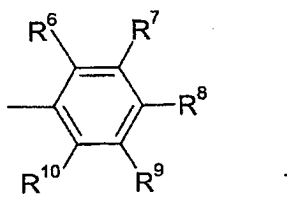
cos são formados por união de dois grupos no átomo N, os anéis resultantes são apropriadamente pirrolidina, piperidina, tiomorfolina e morfolina, cada um dos quais podendo ser substituído por um ou dois grupos (C_{1-6}) alquila independentemente selecionados.

- 5 Grupos preferidos para R^a , R^b , R^c , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 em qualquer combinação são estabelecidos a seguir.

Preferivelmente R^a é metila ou etila.

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

O grupo R^c é preferivelmente é um grupo



- 10 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.

- 15 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 mesmo mais preferido que R^1 seja hidrogênio ou $CH_2OC_2H_5$, especialmente hidrogênio.

- 20 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, independentemente, hidrogênio ou halogênio.

É preferido que R^3 seja hidrogênio ou flúor.

- 25 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, 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} alquililóxi, nitro, ciano, C_{1-6} alquiltio, C_{1-6} alquilssulfonila ou C_{2-6} haloalquenilóxi.

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 mesmo mais preferido que R^7 seja hidrogênio ou cloro.

É ainda mais preferido que R^7 é 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} alquililóxi, ciano, C_{1-6} alquilssulfonila 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 mesmo 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 mesmo mais preferido que R^9 é 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} alquilssulfonila, C_{1-6} alquilssulfonila; contanto que pelo menos um dentre 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 dentre 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 dentre 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 dentre R^6 e R^{10} não seja hidrogênio.

Mesmo 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 pelo Exemplo que se segue.

EXEMPLO I

ETAPA 1:

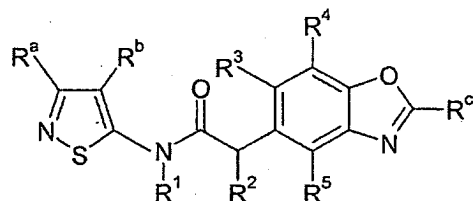
311 mg (1 mmol) de 2-(3-amino-4-hidróxi-fenil)-N-(4-cloro-3-etil-isotiazol-5-il)-acetamida foram dissolvidos em 4,5 mL de THF e 417 μ L de trietilamina (3 mmols) foram adicionados. Após resfriamento da solução a 0°, uma solução preparada recentemente de 168 mg de cloreto de ácido 3-furfurila (1,5 mmol) foi adicionada, gota-a-gota, sob agitação. Após adição o banho de gelo foi removido e a suspensão resultante agitada a temperatura ambiente por mais 2 horas, antes de 1 ml de amônia aquosa concentrada ser adicionado. Após 12 horas a mistura de reação foi concentrada à secua (corrente de N_2) e conseqüentemente elaborada por extração líquido-líquido com EtOAc/1N HCl. O material bruto resultante foi usado sem purificação adicional na próxima etapa.

ETAPA 2:

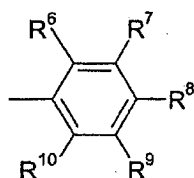
O material bruto foi dissolvido em 6 mL de tricloroetileno, 40 mg (0,2 mmol) de p-TsOH adicionados e a suspensão resultante aquecida sob agitação a 150° por toda a noite. Após remoção do solvente, o material bruto remanescente foi dissolvido em 2 mL de DMF e o produto necessário separado através de RP-HPLC.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação dos compostos da fórmula (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, C_{1-6} alcóxi, furfurila ou é um grupo

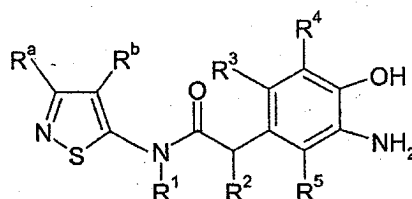


- 5 R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila, (C_{1-6})alcoximetila ou propargila; R^2 é hidrogênio, metila ou flúor; R^3 , R^4 e R^5 são independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-2} alquila, C_{1-2} alcóxi ou C_{1-2} haloalquila; R^6 e R^{10} são independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-8} alquiltio, C_{1-6} alquilssulfonila, C_{1-6} alquilssulfonila, amino, C_{1-3} alquilamino ou (C_{1-3}) dialquilamino; 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;

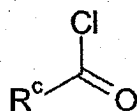
R^{11} , R^{12} e R^{14} são independentemente, C_{1-6} alquila, C_{1-6} haloalquila ou arila opcionalmente substituída; R^{13} e R^{17} são independentemente, hidrogênio ou C_{1-2} alquila; R^{15} e R^{16} são independentemente, hidrogênio ou C_{1-3} alquila; ou R^{15} e R^{16} em conjunto com o átomo N ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis elementos, que pode conter um heteroátomo adicional, 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

da, ou $\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, 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} em conjunto com o átomo N ao qual eles estão anexados, formam um anel heterocíclico opcionalmente substituído de cinco ou seis elementos
5 que pode conter um heteroátomo adicional, selecionado de O e S; e p é 0, 1 ou 2 o processo compreendendo reação da fórmula do composto II:



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



onde R^c é conforme definido em relação à fórmula (I), seguido
10 por tratamento com uma base e ciclizando o aduto resultante.

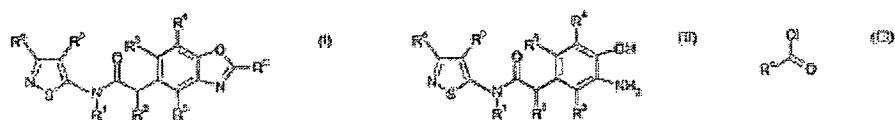
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, onde R^6 e R^{10} são independentemente, hidrogênio, halogênio, C_{1-3} alquila, C_{1-2} haloalquila, C_{1-2} alcóxi, nitro, ciano, C_{1-2} haloalcóxi, C_{1-2} alquiltio, amino, C_{1-3} alquilamino ou (C_{1-3}) dialquilamino, contanto que pelo menos um dentre R^6 e R^{10} não seja
15 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, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{11}$, $\text{OSO}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{17}\text{COR}^{18}$, COR^{19} , $\text{SiR}^{20}\text{R}^{21}\text{R}^{22}$, SCN, arila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

20 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 1 a 3, onde R^1 é hidrogênio, C_{1-2} alquila ou (C_{1-6}) alcoximetila.

5. Processo de acordo com qualquer umas das reivindicações 1
25 a 4, onde R^2 é hidrogênio ou flúor.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, onde R^3 , R^4 e R^5 são, independentemente, hidrogênio ou halogênio.



RESUMO

Patente de Invenção: "PROCESSO QUÍMICO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE BENZOXAZOL EMPREGADOS COMO PESTICIDAS".

5 A presente invenção refere-se a um processo para a preparação dos compostos da fórmula (I): onde R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 e R^{10} são grupos orgânicos definidos, o processo compreendendo reação de um composto da fórmula (II): com um composto da fórmula (III): onde R^c é como definido em relação à fórmula (I), seguido por tratamento com uma base e ciclizando o aduto resultante.