

Descrição referente à patente de invenção de GIST-BROCADES N.V., holandesa, industrial e comercial, com sede em Wateringseweg 1, P.O.Box 1, 2611 XT Delft, Países Baixos, (inventores: Willem Johan Van Zoest, Arthur Friedrich Marx, Hein Simon Koger e Johannes Booy, residentes na Holanda), para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZOXAZINAS E BENZOTIAZINAS OPTICAMENTE ACTIVAS; E DE PIRIDOBENZOXAZINAS E PIRIDOBENZOTIAZINAS OPTICAMENTE ACTIVAS E DE COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM".

DESCRIÇÃO

A presente invenção refere-se a benzoxazinas opticamente activas, a um processo para a sua preparação, à sua utilização para a preparação de pirido-benzoxazinas opticamente activas e de composições farmacêuticas que contenham estas pirido-benzoxazinas e pirido-benzotiazinas.

As quinolonas constituem um grupo de poderosos agentes anti-bacterianos recentemente desenvolvidos contra os organismos gram negativos e gram positivos. É raro qualquer das quinolonas até agora sintetizadas possuir um centro assimétrico. Existe um grupo específico de quinolonas caracterizadas por um sistema de anel de pirido-benzoxazina em que alguns compostos

N.

possuem um único grupo metilo na posição 3 no anel da oxazina. Em consequência, estes compostos possuem um centro assimétrico e ocorrem na forma de um par de estereoisómeros (R) e (S). A ofloxacina que constitui um exemplo deste grupo tem sido utilizada até ao presente apenas como mistura racémica de ambos os estereoisómeros.

Sabe-se que muitos compostos biologicamente activos existem na forma de mistura de estereoisómeros. Até ao presente muitas destas misturas são utilizadas na sua forma natural em aplicações farmacêuticas. Normalmente a actividade biológica desejada reside essencialmente num dos estereoisómeros de tal modo que a potência da mistura pode ficar reduzida a cerca de metade. Todavia, a razão principal para se continuar a utilizar misturas de estereoisómeros reside no facto de a vantagem de um possível acréscimo de actividade não compensar os custos de separação dos estereoisómeros.

Por exemplo, descobriu-se recentemente que o isómero (S)- (-) do ácido 6,7-di-hidro-5,8-dimetil-9-fluoro-1-oxo-1H,5H-benzo[ij]quinolizina-2-carboxílico possui uma poderosa actividade anti-bacteriana in vitro ao passo que o isómero (R)-(+) é muito menos activo (J.F. Gerster c.s, Abstract of Papers, 25th Intersc. Conf. Antimicrob. Agents and Chemotherapy, Minneapolis, U.S.A., 1985, 114). A (S)-(-)-ofloxacina está referenciada como possuindo 8 a 128 vezes mais actividade do que (R)-(+)-ofloxacina (I. Hayakawa c.s., Antimicrob. Agents Chemother. 1986, 29, 163).

As misturas racémicas podem ser resolvidas por métodos conhecidos, por exemplo, por cristalização fraccional dos sais apropriados ou por hidrólise enzimática de esteres ou amidas apropriados. Para se fazer a resolução da ofloxacina racémica têm sido utilizados os métodos seguintes:

1. Resolução por cromatografia líquida de elevado rendimento de um intermediário, por exemplo o ester 3,5-dinitro-benzoílico

do 9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-hidroxi-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina de etilo racémico (I. Hayakawa c.s., Antimicrob. Agents Chemother. 1986, 29, 163) e a conversão do isômero (S) resultante em (S)-ofloxacina por métodos conhecidos.

Contudo, este método é inadequado para separação de grandes quantidades de isômeros opticamente activos. Os métodos mais adequados são os seguintes:

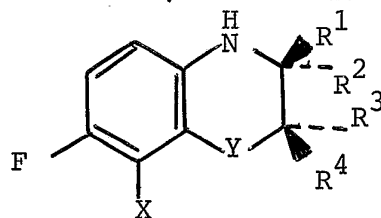
2. Resolução enzimática do composto intermediário 3-acetoxi-metil-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2H-[1,4]benzoxazina racémica (K. Sakano c.s., Agric. Biol. Chem. 1987, 51, 1265) e a conversão do resultante isômero (S) em (S)-ofloxacina por métodos conhecidos.
3. Preparação da N-p-tolueno-sulfonil-(L)-prolinil-amida do composto intermediário 7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina racémica, separação dos isômeros (R)-(+ e (S)-(-) por cristalização e por cromatografia em coluna (S. Atarashi c.s., Chem. Pharm. Bull. 1987, 55, 1896) e conversão do resultante isômero (S) em S-ofloxacina por métodos conhecidos.
4. No Pedido de Patente Nº DE-A-3639465 encontra-se descrito um método para a resolução de estruturas de quinolona racémica, incluindo a ofloxacina, o qual consiste na conversão da molécula numa forma de betaina e na preparação de uma mistura de sais diastereoméricos com um ácido orgânico opticamente activo. Os dois sais são separados por cristalização, depois são libertados do ácido e finalmente faz-se a redução para proporcionar o composto original mas numa forma opticamente pura.
5. O Pedido de Patente Europeia Nº EP-A-0304684 descreve outro método para a resolução óptica de benzoxazinas racémicas com um átomo de carbono assimétrico na posição 3. Para conseguir esse objectivo prepara-se um sal opticamente activo com ácido (R)-(-)-canfor-10-sulfónico. O isômero indesejado é racemizado e introduzido num novo ciclo de resolução.

A desvantagem desses métodos reside no facto de inicialmente não se recuperar na forma de produto desejado mais do que 50% do material de partida. Além disso são necessários passos adicionais para preparar e juntar estes derivados opticamente activos os quais são sensíveis aos métodos habituais de separação.

De acordo com o Pedido de Patente Europeia Nº EP-A-0273399 as benzoxazinas são preparadas por redução estereoselectiva das correspondentes 3,4-desidro-benzoxazinas. É necessário um agente redutor bastante dispendioso. Outra desvantagem reside no facto de serem necessários passos adicionais para a introdução e para a remoção de um grupo de protecção.

Na Patente Norte Americana Nº 4777253 encontra-se descrito um método para a preparação de ofloxacina opticamente activa, utilizando um enantiómero de um 4-oxoquinolina-3-carboxilato possuindo um substituinte N-1-(hidroxi-metil)-etilo assimétrico. Após o fecho do anel por aquecimento com hidróxido de potássio obtém-se uma pirido-benzoxazina possuindo um grupo metilo quiral em C2.

De acordo com a presente invenção descobriu-se um processo vantajoso para conservar a quiralidade, no que diz respeito à preparação a custos reduzidos de um grupo importante de 7-fluoro-8-X-3,4-di-hidro-2H-[1,4]-benzoxazinas e -benzotiazinas opticamente activas, de acordo com a fórmula III,

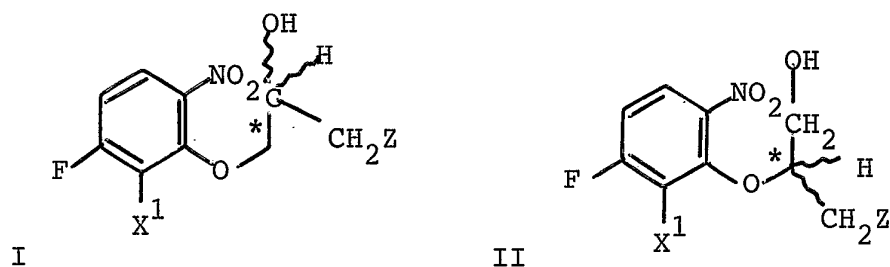


III

em que um dos substituintes R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representa CH_2OH ou $-CH_2Z$, sendo os restantes hidrogénio, em que Z representa hidrogénio, flúor ou hidroxi protegido, Y representa oxigénio ou enxofre e X representa flúor, cloro, metilo ou hidrogénio. Os grupos de protecção hidroxi adequados para as reacções da presente invenção são, por exemplo, tritilo, benzilo, metoxi-metilo, 1-

-etoxi-etilo.

O processo da presente invenção caracteriza-se pela utilização de diversos fluoro-benzenos substituídos por hidroxipropoxi ou hidroxisopropoxi, como compostos de partida, particularmente os 4-fluoro-3-X'-2-(hidroxialcoxi(3C))-nitrobenzenos das fórmulas I e II



em que X' representa flúor ou cloro e Z possui as significações anteriormente definidas.

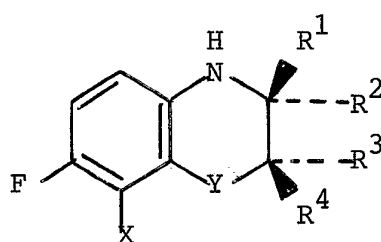
O termo hidroxialcoxi(3C) significa o grupo 2-hidroxipropoxi ou 1-hidroxisopropoxi. Faz-se observar que o asterisco nas fórmulas I e II indica um centro assimétrico. Em consequência os dois compostos existem como isômeros (R) e (S) enantioméricos.

Para se obterem os compostos análogos das benzo-tiazinas de fórmula III parte-se dos correspondentes análogos contendo um grupo tio, de fórmulas I e II os quais contêm um substituinte 2-hidroxipropil-tio ou 1-hidroxisopropil-tio

De acordo com o processo de passos múltiplos da presente invenção reduz-se primeiro o grupo nitro nos compostos I e II para proporcionar um grupo amino por métodos convencionais, seguindo-se (de preferência esta acção desenvolve-se previamente) a activação do grupo hidroxilo livre, por exemplo, fazendo a sua substituição por um grupo removível tal como metil-sulfonil-oxi, p-tolueno-sulfonil-oxi, bromo ou um grupo da fórmula $(\text{fenil})_3\text{P}^+-\text{O}-$, os quais são adequados para o fecho do

anel. Pode efectuar-se a reacção, por exemplo, com cloreto de metil-sulfonilo a uma temperatura compreendida entre -10°C e a temperatura ambiente, processando-se a reacção em apenas alguns minutos.

Os agentes de redução amino adequados são o hidrogênio na presença de níquel de Raney, cloreto estanhoso em etanol ou estanho metálico com ácido clorídrico. Sob a condição de não estarem presentes compostos que contenham qualquer grupo sulfeto, também se pode fazer a hidrogenação com um catalizador de paládio ou de platina. O etanol e o tolueno são solventes adequados. O hidrogênio gasoso pode ser substituído por formato de amônio. Efectua-se a redução à temperatura ambiente e o tempo de processamento está compreendido entre 15 minutos e 5 horas. Depois trata-se a anilina resultante que possui um grupo hidroxilo activado, com uma base, por exemplo, terc-butóxido de potássio ou hidróxido de um metal alcalino, utilizando-se preferencialmente hidróxido de potássio e mais preferencialmente hidróxido de potássio com carbonato de potássio na presença de um catalizador de transferência de fase tal como ${}^+\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4 \text{ } ^-\text{HSO}_4$, o qual origina o fecho do anel, proporcionando a benzoxazina desejada de acordo com a fórmula III,



III

em que X, Y e os radicais $\text{R}^1\text{-R}^4$ possuem as significações anteriores. A utilização de hidróxido de potássio como base, preferencialmente em combinação com o carbonato de potássio, é particularmente vantajosa porque para produções elevadas a benzoxazina é obtida contendo uma quantidade relativamente pequena de sub-produtos. Os solventes adequados para a reacção de fecho do anel são os do grupo dos solventes orgânicos apolares, tais como o cloreto de metileno. Preferencialmente utiliza-se tolueno. A reacção processa-se entre 0,5 e 5 horas quando efe-

efectuada a uma temperatura compreendida entre -10°C e a temperatura ambiente.

A activação do grupo hidroxilo anteriormente referido da hidroxí-alcoxi(3C)-anilina e o subsequente fecho do anel podem ser efectuados segundo um processo em recipiente único, utilizando preferencialmente tolueno como solvente

As benzotiazinas correspondentes são obtidas utilizando a mesma sequência de reacção mas partindo dos correspondentes compostos tio-análogos, conforme anteriormente referido.

Os compostos de fórmula III em que X = hidrogénio ou metilo constituem substâncias novas e podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes em que X = flúor, por métodos conhecidos na especialidade, por exemplo, por redução com hidreto de sódio em dimetil-formamida a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo, por metilação sob as mesmas condições de reacção, com um composto organo-metálico tal como o cuprato de dimetil-lítio num solvente adequado, por exemplo, éter dimetílico ou tetra-hidrofurano.

Os compostos de partida de fórmula I com um substituinte propoxi proporcionam uma 3-CH₂Z-benzoxazina, ao passo que os compostos de fórmula II com um substituinte isopropoxi proporcionam uma 2-CH₂Z-benzoxazina. As 3-CH₂Z-benzoxazinas e as correspondentes 2-CH₂Z-benzoxazinas são designadas por regioisómeros uma da outra. Ambas podem ser formadas na mesma reacção a partir de uma mistura dos compostos de fórmulas I e II obtidos num passo anterior.

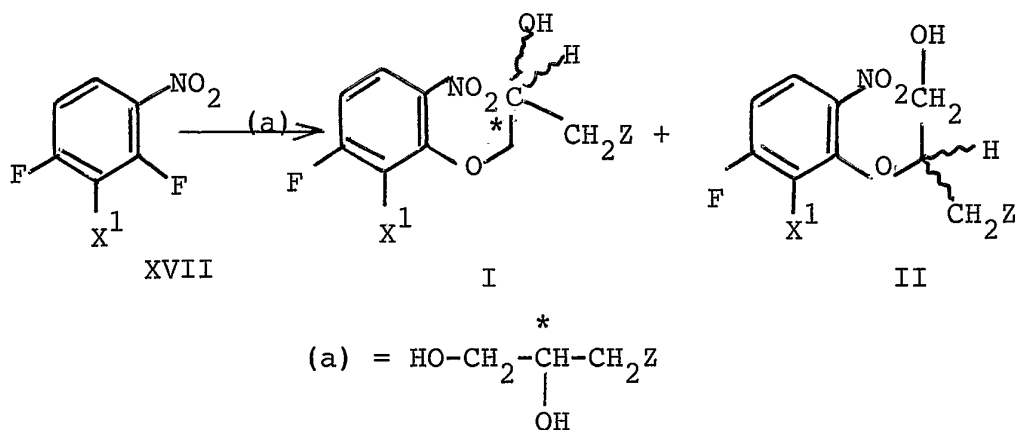
Os compostos de fórmulas I e II contêm ambos um centro assimétrico indicado com um asterisco. A produção de benzoxazinas de fórmula III pode ser efectuada com uma mistura racémica, mas preferencialmente utiliza-se compostos de fórmulas I ou II estereoquimicamente puros. Nesse caso, uma

vez que a reacção se processa sem praticamente nenhuma ou mesmo nenhuma racemização, obtém-se uma benzoxazina de fórmula III estereoquimicamente pura ou praticamente pura.

Em consequência a reacção, de acordo com a presente invenção, proporciona um método para sintetizar benzoxazinas de fórmula III substituídas por CH_2OH - ou CH_2Z - (e as correspondentes benzotiazinas) com a configuração estereoquímica desejada.

Para a preparação dos compostos de fórmulas I e II de partida anteriormente referidos, se desejados numa forma opticamente activa, a presente invenção proporciona várias reacções mais ou menos conservadoras da quiralidade, a partir de compostos comercialmente disponíveis e, se desejado, opticamente activos. O Quadro I proporciona uma enumeração dos reagentes dos métodos a - j. Para os compostos de fórmulas I e II adiante exemplificados, Z representa hidrogénio, mas o método também é válido para os compostos em que Z representa flúor ou hidroxi protegido:

a. faz-se reagir 2,4-difluoro-3-halo-nitro-benzeno com (R)-1.2-propano-diol, sob condições alcalinas para proporcionar (R)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propoxi)-nitro-benzeno (I) em conjunto com o seu regioisómero (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno (II), em que halo representa flúor ou cloro e numa proporção molar aproximadamente compreendida entre 60/40 e 70/30.



É possível criar condições alcalinas adequadas com um alcóxido (C_1-C_4) de lítio, de sódio ou de potássio, com um composto de alquil (C_1-C_4)-lítio tal como butil-lítio, com um hidreto de metal alcalino tal como o hidreto de sódio ou com uma amina terciária tal como a trietil-amina. Os solventes adequados são o tetra-hidrofurano ou o tolueno. Efectua-se a reacção preferencialmente a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo. Faz-se notar que durante esta preparação se conserva a quiralidade dos compostos, de tal modo que no caso de se utilizar como composto de partida uma forma pura opticamente activa, obtém-se um produto estereoquimicamente puro.

b. faz-se reagir 3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol na presença de uma base com (R)- ou (S)-2-metil-oxirano, em que halo representa flúor ou cloro, para proporcionar (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzen (I), em conjunto com o seu regioisômero (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno (II), numa proporção molar aproximadamente compreendida entre 60/40 e 70/30.

The reaction scheme shows the synthesis of compounds I and II from compound XVI and a cyclic acetal reagent. Compound XVI is 2-fluoro-3-hydroxy-4-nitrophenyl with a substituent X¹ at the 5-position. The reagent is a cyclic acetal with a hydroxyl group and a substituent Z. The reaction yields two products: I, which has a 2-(hydroxymethyl)ethoxy group at the 2-position, and II, which has a 2-(hydroxymethyl)ethoxy group at the 2-position and a substituent Z at the 3-position.

Oc1cc(F)c(X1)c([N+](=O)[O-])c1 + O=C1OCC1Z >> Oc1cc(F)c(X1)c([N+](=O)[O-])c1OCCO &+& Oc1cc(F)c(X1)c([N+](=O)[O-])c1OCCOCC1Z

XVI

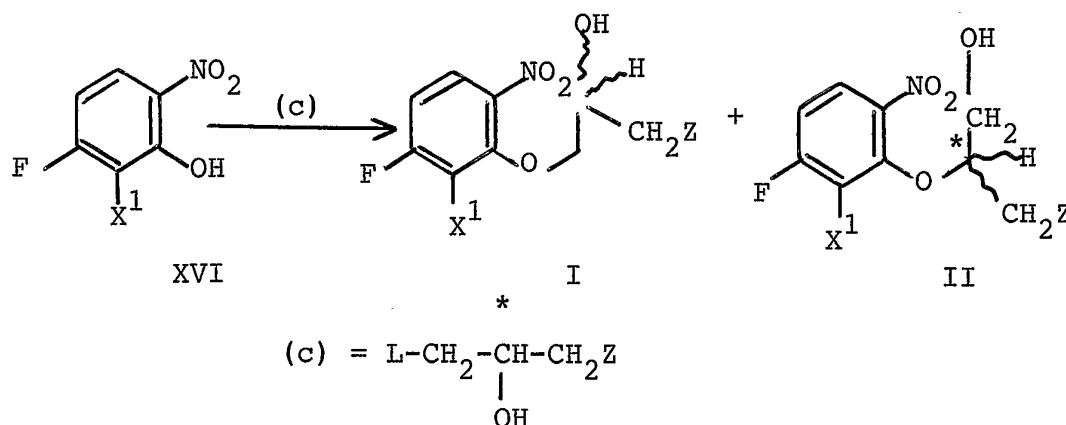
I

II

No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com os referidos (R)- ou (S)-oxiranos, forma-se (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzenos, mas sem o seu regioisômero. São adequadas diversas bases tal como a etil-di-isopropil-amina mas preferencialmente utiliza-se uma base inorgânica uma vez que ocorre menor racemização. As bases inorgânicas adequadas são os hidróxidos de lítio, de sódio e de potássio. A reacção deverá ser efectuada num solvente polar suficiente, por exemplo, em etanol, mas o tetrahydrofurano é também um solvente adequado. De preferência a temperatura de reacção estará compreendida entre a temperatura ambiente e 150° C, e mais preferencialmente utilizar-se-á a temperatura de ebulição do solvente. Os compostos análogos contendo enxofre reagem à temperatura ambiente.

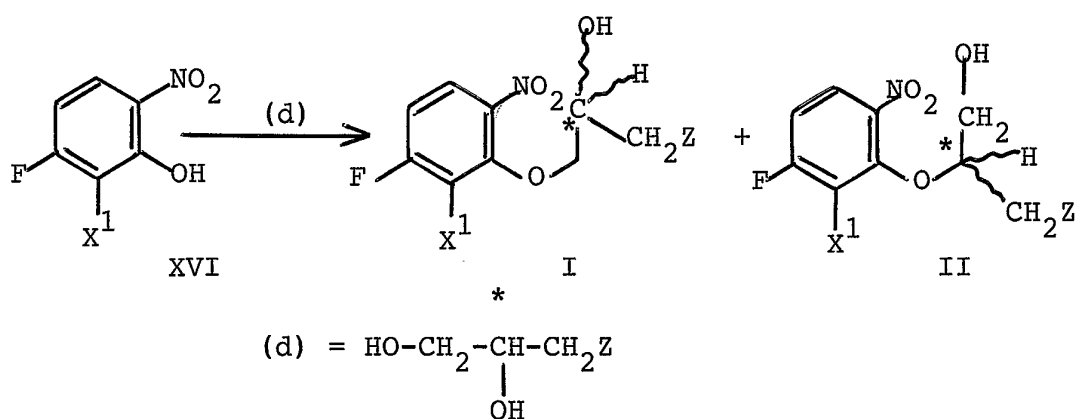
c. faz-se reagir 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol na presença de uma base inorgânica ou orgânica, com (R)- ou (S)-1-L-2-propanol em que L significa um átomo ou grupo facilmente removível tal como o bromo, iodo ou tosilato, possuindo halo as significações anteriormente definidas, para proporcionar (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno (I) em conjunto com o seu regioisômero (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno (II) numa proporção molar compreendida aproximadamente entre 60/40 e 70/30.

Conforme indicado pelos sinais de quiralidade de (R) e (S), a reacção processou-se havendo retenção da quiralidade.

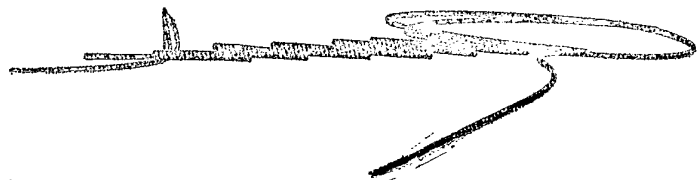


No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com (R)- ou (S)-1-L-2-propanol, forma-se o (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzeno, mas sem o seu regioisômero. Uma base inorgânica adequada é, por exemplo, o carbonato de potássio, mas também se pode utilizar outras bases tais como os hidróxidos de potássio, de sódio ou de lítio. A reacção efectua-se num solvente polar, por exemplo em dimetil-formamida. Também se obtêm bons resultados com bases orgânicas tais como etil-di-isopropil-amina ou trietil-amina em combinação com solventes tais como o tetra-hidrofurano ou o dioxano. As temperaturas de reacção estão compreendidas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo, sendo preferencialmente inferiores a 100°C.

d. faz-se reagir uma mistura de 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol e (R)- ou (S)-1,2-propano-diol à temperatura ambiente, na presença de um activador tal como a trifenil-fosfina, com um azo-dicarboxilato de alquilo, por exemplo, azo-dicarboxilato de dietilo (a designada reacção de Mitsunobu) para proporcionar (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno (I) em conjunto com os seus regioisômeros, respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno (II).



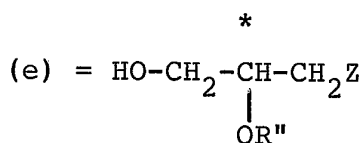
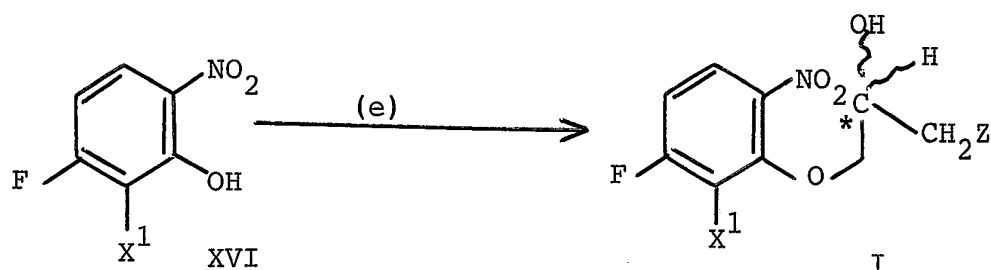
No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com (R)- ou (S)-1,2-propano-diol forma-se o respectivo (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitrobenzeno em conjunto com os seus regioisômeros, respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropil-


-tio)-nitrobenzeno.

É possível utilizar diversos solventes suficientemente polares, mas é preferível o tetra-hidrofurano. Faz-se observar que durante esta preparação se conserva a quiralidade dos compostos de tal modo que no caso de se utilizar um composto de partida puro opticamente activo se obtém um produto estereoquimicamente puro.

As reacções descritas originam uma mistura de regioisómeros, cada um deles numa forma estereoquimicamente pura, com a condição de o grau de pureza óptica poder variar com a natureza do reagente 2, conforme especificado no Quadro I. Contudo, a separação dos regioisómeros pode ser adiada. Seguidamente utiliza-se a mistura em sínteses subsequentes de benzoxazina, originando uma mistura de 3-metil-benzoxazina e correspondente 2-metilbenzoxazina, a qual pode ser facilmente separada utilizando métodos físicos habituais tais como a cromatografia em coluna. Todavia as preparações seguintes (e - j) de 4-fluoro-3-halo-2-(hidroxi-alcoxi(3C))nitro-benzenos de fórmula I ou II são preferíveis devido ao facto de não se formar qualquer regioisómero, o que contribui consideravelmente para a economia do processo.

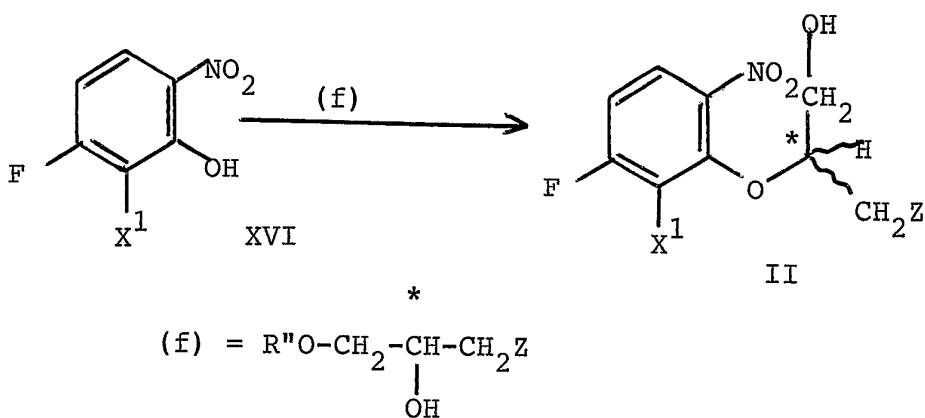
e. faz-se reagir uma mistura de 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol e de (R)- ou (S)-2-OR"-propanol, em que R" representa um grupo de protecção hidroxilo conforme anteriormente exemplificado, à temperatura ambiente, na presença de um activador tal como a trifenil-fosfina, com um azo-dicarboxilato de dialquilo, por exemplo, azo-dicarboxilato de dietilo (reacção de Mitsunobu), para proporcionar, após remoção do grupo de protecção sob condições ácidas suaves utilizando, por exemplo, uma resina ácida de permuta iónica tal como "DOWEX 50W-X8-400 H⁺ (RTM)", respectivamente (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno (I), sem o seu regioisómero. Num ambiente mais ácido ocorre a formação do regioisómero.



No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol com (R)- ou (S)-2-OR''-propanol, forma-se respectivamente (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzeno, também sem a presença de qualquer regioisômero. É possível utilizar diversos solventes suficientemente polares mas o tetra-hidrofurano é preferível.

Faz-se observar que durante esta preparação se conserva a quiralidade dos compostos de tal modo que no caso de se utilizar um composto de partida puro opticamente activo se obtém um produto estereoquimicamente puro.

f. para se obterem os regioisômeros dos produtos de acordo com e. faz-se reagir uma mistura de 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol e de (R)- ou (S)-1-(OR'')-2-propanol, em que R'' representa um grupo de protecção hidroxilo conforme anteriormente exemplificado, à temperatura ambiente, na presença de um activador tal como a trifenil-fosfina, com um azo-dicarboxilato de dialquilo, por exemplo, azo-dicarboxilato de dietilo, para proporcionar, após remoção do grupo de protecção sob condições apropriadas conhecidas, respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno (I), sem o seu regioisômero.

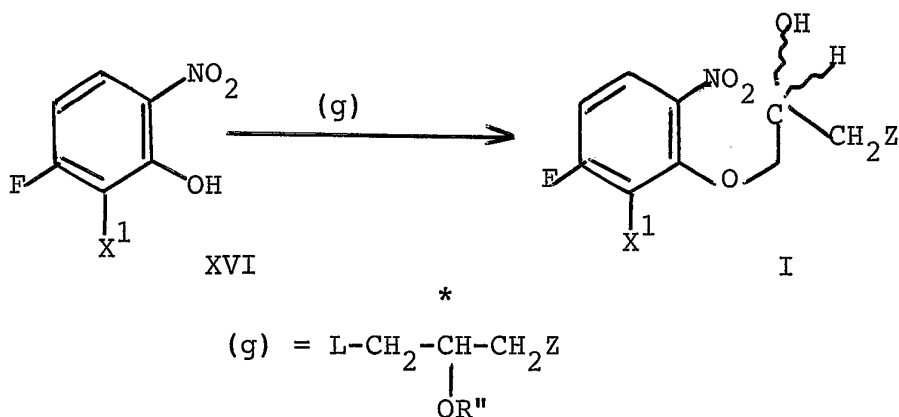


No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com (R)- ou (S)-1-OR"-2-propanol, forma-se respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxí-isopropil-tio)nitro-benzeno, também sem qualquer regioisômero.

É possível utilizar diversos solventes polares mas o tetra-hidrofurano é preferível.

Faz-se observar que durante esta preparação se conserva a quiralidade dos compostos de tal modo que no caso de se utilizar um composto de partida puro opticamente activo se obtém um produto estereoquimicamente puro.

g. faz-se reagir 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol na presença de uma base inorgânica ou orgânica com (R)- ou (S)-1-L-2-OR"-propano, em que L e halo possuem as significações definidas em c. e R", tal como anteriormente exemplificado, representa um grupo de protecção hidroxilo o qual deve ser estável num ambiente de fenol, para proporcionar, após remoção do grupo de protecção sob condições apropriadas conhecidas, (R)- ou (S)-4-fluoro-3-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxí-propoxi)nitro-benzeno (I), sem o seu regioisômero.

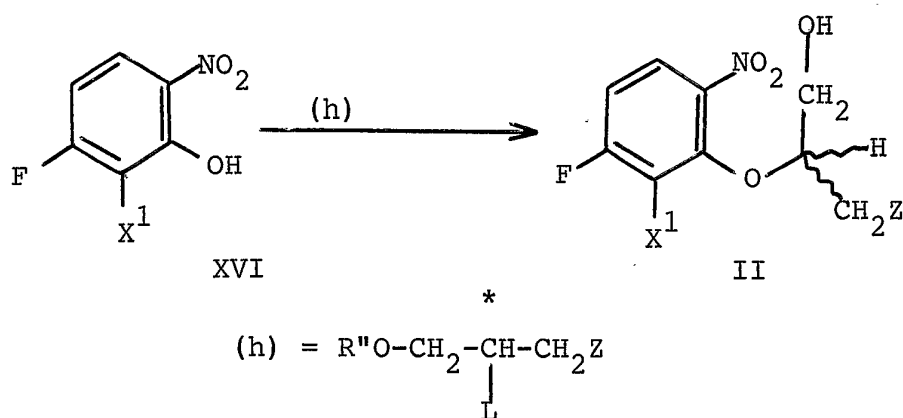


No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com (R)- ou (S)-1-L-2-OR"-propano, forma-se respectivamente (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxipropil-tio)nitro-benzeno, também sem qualquer regioisômero.

Uma base preferida é a etil-di-isopropil-amina a qual é utilizada em dimetil-formamida, de preferência a uma temperatura compreendida entre 80 e 100°C, mas também se podem utilizar outras aminas terciárias e bases inorgânicas de sódio, de potássio e de lítio.

É possível utilizar diversos solventes polares mas é preferível a dimetil-formamida.

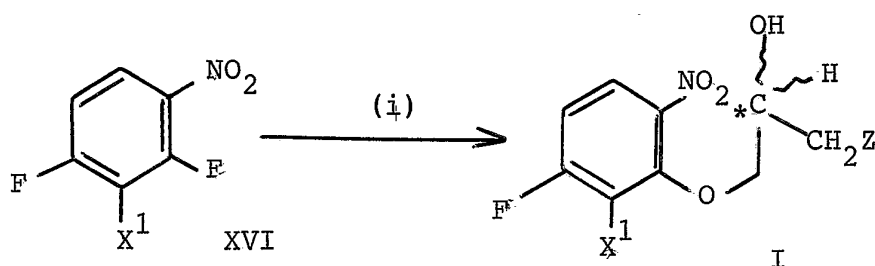
h. para se obterem os regioisômeros dos produtos de acordo com g., faz-se reagir 3-fluoro-2-halo-6-nitro-fenol na presença de uma base inorgânica ou orgânica com (R)- ou (S)-2-L-1-OR"-propano, em que L e halo possuem as significações definidas em c. e R" representa um grupo de protecção hidroxilo tal como anteriormente exemplificado, para proporcionar, após remoção do grupo de protecção sob condições apropriadas conhecidas, respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxipropoxi)nitro-benzeno (II), sem qualquer regioisômero.

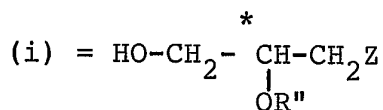


No caso de se utilizar 3-fluoro-2-halo-6-nitro-tio-fenol com (R)- ou (S)-2-L-1-OR''-propano, forma-se respectivamente (S)- ou (R)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxí-isopropil-tio)nitro-benzeno, também sem qualquer regioisômero.

As condições de reação preferidas relativamente à base e ao solvente utilizados são as condições referidas em g..

i. contudo, o método mais preferencial consiste em partir de um 2,4-difluoro-3-halo-nitrobenzeno conforme referido em a., o qual se faz reagir a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo, com (R)- ou (S)-2-OR''-propanol, em que R'' representa um grupo de protecção hidroxilo conforme anteriormente exemplificado e halo representa flúor ou cloro, sob condições alcalinas para proporcionar após remoção do grupo de protecção sob condições apropriadas conhecidas, respectivamente (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxí-propoxi)nitro-benzeno (I), sem qualquer regioisômero.



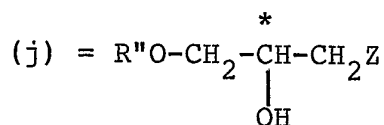
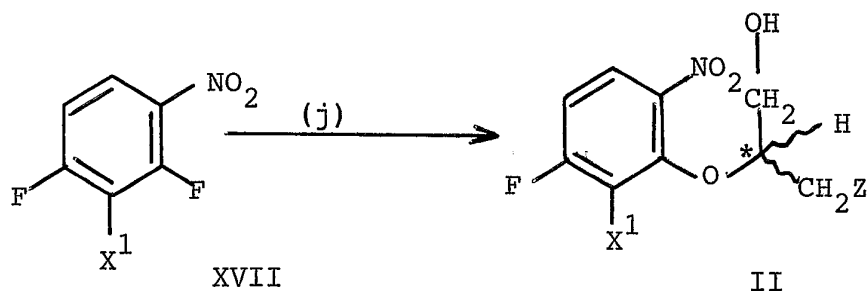


No caso de se utilizar (R)- ou (S)-2-OR"-propano-tiol, então obtém-se (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzeno.

As condições alcalinas adequadas são as exemplificadas em a.. Com bases inorgânicas pouco dispendiosas tais como o hidróxido de potássio ou carbonato de potássio e preferencialmente com uma mistura de ambas obtém-se resultados excelentes, com rendimentos superiores a 90%. Pode ser útil a utilização de um catalizador de transferência de fase, por exemplo, ${}^+\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_4 \text{HSO}_4^-$. Os solventes adequados são o tetra-hidrofurano e preferencialmente o tolueno, mas também se podem utilizar outros solventes. A remoção do grupo de protecção hidroxilo pode ser efectuada, por exemplo, fazendo contactar uma solução do composto protegido em metanol com uma resina de permuta iónica fortemente ácida, tal como "DOWEX 50W-X8-400 H^+ (RTM)".

Faz-se observar que durante esta preparação é conservada a quiralidade dos compostos de tal modo que o processo é mais vantajoso para a preparação de um produto estereoquimicamente puro partindo de um derivado de propanol opticamente activo.

j. por um processo análogo ao método descrito em i. obtém-se exclusivamente o regioisómero dos compostos descritos em i., designadamente (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno (II) utilizando respectivamente (R)- ou (S)-OR"-2-propanol.



No caso de se utilizar o correspondente tiol (análogo ao método descrito em i.), então obtém-se (R)- ou (S)-4-fluoro-3-halo-2-(1-hidroxi-isopropil-tio)nitro-benzeno. Faz-se observar que com os métodos utilizados em i. e j., utilizando como composto de partida um 2,4-difluoro-3-halo-nitro-benzeno, ocorre muito fraca substituição flúor na posição 4, eventualmente nenhuma. Esta selectividade contribui também para a economia do processo.

Os métodos descritos em a. - j. são também adequados para a preparação dos correspondentes compostos 3-Z-propoxi substituídos e 3-Z-isopropoxi substituídos opticamente activos, em que Z representa flúor ou hidroxi protegidos (e seus análogos de grupo tio), utilizando como compostos de partida respectivamente os compostos referidos no Quadro I como Reagente 2, em que Z representa flúor ou hidroxi protegido, R'' representa um grupo de protecção hidroxi e em que L representa um grupo removível conforme anteriormente exemplificado. No caso de a reacção proporcionar uma mistura de regioisómeros a sua proporção está dependente da electronegatividade de Z, especialmente no caso de se utilizar oxiranos tal como no método descrito em b.. Os resultados das diversas preparações de compostos de partida relativamente à conservação da quiralidade e à ocorrência de regioisómeros encontram-se resumidos no Quadro I.

....

Quadro I Preparação de compostos de partida de fórmulas I e II
(corresp. IX e X)

Método	Reagente 1	Reagente 2 (R)- ou (S)-	Conservação da quiralidade dos compostos O (2) S	Ausência de regioisômeros no produto 0 (3) S
a.	2,4-difluoro-3-halonitrobenzeno	3-Z-1,2-propanodiol *	++ ++	- + (1)
b.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	2-CH ₂ Z-oxirano	+/- ++	- +
c.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	1-L-3-Z-2-propanol	+ ++	- +
d.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	3-Z-1,2-propanodiol	++ (i) ++ (i)	- -
e.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	2-OR"-3-Z-propanol	++ ++	+ +
f.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	1-OR"-3-Z-2-propanol	++ (i) ++ (i)	+ +
g.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	1-L-2-OR"-3-Z-propano	+ ++	+ +
h.	3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol *	2-L-1-OR"-3-Z-propano	+ (i) ++ (i)	+ +
i.	2,4-difluoro-3-halonitrobenzeno	2-OR"-3-Z-propanol *	++ ++	+ +
j.	2,4-difluoro-3-halonitrobenzeno	1-OR"-3-Z-2-propanol *	++ ++	+ +

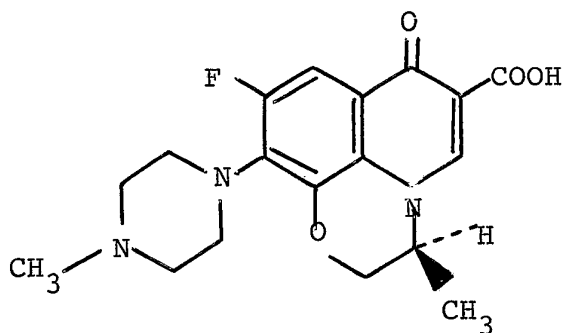
* inclusive do correspondente composto tio
Z hidrogênio, fluoro, hidroxil protegido
L grupo removível
(i) inversão com um dos regioisômeros
(1) apenas fracos rendimentos
(2) ++ : produtos opticamente puros (< 2% de estereoisômeros)
+ : produtos substancialmente puros (< 6% de estereoisômero)
+/- : mais ou menos puros, dependendo da natureza de Z
(3) + : não se formam regioisômeros; - : formam-se regioisômeros

compostos O:
caracterizado por um (iso)propoxi subst.
compostos S:
caracterizado por um (iso)propilíio sub.

Com os compostos obtidos substituídos por Z, utilizando o processo da presente invenção anteriormente descrito, obtém-se 2-CH₂Z e 3-CH₂Z-benzoxazinas e as correspondentes benzotiazinas.

As (R)- ou (S)-7-fluoro-8-X-3,4-di-hidro-2H-[1,4]benzoxazinas e -benzotiazinas de fórmula geral III, em que um dos substituintes R¹-R⁴ é CH₂OH ou CH₂Z, sendo os restantes hidrogênio, em que Z representa hidrogênio, flúor ou hidróxi protegido e X representa flúor, cloro, metilo ou hidrogênio, com a condição de no caso das benzoxazinas em que R³ e R⁴ representam ambos hidrogênio, X representar metilo ou hidrogênio, e bem assim as correspondentes benzotiazinas são compostos novos.

As benzoxazinas e benzotiazinas substituídas, opticamente activas, preparadas de acordo com a presente invenção constituem compostos úteis. Entre este grupo são representativos os compostos de partida utilizados em processos conhecidos para a preparação de pirido-benzoxazinas e de pirido-benzotiazinas, entre as quais se encontram importantes quinolonas anti-bacterianas tais como (S)-ofloxacina (Fórmula IV).



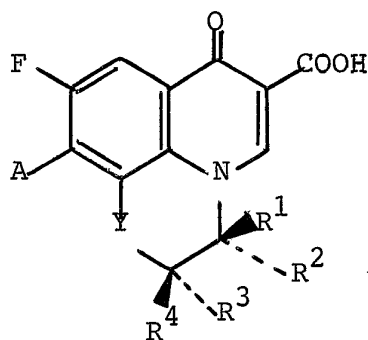
IV

Diferentemente dos métodos da técnica anterior adequados para a produção de pirido-benzoxazinas e de pirido-benzotiazinas, nos quais se utiliza frequentemente compostos que são racêmicos de tal modo que se torna inevitável um passo de resolução quando se pretender um produto final opticamente activo, a presente invenção proporciona um método sem um dispendioso passo de resolução, uma vez que o processo da presente

invenção proporciona compostos de partida relativamente baratos os quais já por si são opticamente puros, ou pelo menos substancialmente puros e assim permanecem nos passos subsequentes do processo conhecido durante o qual é conservada a quiralidade. De acordo com os aspectos mais preferenciais não se detecta mais do que 2% do outro estereoisômero no produto resultante.

Em consequência, de acordo com outro aspecto da presente invenção, faz-se a preparação de pirido-benzoxazinas e de pirido-benzotiazinas opticamente activas, por métodos conhecidos de per si a partir das benzoxazinas e das benzotiazinas de acordo com a presente invenção e caracterizadas pela configuração estereoquímica necessária para se obter o produto final opticamente activo e especificamente desejado.

Estes produtos pertencem a um grupo de ácidos (R)- e (S)-10-A-9-fluoro-2,3-di-hidro-2-(ou 3)-CH₂Z-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]-benzoxazina-6-carboxílicos e correspondentes tio-análogos, sendo esse grupo representado pela fórmula geral V



V

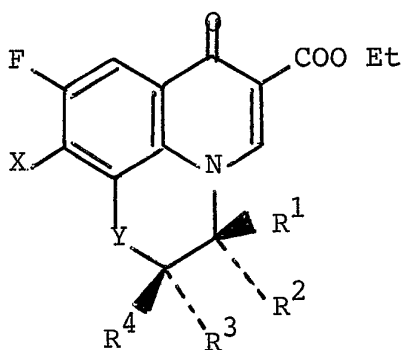
em que um dos radicais R¹, R², R³ e R⁴ representa CH₂Z ou CH₂OH e os outros radicais R representam hidrogênio, A representa X ou NQ¹Q², em que X, Y e Z possuem as significações anteriormente definidas e em que Q¹ e Q² são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou um grupo alquilo(C₁-C₆), com a condição de Q¹ e Q² não representarem ambos hidrogênio, ou Q¹ e Q² em conjunto formarem um anel heterocíclico(C₃-C₇) o qual contém um ou dois átomos de azoto no anel e/ou um átomo de oxigênio no anel, podendo esse anel ser substituído por um grupo alquilo(C₁-C₄).

Os anéis heterocíclicos adequados são: a piperazina, 1-metil-piperazina, pirrolidina, 2- ou 3-metil-pirrolidina e imidazol.

Os compostos de fórmula V em que A e os radicais R^1 - R^4 possuem as significações anteriores, com a condição de no caso das pirido-benzoxazinas R^3 e R^4 representarem ambos hidrogênio e A representar metilo ou hidrogênio, são compostos novos.

Um método adequado conhecido na especialidade para se fazer a preparação destes compostos a partir das benzoxazinas e das benzotiazinas de fórmula III, obtidas de acordo com a presente invenção, consiste em:

- se fazer reagir a benzoxazina ou a benzotiazina com um etoxi-metileno-malonato de dialquilo (C_1 - C_6) (preferencialmente de dietilo).
- se fechar posteriormente o anel na presença de um ácido,
- se hidrolisar o ester etílico obtido de acordo com a fórmula VI.



VI

em que os radicais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y possuem as significações anteriormente definidas para o correspondente ácido carboxílico,

- se substituir opcionalmente o átomo de flúor da posição 10 do ácido carboxílico obtido, por uma amina NHQ^1Q^2 , em que Q^1 e Q^2 possuem as significações anteriormente definidas. No caso de se pretender substituir uma 10-cloro-pirido-benzotiazina, deverá oxidar-se primeiro o enxofre para proporcionar sulfóxido ou sulfona e depois reduz-se novamente após a reacção de substituição.

Ao grupo das novas pirido-benzotiazinas preparadas de acordo com a presente invenção pertencem os compostos que exibem, conforme se mostra no Quadro II, notável actividade anti-bacteriana, a qual é igual ou ligeiramente inferior à actividade anti-bacteriana da ofloxacina. Possuem a vantagem adicional de não poderem passar a barreira sangue/cérebro.

Quadro II				
Bactérias	(S)-ofloxacina		GBR 23790	
	MIC	MBC	MIC	MBC
1. Staph. aureus	0.04	0.04	0.08	0.08
	0.16	0.32	0.16	0.32
2. E. coli	0.04	0.04	0.08	0.08
	0.04	0.04	0.08	0.08
3 Strep. faecalis	1.25	1.25	1.25	2.5
	1.25	1.25	1.25	2.5
4. Ps. aeruginosa	0.63	1.25	1.25	2.5
	0.63	0.63	1.25	2.5

O GBR 23790 é o ácido (S)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-di-hidro-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzotiazina-6-carboxílico, o qual é a S-ofloxacina, mas com o átomo de oxigénio do anel substituído por um átomo de enxofre no anel.

MIC = Concentração Inibidora Mínima (mg/l)

MBC = Concentração Bactericida Mínima (mg/l)

Cada ensaio foi efectuado em duplicado.

O GBR 23790 na sua forma racémica é conhecido desde a Publicação da Patente Europeia Nº 0165375 (composto (p) no Quadro I). Os seus valores de MIC, para as bactérias 1, 2 e 4 indicadas no Quadro II anterior, são respectivamente 0,78; 0,78 e 50. Aparentemente a substância racémica é muito menos poderosa.



De acordo com um aspecto adicional da presente invenção, os compostos terapeuticamente úteis representativos das pirido-benzoxazinas de fórmula V obtidas de acordo com a presente invenção ou as correspondentes pirido-benzotiazinas na sua forma simples, particularmente a (S)-ofloxacina opticamente activa e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, são utilizados em quantidades anti-bacterianas eficazes para a preparação de composições farmacêuticas.

Estes compostos podem ser administrados isoladamente, mas geralmente serão administrados em mistura com diluentes ou veículos farmaceuticamente aceitáveis seleccionados tendo em vista a via de administração pretendida e a prática farmacêutica normalizada. Por exemplo, podem ser administrados oralmente na forma de pastilhas contendo excipientes tais como o amido ou a lactose, ou na forma de cápsulas isoladamente ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou de suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Os compostos podem ficar contidos em composições adequadas para utilização parenteral, intramuscular, intravenosa ou subcutânea. Para administração parenteral a melhor forma consiste em utilizar soluções aquosas esterilizadas as quais podem conter outros solutos, por exemplo, sal ou glicose suficientes para tornar a solução isotónica.

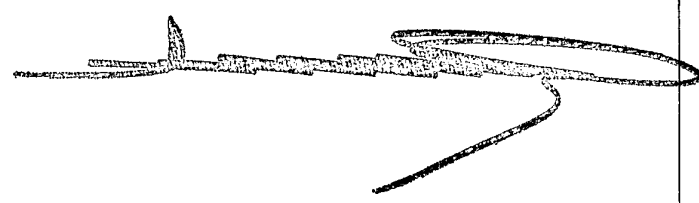
Os exemplos que se apresentam a seguir devem ser considerados a título ilustrativo e não deverão ser tomados como uma limitação da presente invenção.

EXEMPLOS

Observações Gerais

De um modo geral, os espectros de RMN foram medidos num espectrómetro de "Brucker AM 360 MHz". Em alguns casos utilizou-se um espectrómetro de "Brucker AM 600 MHz".

Para as determinações espectrais de pureza



óptica por RMN introduziu-se (R)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)-etanol, de preferência à temperatura de 253°K.

Os compostos de partida (3C) opticamente activos foram preparados a partir de (R)-lactato de isobutilo, (S)-lactato de etilo e (R)-2,3-isopropilideno-dioxi-1-propanol (R-solketal), utilizando métodos bem conhecidos. Utilizou-se o óxido de (R)- e de (S)-propileno e também (R)-2,3-isopropilideno-dioxi-1-propanol na sua forma simples.

Todos estes compostos se encontram comercialmente disponíveis.

Normalmente as reacções foram efectuadas sob uma corrente de N₂ seco.

Relativamente à nomenclatura, introduziu-se um grupo isopropoxi substituído o que significa que é sinónimo de um grupo 1-metil-etoxi substituído. Por exemplo, o nome 3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno é utilizado para 3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-1-metil-etoxi)nitro-benzeno.

Exemplo 1

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e
(R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Adicionou-se uma solução de 11,4 g de (R)-1,2-propano-diol em 50 ml de tetra-hidrofurano a uma suspensão de 1,8 g de hidreto de sódio em 75 ml de tetra-hidrofurano ao mesmo tempo que se agitava à temperatura de 0°C. Formou-se um precipitado oleoso do sal de sódio. Depois de se agitar durante 20 minutos arrefeceu-se a mistura de reacção para 40°C e adicionou-se uma solução de 13,28 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 75 ml de tetra-hidrofurano. Após reagir durante 1 hora à temperatura de -40°C e durante 1 hora à temperatura de 0°C evaporou-se a mistura de reacção até à secura, dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e lavou-se a solução com água.



Secou-se a camada etérea sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Fez-se a cromatografia do resíduo numa coluna de gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1). Verificou-se que o produto oleoso na quantidade de 10,3 g era constituído por uma mistura 3:2 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 59%. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = + 28,8^{\circ} / c=2, \text{CHCl}_3$) e utilizou-se assim mesmo no Exemplo 2.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) composto principal: delta = 1,26 (d, 3H), 2,66 (s. br, 1H), 4,11 e 4,39 (2x m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,74 (m, 1H).

Composto secundário: delta = 1,40 (d, 3H), 2.66 (s br., 1H), 3,80 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,72 (m, 1H).

Exemplo 2

(R)-3,4-difluoro-2-(2-mesil-oxi-propoxi)nitro-benzeno e
(R)-3,4-difluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)nitro-benzeno

A 14,67 g da mistura descrita no Exemplo 1 e dissolvida em 250 ml de éter dietílico anidro adicionou-se 12,0 ml de trietil-amina. A esta solução adicionou-se gota a gota uma solução de 7,44 g de cloreto de metano/sulfonilo em 75 ml de éter dietílico anidro, enquanto se agitava mantendo a temperatura entre 15 e 20°C.

Depois de se ter agitado durante 0,5 horas a conversão ficou completa conforme demonstrado por TLC sobre gel de sílica (hexano/éter dietílico; 2/3) e adicionou-se água, separou-se a fase orgânica, lavou-se cinco vezes com água e se cou-se sobre sulfato de sódio anidro.

Depois filtrou-se a solução orgânica e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar 19,3 g de uma mistura 3:2 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 98,5%. Esta mistura de mesilatos foi utilizada tal como estava no Exemplo 3.



Exemplo 3

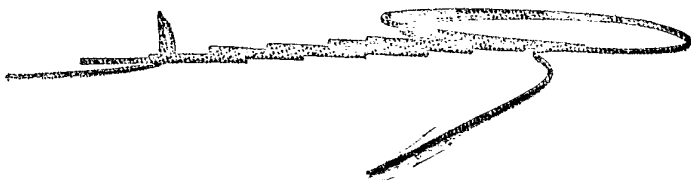
(R)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina e
(R)-3,4-difluoro-2-(1-metil-oxi-isopropoxi)anilina

A 18,7 g da mistura preparada no Exemplo 2 e dissolvida em 60 ml de etanol absoluto adicionou-se 3 g de 10% de Pd/C e saturou-se a mistura com H₂ a uma temperatura compreendida entre 20-25°C, com agitação. Depois de ter sido absorvida a quantidade necessária de H₂ filtrou-se a mistura de reação sobre "Hyflo" (RTM) e concentrou-se o filtrado. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, lavou-se com água a solução etérea, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. A produção foi de 16,3 g de uma mistura 3:2 dos compostos em epígrafe (96%). Utilizou-se esta mistura tal como estava no Exemplo 4.

Exemplo 4

(S)-(-)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Adicionou-se 14,2 g de terc-butóxido de potássio, em pequenas quantidades e com agitação, a uma solução de 16,02 g da mistura preparada no Exemplo 3 e dissolveu-se em 500 ml de tetra-hidrofurano anidro. Manteve-se a temperatura compreendida entre 20-25°C e agitou-se a mistura de reação durante 30 minutos. A seguir evaporou-se a mistura até à secura e dissolveu-se o resíduo numa mistura 1:1 de água e de éter dietílico. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se. O resíduo oleoso (10 g) continha dois produtos os quais foram separados por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente : éter dietílico/hexano; 1/1). Fez-se a combinação das fracções que continham o produto principal e evaporou-se para proporcionar 3,5 g de (S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina. Rendimento = 33%. $[\alpha]_D^{22} = -6,3^\circ$ (c=2,1, CHCl₃). O produto estava contaminado com menos do que 2% do



isômero (R).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,19 (d, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,79 e 4,28 (2x dd, 1H), 6,25 (m, 1H), 6,54 (m, 1H).

Exemplo 5

(R)-(+)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Fez-se a combinação das fracções que continham o sub-produto do Exemplo 4 e evaporou-se até à secura para proporcionar 2,6 g de (R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina. Rendimento = 25%.

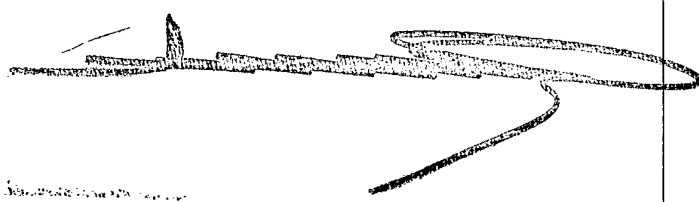
$[\alpha]_D^{22} = +37,7^\circ$ (c=2.33, CHCl_3). A pureza óptica foi superior a 99,0% conforme demonstrado por espectroscopia de RMN. O espectro de RMN apresentou-se idêntico ao da (R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina, previamente preparada por conversão de 2,3-difluoro-6-nitrofenol com óxido de (R)-propileno e etil-di-isopropil-amina à temperatura de 140°C . Após o manuseamento habitual obteve-se uma mistura 3:2 dz (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e de (R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno. Fez-se a mesclagem dessa mistura tal como estava, reduziu-se, ciclizou-se e finalmente fez-se a separação conforme descrito nos Exemplos 2, 3 e 4.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,42 (d, 3H), 3,10 e 3,36 (2x dd, 2H), 3,26 (s br., 1H), 4,28 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,54 (m, 1H).

Exemplo 6

(S)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo

Durante duas horas agitou-se sob uma atmosfera de azoto e aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre $140-145^\circ\text{C}$ uma mistura de 2,66 g de (S)-(-)-7,8-difluoro-3,4-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]-benzoxazina preparada conforme descrito no Exemplo 4 e de 3,11 g de etoxi-metileno-



-malonato de dietilo. Após o arrefecimento adicionou-se 20 g de polifosfato de etilo e aqueceu-se novamente a mistura à temperatura de 140-145°C durante 1 hora. Após o arrefecimento verteu-se a mistura de reacção em gelo/água e extraiu-se três vezes com clorofórmio. As camadas orgânicas recolhidas foram lavadas com uma solução de 5% de carbonato de sódio e água. Secou-se a solução orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Adicionou-se éter dietílico ao resíduo e filtrou-se o material cristalino, lavou-se e secou-se para proporcionar 3,1 g do produto em epígrafe (70%). p.f. 254-255°C. $[\alpha]_D^{22} = -64,8^\circ$ (c=0,25, ácido acético).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,19 (tr, 3H), 1,44 (d, 3H), 4,38 (m, 4H), 4,84 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,97 (s, 1H).

Exemplo 7

Ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de]benzoxazina-6-carboxílico

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 3,2 g de (S)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo, de 32 ml de ácido acético e de 8 ml de ácido clorídrico concentrado. Após o arrefecimento para 5°C os cristais precipitados foram recolhidos por filtração e foram lavados sucessivamente com água, etanol e com éter distílico.

Após a secagem obteve-se 2,64 g do produto em epígrafe. Rendimento = 91%. p.f. 300°C. $[\alpha]_D^{22} = -64,9^\circ$ (c=1,0, DMSO).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,46 (d, 3H), 4,38 (ABq, 2H), 4,85 (m, 1H), 7,75 (dd, 1H), 9,04 (s, 1H).

Exemplo 8

- Ácido (S)-(-)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

lico

Adicionou-se gota a gota 7 ml de BF_3 a uma suspensão de 1,41 g de ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico em 150 ml de éter dietílico enquanto se agitava à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reacção durante 5 horas, a seguir recolheu-se o precipitado por sucção, lavou-se com éter dietílico e secou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o quelato resultante em 15 ml de dimetil-sulfóxido seco e adicionou-se à solução 1,42 ml de trietil-amina e 0,8 g de N-metil-piperazina. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas, seguindo-se depois a concentração até à secura, sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com éter dietílico e dissolveu-se em 40 ml de metanol e 1,42 ml de trietil-amina e aqueceu-se a solução à temperatura de refluxo durante 24 horas. Após o arrefecimento concentrou-se a mistura de reacção até à secura, dissolveu-se o resíduo em 50 ml de ácido clorídrico aquoso a 10% e extraiu-se a solução três vezes com clorofórmio. Separou-se a camada orgânica e ajustou-se o pH para 11 utilizando hidróxido de sódio 4 N e depois ajustou-se o pH para 7,3 utilizando ácido clorídrico aquoso 1N. Extraíu-se a solução três vezes com porções de 200 de clorofórmio, secou-se o extracto sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se até à secura. O pó resultante recristalizou a partir de etanol/éter dietílico para proporcionar 1,0 g do produto em epígrafe. Rendimento = 55%. P.f. $240-245^\circ\text{C}$. (dec). $[\alpha]_D^{22} = -77.8^\circ$ (c=0,2, 0,05N NaOH).

Exemplo 9

Ácido (S)-(-)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

Adicionou-se 1,2 g de N-metil-piperazina a 1,15 g de ácido (S)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico dissolvido em 6 ml de piridina. A seguir aqueceu-se a mistura à tem-

peratura de 120°C durante 10 horas, com agitação. Após o arrefecimento fez-se o processamento conforme descrito no Exemplo 8. Neste caso adicionou-se éter dietílico ao resíduo obtido por evaporação do extracto de clorofórmio. Filtrou-se o material cristalino assim formado, lavou-se e secou-se para proporcionar 1,3 g de material bruto. A recristalização a partir de isopropanol proporcionou 1,1 g do produto em epígrafe. Rendimento = 74,3%. $[\alpha]_D^{22} = -78,1^\circ$ (c=0,2, 0,05N NaOH). P.f. 225-226°C.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,62 (d, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,58 (s br., 4H), 3,41 (m, 4H), 4,44 (ABq, 2H), 4,59 (m, 1H), 7.67 (d, 1H), 8,65 (s, 1H).

Exemplo 10

(R)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo

Deixou-se reagir uma mistura de 1,00 g de R-(+)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina, produzida conforme indicado no Exemplo 5, com 1,16 g de etoxi-metileno-malonato de dietilo, sob as condições descritas no Exemplo 6 e efectuou-se o processamento conforme ali descrito. Isolou-se 1,3 g do produto em epígrafe. Rendimento = 78%.

P.f. 254-255°C. $[\alpha]_D^{22} = -88,4^\circ$ (c=0,16, CHCl_3).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,16 (tr, 3H), 1,39 (d, 3H), 4,20 e 4,58 (2x dd, 2H), 4,33 (q, 2H), 4.42 (m, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,84 (s, 1H).

Exemplo 11

Ácido (R)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

Tratou-se 2,8 g de (R)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo com 28 ml de ácido acético e com 7 ml de ácido clorídrico concentrado, conforme descrito no Exemplo 7.

Após o processamento habitual obteve-se 2,2 g do produto em epígrafe. Rendimento = 87%. P.f. 278.280°C. $[\alpha]_D^{22} = -56,4^\circ$ (c=0,2, CHCl₃).

¹H RMN (CF₃COOD, ppm) delta = 1,46 (d, 3H), 4,28 e 4,67 (dd, d, 2H), 4,49 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,79 (s, 1H).

Exemplo 12

Ácido (R)-(-)-9-fluoro-2,3-di-hidro-2-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

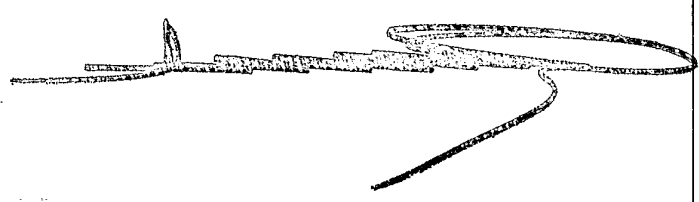
Durante 6 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 2,0 g de ácido (R)-(-)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6 carboxílico e de 2,1 g de N-metil-piperazina em 10,4 ml de piridina. Após o arrefecimento evaporou-se a mistura de reação até à secura e depois adicionou-se água ao resíduo e o produto cristalino assim obtido foi filtrado e lavado com água e com etanol. Efectuou-se nova purificação dissolvendo o produto bruto em hidróxido de sódio diluído e induziu-se a cristalização adicionando ácido clorídrico aquoso 1N até se obter um valor de pH = 7,3. Fez-se a filtração dos cristais, lavou-se e secou-se para proporcionar 2,2 g do composto em epígrafe. Rendimento = 85%. P.f. 295°C (dec). $[\alpha]_D^{22} = -46,9^\circ$ (c=0,29, 0,05N NaOH).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,63 (d, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,72 (s br., 4H) 3,49 (s br., 4H), 4,06 e 4,33 (2x dd, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).

Exemplo 13

(S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e
(S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Adicionou-se 7,6 g de (S)-1,2-propano-diol dissolvido em 25 ml de tetra-hidrofurano a 1,2 g de hidreto de sódio em suspensão em 50 ml de tetra-hidrofurano e após a me-



talação adicionou-se 8,85 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 25 ml de tetra-hidrofurano. Tanto as condições de reacção como as condições de processamento foram idênticas às descritas no Exemplo 1.

Após purificação por cromatografia em coluna obteve-se 8 g de um produto oleoso constituído por uma mistura 3:2 dos isómeros em epígrafe. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -29,3^{\circ}$ ($c = 2,09$, CHCl_3). Verificou-se que os dois isómeros eram opticamente puros, conforme confirmado por RMN.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) : delta = 1,26 (d, 3H), 4,12 e 4,38 (2x m, 2H), 4,22 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,72 (m, 1H).

Composto secundário: delta = 1,40 (d, 3H), 3,77 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

Adicionalmente isolou-se 1,3 g de (S)-1,2-bis(2,3-difluoro-6-nitro-fenoxi)propano ligeiramente impuro.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,53 (d, 3H), 4,38 e 4,61 (2x m, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

Exemplo 14

(S)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno e
(S)-3,4-difluoro-2-(1-metil-oxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Tratou-se 11,1 g da mistura descrita no exemplo 13 e 9,2 ml de trietil-amina em 200 ml de éter dietílico, com 5,7 g de cloreto de metano-sulfonilo diluído com 50 ml de éter dietílico conforme descrito no Exemplo 2. Após o processamento habitual fez-se o isolamento de 14,3 g de uma mistura 3:2 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 100%. A mistura apresentou o valor característico $[\alpha]_D^{22} = +27,1^{\circ}$ ($c = 1,64$, CHCl_3) e utilizou-se assim mesmo no Exemplo 15.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) composto principal: delta = 1,53 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), Composto secundário: delta = 1,47 (d, 3H), 3,03 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,38 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,74 (m, 1H).

Exemplo 15

(S)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina e
(S)-3,4-difluoro-2-(1-metil-oxi-isopropoxi)anilina

A 14,0 g da mistura preparada no Exemplo 14 e dissolvida em 200 ml de etanol absoluto adicionou-se 3 g de 10% de Pd/C e saturou-se a mistura com H₂ a uma temperatura compreendida entre 20-25°C, enquanto se agitava vigorosamente. Após a absorção da quantidade necessária de H₂ manuseou-se a mistura de reacção de acordo com o Exemplo 3. Fez-se o isolamento de 11,9 g de uma mistura dos compostos em epígrafe. Rendimento = 94%. Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 16.

Exemplo 16

(R)-(+)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Adicionou-se 10,0 g de terc-butóxido de potássio em pequenas porções enquanto se agitava, a 11,24 g da mistura preparada no Exemplo 15 e dissolveu-se em 300 ml de tetra-hidrofurano anidro. Após o processamento de acordo com o Exemplo 4 obteve-se 1,5 g do produto em epígrafe na forma opticamente pura (detectou-se por RMN menos do que 1% do enantiômero). Rendimento = 20%. $[\alpha]_D^{22} = +6,7^\circ$ (c=1,79, CHCl₃). O espectro de RMN foi idêntico ao do Exemplo 4.

Exemplo 17

(S)-(-)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Procedeu-se à recolha das fracções contendo o sub-produto do Exemplo 16 e evaporou-se para proporcionar 1,15 g da (S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina opticamente pura, conforme demonstrado por espectroscopia de RMN. Rendimento = 15%. $[\alpha]_D^{22} = -38,3^\circ$ (c=1,91, CHCl₃). O espectro de RMN foi idêntico ao do Exemplo 5.

Exemplo 18

(R)-(+) -9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-
[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo

Efectuou-se a reacção partindo de 1,35 g de (R)-(+) -7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina e de 1,58 g de etoxi-metileno-malonato de dietilo para a reacção de condensação e de 10 g de polifosfato de etilo para a reacção de fecho do anel, de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 6. Obteve-se 1,38 g do composto em epígrafe.

Rendimento = 61%.

$[\alpha]_D^{22} +67,8^{\circ}\text{C}$ (c=0,24, ácido acético).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,21 (tr, 3H), 1,47 (d, 3H), 4,41 (m, 4H), 4,88 (m, 1H), 7,78 (tr, 1H), 9,00 (s, 1H).

Exemplo 19

Ácido (R)-(+) -9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido
[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 1,3 g de (R)-(+) -9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo, de 13 ml de ácido acético e de 3,25 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado. Após o arrefecimento para a temperatura de 0°C fez-se a recolha dos cristais por filtração e lavou-se sucessivamente com água, com etanol e com éter dietílico. Após a secagem obteve-se 1,05 g do produto em epígrafe. Rendimento = 89%. P.f. 300°C . $[\alpha]_D^{22} = +64,0^{\circ}$ (c=0,2, DMSO).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,53 (d, 3H), 4,46 (ABq, 2H), 4,74 (m, 1H), 7,84 (tr, 1H), 9,13 (s, 1H).

Exemplo 20

- Ácido (R)-(+) -9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil) -7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxí-

lico.

Durante 8 horas agitou-se ao refluxo uma mistura de 0,95 g de ácido (R)-(+)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico, de 5 ml de piridina e de 1,0 g de N-metil-piperazina. Após o arrefecimento manuseou-se a mistura de reacção conforme descrito no Exemplo 8. Adicionou-se éter dietílico ao resíduo e fez-se a filtração e a lavagem do material sólido assim obtido. O produto bruto recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 1,0 g do composto em epígrafe. Rendimento = 82%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,63 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,58 (s br., 4H), 3,43 (m, 4H), 4,44 (ABq, 2H), 4,62 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,67 (s, 1H).

Exemplo 21

(S)-(+)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido-
[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo

Executou-se o procedimento do Exemplo 10, partindo de 1,0 g de (S)-(+)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-4H-[1,4]benzoxazina. A adição de éter dietílico proporcionou 1,3 g do composto em epígrafe. Rendimento = 78%. P.f. 252-253°C.

$[\alpha]_D^{22} = +89,2$ (c=0,2, CHCl_3).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,25 (tr, 3H), 1,48 (d, 3H), 4,30 e 4,67 (dd, d, 2H), 4,42 (q, 2H), 4,52 (m, 1H), 7,78 (tr, 1H), 8,93 (s, 1H).

Exemplo 22

Ácido (S)-(+)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-
-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carboxílico

Fez-se a hidrólise de 1,25 g de (S)-(+)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3][1,4]benzoxazina-6-carboxilato de etilo e manuseou-se de acordo com o

Exemplo 11. Obteve-se 0,93 g do produto em epígrafe. Rendimen-
to = 82%. P.f. 288-289°C. $[\alpha]_D^{22} = +65,3^\circ$ (c0,15, CHCl₃).

¹H RMN (CF₃COOD, ppm) delta = 1,43 (d, 3H), 4,26 e 4,64
(dd,d,2H), 4,47 (m, 1H), 7,74 (dd, 1H), 8,96 (s, 1H).

Exemplo 23

Ácido (S)-(+)-9-fluoro-2,3-di-hidro-2-metil-10-(4-metil-1-pi-
perazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazina-6-carbo-
xílico

Durante 8 horas aqueceu-se à temperatura de
refluxo uma mistura de 0,84 g de ácido (S)-(+)-9,10-difluoro-
-2,3-di-hidro-2-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazi-
na-6-carboxílico, de 4,3 ml de piridina e de 0,85 g de N-metil-
-piperazina. Após o arrefecimento manuseou-se a mistura confor-
me descrito no Exemplo 12. Fez-se o isolamento de 0,9 g do pro-
duto em epígrafe. Rendimento = 83%. P.f. 293-295°C. $[\alpha]_D^{22} =$
 $= +46,4^\circ$ (c=0,19, 0,05N NaOH).

¹H RMN (D₂O 1 gota de 10N NaOD, ppm) delta = 1,30 (d, 3H),
2,09 (s, 3H), 2,35 (s br., 4H), 3,00 (s br., 4H) 3,64 (tr,
1H), 4,09 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,97 (s, 1H).

Exemplo 24

(S)-(-)-3,4-difluoro-2-[2-(2-tetra-hidropiranyl-oxi)propoxi]-
nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 15,69
g de azo-dicarboxilato de dietilo em 50 ml de tetra-hidrofura-
no a uma solução de 12,29 g de 2,3-difluoro-6-nitro-fenol, de
11,25 g de (S)-2-(2-tetra-hidropiranyl-oxi)-1-propanol e de
23,68 g de trifenil-fosfina em 250 ml de tetra-hidrofurano. A
adição ficou completa decorridas 1,75 horas tendo-se mantido
a temperatura a 25°C por arrefecimento em banho de água. Agi-
tou-se a mistura de reacção durante a noite à temperatura am-
biente. A seguir removeu-se o solvente por destilação e tratou

-se o resíduo com uma mistura 1:1 de éter dietílico e de éter do petróleo (40-60). Separou-se o sólido por filtração e lavou-se a solução quatro vezes com uma solução de hidróxido de sódio 0,1 N, uma vez com uma solução salina e com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se para proporcionar 34,93 g de produto bruto. Fez-se a cromatografia deste material numa coluna de gel sílica (eluente: tolueno/acetona: 9/1). As frações contendo produto foram recolhidas e depois fez-se a evaporação até à secura. Obteve-se 15,64 g do composto em epígrafe. Rendimento = 70%. $[\alpha]_D^{22} = -13,9^\circ$ (c=1,2, CHCl₃). Verificou-se que o produto era uma mistura 3:2 de diastereômeros.

¹H RMN (CDCl₃, ppm), composto principal, delta = 1,33 (d, 3H), 1,5-1,9 (m, 6H), 3,49 e 3,88 (2x m, 2H), 4,1-4,4 (m, 3H), 4,79 (tr, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,65 (m, 1H).

Composto secundário, delta = 1,28 (d, 3H), 1,5-1,9 (m, 6H), 3,49 e 3,88 (2x m, 2H), 4,1-4,4 (m, 3H), 4,73 (tr, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,65 /m, 1H).

Exemplo 25

(S)-(-)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno

A uma suspensão de 3,3 g de resina de permuta iônica "Dowex 50W-XB-400 H⁺ (RTM" em 60 ml de metanol adicionou-se 3,3 g de (S)-(-)-3,4-difluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-piranyl-oxi)propoxi]nitro-benzeno, enquanto se mantinha a agitação. Após reacção à temperatura ambiente durante 40 minutos filtrou-se a resina de permuta iônica e evaporou-se o filtrado até à secura. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e lavou-se a solução com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. O resíduo, na quantidade de 2,3 g de um produto oleoso (100% de rendimento), foi utilizado assim mesmo no Exemplo 26. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = 3,9^\circ$ (c=2,3, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,26 (d, 3H), 2,73 (s br., 1H), 4,12 e 4,39 (2x m, 2H), 4.23 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.74 (m, 1H).

Exemplo 26

(S)-(-)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno

Adicionou-se uma solução de 1,15 g de cloreto de metano-sulfonilo em 10 ml de éter dietílico a uma solução agitada de 2,2 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e de 1,5 g de trietil-amina em 50 ml de éter dietílico enquanto se mantinha a temperatura entre 15 e 20°C. Decorridos 30 minutos manuseou-se a mistura de reacção pelo processo habitual (Exemplo 2). Obteve-se 3,4 g do produto em epígrafe. Rendimento = 100%. Utilizou-se o produto no Exemplo 27 sem purificação adicional. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -2,5^\circ$ (c=2,0, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,55 (d, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,37 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.73 (m, 1H).

Exemplo 27

(S)-(-)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina

Fez-se a redução de uma solução de 3,3 g de (S)-(-)-3,4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno em 60 ml de etanol absoluto utilizando 0,2 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C e utilizando H₂ e depois manuseou-se a mistura de reacção de acordo com o Exemplo 3.

Obteve-se 2,6 de um óleo com um rendimento de 100%. O produto apresentou o valor característico $[\alpha]_D^{22} = -3,5^\circ$ (c=2, CHCl₃) e utilizou-se assim mesmo no Exemplo 28.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,47 (d, 3H), 3,09 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 5,15 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,73 (m, 1H).

Exemplo 28

(R)-(+)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina



Fez-se a ciclização de 2,5 g de (S)-(-)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina em 80 ml de tetra-hidrofurano anidro por adição de 2,3 g de terc-butóxido de potássio e manuseou-se conforme descrito no Exemplo 4.

Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40/60)/éter dietílico: 3/2 para proporcionar 0,6 g do produto em epígrafe. Rendimento igual a 37,5%. $[\alpha]_D^{22} = +8,7^\circ$ (c=2,0, CHCl₃). Demonstrou-se que o produto era opticamente puro conforme confirmado por RMN e que estava contaminado com vestígios de 2-alloxi-3,4-difluoro-anilina.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,20 (d, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,78 e 4,27 (2x, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,56 (m, 1H).

Repetiu-se a reacção anteriormente descrita partindo de 3,0 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)-anilina. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40/60)/éter dietílico: 1/1) para proporcionar 0,85 g do produto em epígrafe. Rendimento igual a 43%.

Além disso isolou-se 0,25 de um sub-produto o qual apresentou uma reacção positiva ao teste da ninidrina. Verificou-se a estrutura por RMN tendo-se constatado que se tratava de (3R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-4-[(1R)-2-(6-amino-2,3-difluoro-fenoxi)-1-metil-etil]-[1,4]benzoxazina.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,21 e 1,35 (2x d, 6H), 3,48 (s br., 2H), 3,6-4,3 (m, 6H), 6,30 e 6,47 (2x m, 2H), 6,64 (m, 2H).

Exemplo 29

(R)-3,4-difluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-piranyl-oxi)propoxi]nitro-benzeno

Com 0,2 g de hidreto de sódio a 60%, previamente lavado com pentano, fez-se uma suspensão em 10 ml de tetra-hidrofurano. A seguir adicionou-se à suspensão agitada uma

mistura de 3,2 g de (R)-2-(2-tetra-hidro-pirani-oxi)-1-propa-
nol e de 10 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura de
reacção durante 0,5 horas. Adicionou-se lentamente a solução
límpida resultante a uma solução agitada de 0,89 g de 2,3,4-tri-
fluoro-nitro-benzeno em 10 ml de tetra-hidrofurano enquanto se
mantinha a temperatura compreendida entre 15 e 20°C. Agitou-se
a mistura de reacção durante mais 0,5 horas e depois concentrou-
-se. Adicionou-se água e éter dietílico ao resíduo. Separou-se
a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de
sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida.

Purificou-se o resíduo bruto por cromatogra-
fia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico/trie-
til-amina: 3/2/0,1) para proporcionar 1,25 g do produto em epí-
grafe na forma de uma mistura de diastereómeros (proporção 55/
45). Rendimento igual a 78,4%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,30 (d, 3H), 1,33 (d, 3H), 1,4-
-1,9 (m, 6H), 3,50 e 3,88 (2x m, 2H), 4,1-4,4 (m, 3H), 4,75
(tr, 1H), 4,79 (tr, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

Exemplo 30

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno

Adicionou-se 0,75 g de resina de permuta iônica
ca "Dowex 50W-X8-400 H^+ (RTM)" a uma solução agitada de 0,75 g
de (R)-3,4-difluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-pirani-oxi)propoxi]ni-
tro-benzeno em 15 ml de metanol. Depois de se agitar durante
0,5 horas filtrou-se a resina de permuta iônica e concentrou-
-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 0,5 g do
produto em epígrafe num estado oleoso. Rendimento = 95,2%. O
produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = +3,3^\circ$ (c=2,4;
 CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 ; ppm) delta = 1,27 (d, 3H), 2,93 (s, 1H), 4,12
e 4,38 (dABq, 2H), 4,23 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,73 (m, 1H).

Exemplo 31

(R)-2-[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]-3,4-difluoro-nitro-benzeno

Com 0,4 g de hidreto de sódio a 60%, previamente lavado com pentano, fez-se uma suspensão em 20 ml de tetra-hidrofurano. A seguir adicionou-se à suspensão agitada uma mistura de 2,96 g de (R)-2-(1-etoxi-etoxi)-1-propanol e de 10 ml de tetra-hidrofurano. Após uma reacção durante 0,5 horas adicionou-se lentamente a solução límpida a 1,79 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno dissolvido em 10 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura de reacção durante mais 0,5 horas. Removeu-se o solvente sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo éter dietílico e água. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico/trietil-amina: 7/3/0,1). Finalmente fez-se o isolamento de 2,5 g do produto em epígrafe na forma de uma mistura de diastereómeros (proporção: 2/1). Rendimento = 82%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm), δ = 1,17 (tr, 3H), 1,20 (tr, 3H), 1,29 (m, 6H), 3,57 (m, 2H), 4,0-4,4 (m, 3H), 4,82 (q, 1H), 4,89 (q, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

Exemplo 32

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno

Adicionou-se 1,0 g de resina de permuta iónica "Dowex 50W-X8-400 H^+ (RTM)" a uma solução agitada de 2,0 g de (R)-3,4-difluoro-2-[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]nitro-benzeno em 50 ml de metanol. Depois de se agitar durante 1 hora filtrou-se a resina de permuta iónica e concentrou-se o filtrado para proporcionar 1,6 g de produto em epígrafe num estado oleoso. Rendimento = 100%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4,0^\circ$ (2,0, CHCl_3). O espectro de RMN foi idêntico ao do produto obtido no exemplo 30.

Exemplo 33

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno

Com 5,2 g de hidreto de sódio a 60%, previamente lavado com pentano, fez-se uma suspensão de 200 ml de tetra-hidrofurano seco. A seguir adicionou-se à suspensão agitada uma mistura de 41,6 g de (R)-2-(2-tetra-hidropiranyl-oxi)-1-propanol e de 100 ml de tetra-hidrofurano, a uma temperatura compreendida entre 15 e 20°C. Após reacção durante 0,5 horas adicionou-se lentamente a solução límpida a 21,3 g de 3-cloro-2,4-difluoro-nitrobenzeno em 100 ml de tetra-hidrofurano e agitou-se a mistura de reacção durante mais 0,5 horas. Concentrou-se a mistura de reacção e dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se para proporcionar 51,0 g de produto bruto, designadamente (R)-3-cloro-4-fluoro-2-[2-(2-tetra-hidropiranyl-oxi)propoxi]nitro-benzeno. Dissolveu-se este produto em 300 ml de metanol e tratou-se com 5,0 g de resina de permuta iónica "Dowex 50W-X8-400 H⁺ (RTM)" enquanto se mantinha a agitação durante a noite. Filtrou-se a resina de permuta iónica e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Destilou-se o resíduo proporcionando duas fracções do produto em epígrafe: 16,1 g de um produto com p.e. 130-140°C/0,5 mm Hg e 3,3 g de um produto com p.e. 140-150°C/0,5 mm Hg, os quais se encontravam combinados. Rendimento = 68,4% (corr.). O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -12,5^{\circ}$, (c=2,0, CHCl₃) e continha 10 mol (%) de 1,2-propano-diol.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,29 (d, 3H), 2,95 (s, 1H), 4,08 e 4,18 (dABq, 2H), 4,27 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

O produto em análise era opticamente puro; por análise de RMN detectou-se menos do que 1% do enantiómero.

Exemplo 34

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno

Dissolveu-se 15,0 g de 3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno em 200 ml de éter dietílico se-

co e em 12,5 ml de trietil-amina. Agitou-se a solução e adicionou-se uma mistura de 7,56 g de cloreto de metano-sulfonilo e de 50 ml de éter dietílico, enquanto se mantinha a temperatura compreendida entre 15 e 20°C. Depois de se agitar durante 0,5 horas adicionou-se água, separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Obteve-se 2,58 g do produto em epígrafe. Rendimento: 91,2%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,54 (d, 3H), 3,07 (s, 3H), 4,23 e 4,38 (dABq, 2H), 5,18 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

Exemplo 35

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina

A 6,55 g de (R)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno dissolvido em 150 ml de tolueno adicionou-se 1,0 g de catalizador constituído por 10% de paládio-em-carvão. Saturou-se a mistura com H_2 a uma temperatura compreendida entre 20 e 25°C enquanto se agitava vigorosamente. Depois de ter sido absorvida a quantidade necessária de H_2 adicionou-se alguns mililitros de etanol para fazer a dissolução da amina. Filtrou-se a mistura de reacção sobre "Hyflo (RTM)" e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 6,0 g do produto oleoso em epígrafe (100% de rendimento), o qual se utilizou assim mesmo na ciclização.

Exemplo 36

(S)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Tratou-se 1,49 g de (R)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno em 20 ml de tolueno com 1,12 g de hidróxido de potássio em pó, com 0,7 de carbonato de potássio em pó e com 85 mg de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amónio, enquanto se mantinha a agitação durante a noite. Adicionou-se água à mistura de reacção e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-

-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano: 1/1) obteve-se 0,75 g do produto em epígrafe. Rendimento = 75% O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -17.9^\circ$ (c=2,0, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) = delta 1,17 (d, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,80 e 4,30 (dABq, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,57 (m, 1H).

Exemplo 37

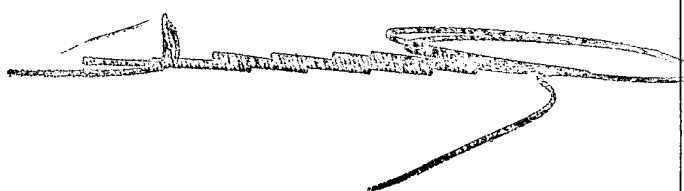
(R)-2-(1-benzil-oxi-isopropoxi)-3,4-difluoro-nitro-benzeno

Adicionou-se uma solução de 5,31 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno e de 5,48 g de (R)-1-benziloxi-2-propanol em 30 ml de tolueno a uma suspensão agitada de 6,72 g de hidróxido de potássio em pó e de 4,14 de carbonato de potássio em pó em 80 ml de tolueno, mantendo-se a temperatura entre -5°C. Agitou-se a mistura de reacção durante 30 minutos à temperatura de -5°C. Adicionou-se água e separou-se a camada orgânica. Lavou-se a camada aquosa com tolueno e depois as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água até se obter a neutralidade. Evaporou-se o tolueno e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: tolueno). Obteve-se 8,8 g do composto em epígrafe. Rendimento = 91%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{25} = -62,0^\circ$ (c=2,0 CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,40 (d, 3H), 3,55 e 3,65-3,73 (dd, m, 2H), 4,39 e 4,45 (2x d, 2H), 4,65-4,72 (m, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,10-7,32 (m, 5H), 7,55-7,62 (m, 1H).

Exemplo 38

(R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxí-isopropoxi) anilina

Adicionou-se 1,0 g de catalizador constituido por 10% de Pd/C (paládio em carvão) a uma solução de 8,2 g de (R)-2-(1-benzil-oxi-isopropoxi)-3,4-difluoro-nitro-benzeno em 80 ml de etanol absoluto e de 60 ml de tolueno e depois saturou-se a mistura com H₂ a uma temperatura compreendida entre 20°C



e 25° C, enquanto se agitava vigorosamente. Depois de ter sido absorvida a quantidade necessária de H₂ filtrou-se a mistura de reacção sobre "Hyflo (RTM)" e concentrou-se o filtrado. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico). Fez-se o isolamento de 4,0 g do composto em epígrafe na forma de um óleo o qual solidificou em repouso. Rendimento = 77%. P.f. 58-59°C. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -50,2^\circ$ (c=1,8, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,33 (d, 3H), 3,59-3,71 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,71 (m, 1H).

Exemplo 39

(R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

A uma solução agitada de 3,05 g de (R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)anilina e de 2,53 g de trietil-amina em 70 ml de éter dietílico seco adicionou-se gota a gota uma solução de 1,94 g de cloreto de metano-sulfonilo em 20 ml de éter dietílico seco, mantendo-se a temperatura compreendida entre -10°C e -15°C. Depois de se agitar durante 3 horas à temperatura de 0°C adicionou-se água e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Dissolveu-se o resíduo em 70 ml de tolueno e depois adicionou-se 3,36 g de hidróxido de potássio em pó, 2,07 g de carbonato de potássio em pó e 100 mg de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio e agitou-se a mistura à temperatura de 20°C durante 8 horas. Adicionou-se água, separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano:1/1). Fez-se a combinação das fracções contendo o produto e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo com éter do petróleo (40/60) e filtrou-se. Obteve-se 0,2 g do sólido (R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-2-metil-[1,4]benzoxazina.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,48 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,16 e 4,24, (dd,d, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,66-6,77 (m, 1H), 7,35-

7,43. (m, 1H).

Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 2,0 do composto em epígrafe. Rendimento = 72%. Este produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +38,8$ (c=2,0, CHCl_3). A pureza óptica foi superior a 99% conforme verificado por espectroscopia de RMN. O espectro de RMN foi idêntico ao do composto na epígrafe do Exemplo 5.

Exemplo 40

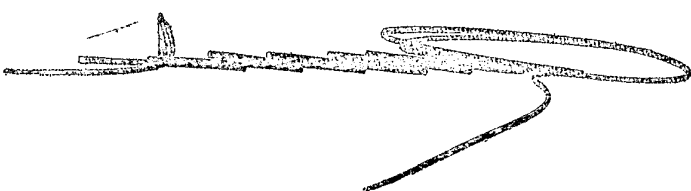
(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzeno

A uma solução agitada de 11,46 g de 3,4-difluoro-2-mercapto-nitro-benzeno em 250 ml de etanol absoluto adicionou-se 11,5 ml de etil-di-isopropil-amina, enquanto se mantinha a temperatura a 20°C. Depois de se agitar durante 10 minutos adicionou-se 4,94 g de óxido de (R)-1,2-propileno e manteve-se a agitação durante 3 horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo água e éter dietílico. Separou-se a camada etérea, lavou-se sucessivamente com água, com uma solução de hidróxido de sódio 2N e novamente com água. A seguir secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 15,0 g de produto bruto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano: 1/1). Obteve-se 13,3 g de produto em epígrafe oleoso. Rendimento = 89%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -36,3^{\circ}$ (c=2,0, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,257 (d, 3H), 2,534 (d, 1H), 2,983 e 3,179 (2x dd, 2H), 3,871 (m, 1H), 7,256 (m, 1H), 7,662 (m, 1H).

Exemplo 41

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)anilina



Adicionou-se 60 g de cloreto de estanho a uma solução agitada de 13,0 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)nitro-benzeno em 100 ml de etanol absoluto. Levou-se a mistura de reacção até à temperatura de ebulição enquanto se mantinha o refluxo. Agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 horas e depois deixou-se arrefecer. Verteu-se em gelo/água e adicionou-se-lhe uma solução de hidróxido de sódio a 15% para ajustar para 10 o valor do pH. Extraiu-se a camada aquosa 3 vezes com éter dietílico e depois lavou-se com água as camadas orgânicas combinadas, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico) para proporcionar 11,1 g do composto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -103,7^\circ$ (c=1,9, CHCl_3). Rendimento: 97%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,211 (d, 3H), 2,626 e 2,889 (2x dd, 2H), 3,147 (s br., 1H), 3,703 (m, 1H), 4,474 (s br., 2H), 6,451 (m, 1H), 6,961 (m, 1H).

Exemplo 42

(S)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]benzotiazina

Adicionou-se lentamente uma solução de 11,5 g de cloreto de metano-sulfoniloem 50 ml de tolueno a uma solução agitada de 10,8 g (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-anilina e de 17,3 ml de trietil-amina em 190 ml de tolueno enquanto se mantinha a temperatura a 5°C . Agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 horas. A seguir adicionou-se-lh 25,0 g de hidróxido de potássio em pó e 0,625 g de hidrogeno-sulfato de tetraburil-amônio. Depois de se agitar durante 0,5 horas elevou-se a temperatura para 35°C . Manteve-se a agitação durante 3 horas e depois adicionou-se água e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1). Obteve-se 7,68 g do produto em epígrafe. P.f. $99-101^\circ\text{C}$. Este produto apresentou um valor característico

$[\alpha]_D^{20} = +55,5^\circ$ (c=1,1, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,25 (d, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,82-2,88 e 3,37 (m, dd, 2H), 4,85 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).

Exemplo 43

(S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina

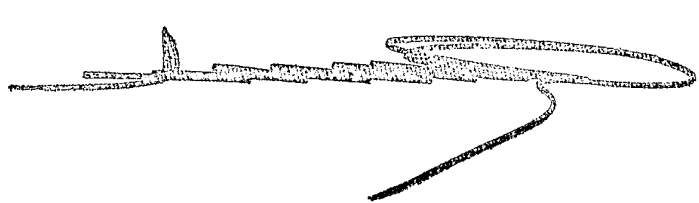
Durante 16 horas aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 6,9 g de (S)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]benzo-tiazina, de 8,3 g de fenol e de 85 ml de ácido bromídrico aquoso a 47%. Verteu-se a mistura de reacção sobre 800 g de gelo moído. Alcalinizou-se a solução adicionando-lhe hidróxido de sódio diluído e depois extraiu-se três vezes com éter dietílico. Lavou-se com água as camadas etéreas combinadas, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Obteve-se 5,5 g do produto em epígrafe bruto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 2,8 g de produto em epígrafe puro e 1,8 g de material ligeiramente impuro. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -64,0^\circ$ (c=2,5, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,29 (d, 3H), 2,73 e 2,89 (2x dd, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,82 (s br., 1H), 6,14 (m, 1H), 6,67 (m, 1H).

Exemplo 44

(S)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo

Durante 3 horas agitou-se sob uma atmosfera de azoto e aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 140 e 145°C uma mistura de 2,01 g de (S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina e de 2,16 g de etoxi-metilenomalonato de dietilo. Após o arrefecimento adicionou-se-lhe 15 g



de polifosfato de etilo e aqueceu-se a mistura de reacção a uma temperatura compreendida entre 140 e 145°C durante mais 2 horas. A seguir arrefeceu-se a mistura, verteu-se em gelo/água e extraiu-se três vezes com clorofórmio. As camadas de clorofórmio foram lavadas com uma solução de carbonato de sódio a 5% e água procedeu-se à secagem sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Adicionou-se éter dietílico ao resíduo e filtrou-se o material cristalino, lavou-se e secou-se para proporcionar 2,3 g do produto em epígrafe. Rendimento 70,6 %.

Este composto apresentou um valor cristalino $[\alpha]_D^{22} = -41,8^\circ$ (c=0,2, CHCl_3).

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,23 (tr, 3H), 1,50 (d, 3H), 3,10 e 3,39 (2x d, 2H), 4,39 (m, 2H), 5,14 (m, 1H), 7,97 (dd, 1H), 9,03 (s, 1H).

Exemplo 45

Ácido (S)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4benzo-tiazina-6-carboxílico

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de refluxo uma mistura de 2,0 g de (S)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo, de 20 ml de ácido acético e de 5 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado. Após o arrefecimento para 5°C fez-se a recolha dos cristais por filtração e lavou-se sucessivamente com água, etanol e com éter dietílico. Após a secagem obteve-se 1,65 g do produto em epígrafe. Rendimento = 91,8%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -14,1^\circ$ (c=0,25, CHCl_3). P.f.: $> 300^\circ\text{C}$.

^1H RMN (CF_3COOD , ppm) delta = 1,52 (d, 3H), 3,10 e 3,40 (2x d, 2H), 5,16 (m, 1H), 7,98 (dd, 1H), 9,12 (s, 1H).

Exemplo 46

Ácido (S)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-pipera-

zinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Transformou-se 1,49 g de ácido (S)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina 6 carboxílico no quelato correspondente e depois tratou-se com N-metil-piperazina durante 24 horas conforme descrito no Exemplo 8. Aqueceu-se à temperatura de refluxo o resíduo da reação em 40 ml de metanol e em 1,42 ml de trietil-amina, durante 5 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e filtrou-se para se isolar 0,32 g do material de partida. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida e adicionou-se-lhe 40 ml de ácido clorídrico aquoso 4N. O resíduo dissolveu-se parcialmente e sua filtração proporcionou mais 0,35 g de material de partida. Lavou-se o filtrado três vezes com clorofórmio e ajustou-se o pH da camada aquosa para 11 por adição de uma solução de hidróxido de sódio 4N e depois ajustou-se o pH para 7,3 por adição de ácido clorídrico aquoso 1N. Extraiu-se a solução três vezes com clorofórmio, secou-se sobre sulfato de sódio as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e concentrou-se até à secura. O resíduo recristalizou a partir de isopropanol para proporcionar 0,4 g do composto em epígrafe. Rendimento = 21,3%. P.f. 260-262°C (decomposição). O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -77,9^\circ$ (c=0,2, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,59 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,06 e 3,44 (2x d, 2H), 2,73-3,53 (br., 8H), 4,84 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

Exemplo 47

(S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitro-benzeno

Tratou-se 11,46 g de 3,4-difluoro-2-mercapto-nitro-benzeno com 4,94 g de óxido de (S)-1,2-propileno na presença de 8,51 de N-etil-di-isopropol-amina, conforme descrito no exemplo 40. O processamento também foi idêntico. Obteve-se 13,2 g do produto em epígrafe. Rendimento = 84,4%. O produto

apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = +35,8$ (c=2,0, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,26 (d, 3H), 2,64 (lr., 1H), 2,99 e 3,18 (2x dd, 2H), 3,87 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

Exemplo 48

(S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-anilina

Reduziu-se 13,0 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitro-benzeno utilizando 60 g de di-hidrato de cloreto estanhoso, conforme descrito no Exemplo 41. Após um processamento idêntico obteve-se 9,8 g do composto em epígrafe oleoso. Rendimento = 86%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{25} = +101,8$ (c=1,2, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,21 (d, 3H), 2,63 e 2,89 (2x dd, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,18 (lr., $\text{NH}_2 + \text{OH}$), 6,45 (m, 1H) 6,96 (m, 1H).

Exemplo 49

(R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]benzo-tiazina

Efectuou-se a mesilação e o fecho do anel de 9,5 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-anilina de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42. O processamento também foi idêntico. Obteve-se 7,0 g de produto em epígrafe no estado sólido. Rendimento = 57,6% - P.f. 105-107°C. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -68,4^\circ$ (c=0,9, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,25 (d, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,85 e 3,36 (2x dd, 2H), 4,86 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).

Exemplo 50

(R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina

Efectuou-se a desmesilação de 6,9 g de (R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]benzo-tiazina com fenol e com ácido bromídrico aquoso, conforme descrito no Exemplo 43. O processamento também foi idêntico. Obteve-se 5,0 g de produto em epígrafe oleoso. Rendimento = 100%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +65,4^\circ$ (c=2,0, CHCl₃).

Verificou-se que o composto era opticamente puro, conforme demonstrado por RMN.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,31 (d, 3H), 2,75 e 2,91 (dABq, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,78 (s lr., 1H), 6,15 (m, 1H), 6,69 (m, 1H).

Exemplo 51

(R)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo

Durante 8 horas agitou-se sob uma atmosfera de azoto e aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 140 e 150°C uma mistura de 4,7 g de (R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina e de 5,4 g de etoxi-metileno-malonato de dietilo. Após o arrefecimento adicionou-se 37,5 g de polifosfato de etilo e aqueceu-se a mistura de reacção a uma temperatura compreendida entre 140 e 145°C durante 4 horas. O processamento foi idêntico ao descrito no Exemplo 44. Deste modo obteve-se 5,1 g do produto em epígrafe com um valor característico $[\alpha]_D^{22} = +44,8^\circ$ (c=0,2, CHCl₃). Rendimento = 67,1%.

¹H RMN (CF₃COOD, ppm) delta = 1,29 (tr, 3H), 1,55 (d, 3H), 3,15 e 3,45 (dABq, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 8,06 (tr, 1H), 9,09 (s, 1H).

Exemplo 52

Ácido (R)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Tratou-se 5,0 g de (R)-9,10-difluoro-2,3-di-

-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo com 50 ml de ácido acético e com 12,5 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado, conforme descrito no Exemplo 45. Efectuou-se também um processamento idêntico para proporcionar 3,95 g do produto em epígrafe no estado sólido. Rendimento = 86,4%. P.f. 278°C. (decomposição). O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = +14,6^\circ$ (c=0,27, CHCl₃). ¹H RMN (CF₃COOD, ppm) delta = 1,54 (d, 3H), 3,11 e 3,42 (dABq, 2H), 5,17 (m, 1H), 8,00 (tr, 1H), 9,14 (s, 1H).

Exemplo 53

Ácido (R)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Transformou-se 3,78 g de ácido (R)-9,10-difluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico no quelato correspondente e depois tratou-se com N-metil-piperazina durante 48 horas, conforme descrito nos Exemplos 8 e 46. Dissolveu-se o resíduo de reacção em 100 ml de metanol a 95% e em 6,5 ml de trietil-amina e levou-se ao refluxo durante 3 horas. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente e adicionou-se-lhe 100 ml de ácido clorídrico aquoso 4N e 100 ml de clorofórmio. Filtrou-se o material não dissolvido e fez-se a recristalização a partir de etanol para proporcionar 1,2 g do produto em epígrafe, p.f. 257-259°C. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +83,7$ (c=0,2, CHCl₃).

Separou-se a camada aquosa do filtrado, lavou-se duas vezes com clorofórmio e ajustou-se o pH para o valor 11 com uma solução de hidróxido de sódio 4N e depois ajustou-se para pH = 7,3 com ácido clorídrico aquoso 1N. Extraiu-se a fracção aquosa três vezes com porções de 100 ml de clorofórmio e secou-se sobre sulfato de sódio anidro as camadas orgânicas combinadas, filtrou-se e evaporou-se até à secura. O resíduo recristalizou a partir de etanol para proporcionar 1,6 g do com-

posto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +83,3^\circ$ ($c=0,2$, CHCl_3). P.f. $262-265^\circ\text{C}$.

Ambas as frações do composto em epígrafe se apresentaram quase puras conforme confirmado por RMN. Rendimento total = 56,0%.

^1H RMN (CDCl_3 , algumas gotas de DMSO (D_6), ppm) $\delta = 1,58$ (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,42, 2,88, 3,09 e 3,44 (4x s lr., 8H), 3,07 e 3,44 (dABq, 2H), 4,91 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,79 (s, 1H).

Exemplo 54

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitro-benzeno

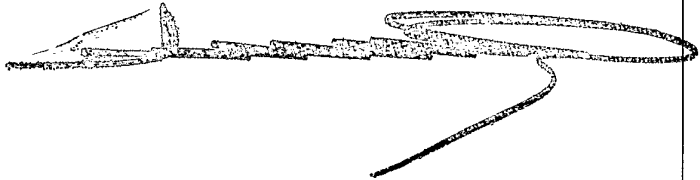
Dissolveu-se 12,0 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-tio-fenol em 250 ml de etanol absoluto. Depois de se lhe adicionar 11,2 ml de etil-di-isopropil-amina, agitou-se a solução e manteve-se a temperatura a 20°C . A seguir adicionou-se-lhe 3,82 g de óxido de (S)-propileno. O tio-fenolato cristalino, formado imediatamente após a adição da base, dissolveu-se decorridas algumas horas. Agitou-se a mistura de reacção durante a noite e depois concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, lavou-se com água, com uma solução de hidróxido de sódio 0,1N e novamente com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 14,71 g de material bruto. Purificou-se o produto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60)/éter dietílico; 1/1). Obteve-se 13,71 g do produto em epígrafe. Rendimento = 89%. O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +67,8^\circ$ ($c=7,7$, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,93 e 3,14 (2x dd, 2H), 3,86 (m, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H).

Exemplo 55

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-anilina

Adicionou-se 28,2 g de cloreto estanhoso a uma

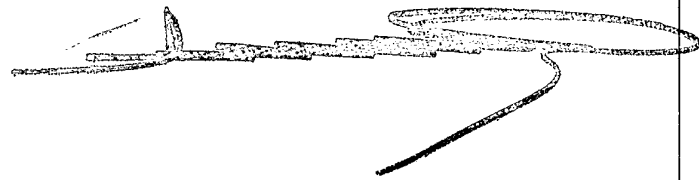


solução agitada de 6,94 g de (S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitro-benzeno em 50 ml de etanol absoluto. Imediatamente a seguir a temperatura subiu para 50°C. Agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 horas, adicionou-se mais 1,5 g de cloreto estanhoso e aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 1 hora. Arrefeceu-se a mistura de reacção, verteu-se sobre 250 g de gelo moído e ajustou-se para pH=10 por adição de uma solução de hidróxido de potássio 2N. Extraiu-se a camada aquosa três vezes com éter dietílico. As camadas etéreas combinadas foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 5,76 g do produto em epígrafe. Rendimento = 93%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -53,6^\circ$ (c=1,0, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,21 (d, 3H), 2,63 e 2,96 (2x dd, 2H), 3,20 (s lr., 1H), 3,68 (m, 1H), 4,51 (s lr., 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H).

Exemplo 56

(R)-8-cloro-7-fluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]-benzo-tiazina

Agitou-se e arrefeceu-se para 5°C uma solução de 4,7 g de (S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propil-tio)-nitro-benzeno e de 6,9 ml de trietil-amina em 75 ml de tolueno. Adicionou-se-lhe uma solução de 4,6 g de cloreto de metano-sulfonilo em 20 ml de tolueno, lentamente, e agitou-se a mistura durante 0,5 horas. Adicionou-se mais uma quantidade de reagente de mesilação o qual não influenciou a composição do produto. A seguir adicionou-se 10 g de hidróxido de potássio em pó e 0,25 g de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio e agitou-se a mistura de reacção durante a noite. Adicionou-se 100 ml de tolueno e 50 ml de água e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e evaporou-se até à secura para proporcionar 6,32 g de produto bruto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60)/éter dietílico; 1/1). Fez-se o isolamento de 5,12 g do produto em epígrafe.



Rendimento = 86%. O produto apresentou o valor característico $[\alpha]_D^{20} = -53,6^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,23 (d, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,90 e 3,43 (2x dd, 2H), 4,84 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,49 (dd, 1H).

Exemplo 57

(R)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina

Dissolveu-se 4,47 g de (R)-8-cloro-7-fluoro-2,3-di-hidro-4-metil-3-metil-[1,4]benzo-tiazina e 5,0 g de fenol em 50 ml de ácido bromídrico aquoso a 48%. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 170 minutos. Depois arrefeceu-se a mistura de reação e verteu-se em 500 g de gelo moído. Adicionou-se uma solução de 20 g de hidróxido de sódio em 100 ml de água e extraiu-se a camada aquosa três vezes com éter dietílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com hidróxido de sódio 2N, com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 3,67 g do produto bruto. Purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60)/éter dietílico; 1/1). Obteve-se 3,13 g do produto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +61,2^\circ$ ($c=2,1$, CHCl_3). Rendimento 95%.

A análise por RMN demonstrou que a pureza óptica era superior a 99%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,28 (d, 3H), 2,78 e 2,93 (2x dd, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,79 (s lr., 1H) 6,29 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H).

Exemplo 58

(R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo

Durante 7 horas aqueceu-se a uma temperatura

compreendida entre 140 e 145°C e agitou-se sob uma atmosfera de azoto uma mistura de 4,35 g de (R)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina e de 4,42 g de etoxi-metileno-malonato de dietilo. Depois de se ter deixado a mistura arrefecer durante a noite, adicionou-se-lhe 32 g de polifosfato de etilo e aqueceu-se a mistura de reacção a uma temperatura compreendida entre 140 e 145°C durante 6 horas. O processamento foi idêntico ao descrito no Exemplo 44, obtendo-se 5,98 g do composto em epígrafe. Rendimento = 88%. O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +53,0^\circ$ (c=0,17, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, acetona (D6), ppm) delta = 1,29 (tr, 3H), 1,56 (d, 3H), 3,24 e 3,55 (dABq, 2H), 4,47 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).

Exemplo 59

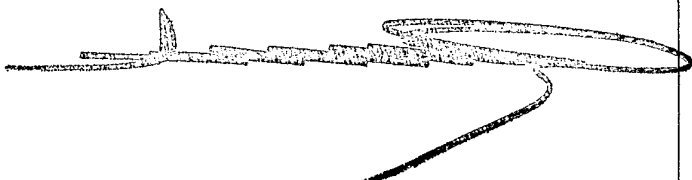
Ácido (R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Tratou-se 5,86 g de (R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxilato de etilo com 55 ml de ácido acético e com 15 ml de ácido clorídrico aquoso concentrado, conforme descrito no Exemplo 45. Efectuou-se também um processamento idêntico para proporcionar 4,62 g do composto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +25,3^\circ$ (c=0,2, CHCl₃). ¹H RMN (CF₃COOD, ppm) delta = 1,49 (d, 3H), 3,13 e 3,46 (2x dd, 2H), 5,15 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

Exemplo 60

1-Óxido de ácido (R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Dissolveu-se 1,50 g de ácido (R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico em 150 ml de ácido acético e aqueceu-se à temperatura de 100°C enquanto se agitava. Depois adicio-



nou-se-lhe lentamente 6 ml de peróxido de hidrogênio a 30% em 30 ml de ácido acético. A temperatura subiu para 110°C e manteve-se a agitação durante 3 horas. Arrefeceu-se para 15°C a massa da reação e filtrou-se o sólido precipitado, lavou-se com éter dietílico e secou-se para proporcionar 0,31 g de um subproduto. A análise por IV indicou a oxidação para proporcionar a sulfona (KBr; 1331, 1142 cm^{-1}). Rendimento = 19%. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com éter dietílico, filtrou-se e lavou-se com água, com etanol e com éter dietílico e secou-se sob pressão reduzida para proporcionar 1,08 g do produto em epígrafe. Rendimento = 69% (não corrigido). A análise por RMN proporcionou melhor evidência sobre a estrutura do produto em epígrafe cuja pureza foi todavia muito menor do que a desejada.

^1H RMN (CF_3COOD , acetona (D_6), ppm) delta = 1,7 (m, 3H), 3,2 e 3,5 (2x m, 2H), 5,0 (m, 1H), 8,1 (d, 1H), 9,0 (s, 1H).

Exemplo 61

1-óxido do ácido (R)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico

Preparou-se uma suspensão de 0,85 g de 1-óxido do ácido (R)-10-cloro-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxílico bruto em 35 ml de dimetil-sulfóxido enquanto se agitava e adicionou-se-lhe 2,0 g de N-metil-piperazina. Aqueceu-se a mistura de reação à temperatura de 140°C durante 1 hora. Depois arrefeceu-se a mistura de reação e destilou-se o solvente. Misturou-se o resíduo com metanol, filtrou-se e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 2,15 g de material bruto. A cristalização da massa a partir de etanol foi ineficaz, pelo que se concentrou a solução no vácuo. A seguir agitou-se o resíduo com 25 ml de etanol e filtrou-se para proporcionar 0,3 g de material sólido constituído por 2 produtos conforme demonstrado por análise por TLC sobre gel de sílica (eluente: álcool n-butílico/ácido acético/água; 2/1/1). Utilizou-se a

mistura assim mesmo no Exemplo 62.

Exemplo 62

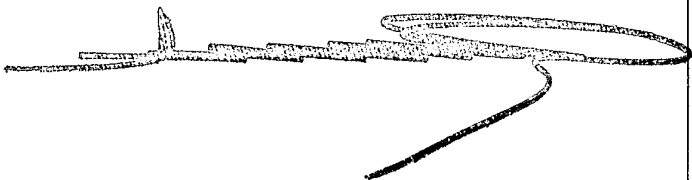
Ácido (R)-9-fluoro-2,3-di-hidro-3-metil-10-(4-metil-1-pipera-
zinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzo-tiazina-6-carboxí-
lico

Dissolveu-se 0,3 g de material bruto, prepara-
do conforme descrito no Exemplo 61, em 30 ml de dimetil-forma-
mida seca e adicionou-se-lhe 0,35 ml de tri-brometo de fósforo
a uma temperatura compreendida entre 0 e 5°C. Agitou-se a mis-
tura de reacção durante 0,5 horas a baixa temperatura. Adicio-
nou-se água à massa de reacção e evaporou-se até à secura. Adi-
cionou-se tolueno ao resíduo e destilou-se. Repetiu-se o proce-
dimento uma vez e depois dissolveu-se o resíduo em 20 ml de
água. Extraiu-se a camada aquosa com clorofórmio e ajustou-se
para pH 7 com uma solução de hidróxido de sódio 2N e depois ex-
traiu-se duas vezes com clorofórmio. Fez-se a concentração das
camadas orgânicas combinadas sob pressão reduzida para propor-
cionar 0,15 g de um produto sólido tendo-se verificado por aná-
lise por TLC sobre gel de sílica (eluente: álcool n-butílico/
ácido acético/água; 2/1/1) que possuía o mesmo valor R_f do pro-
duto preparado no Exemplo 53. P.f. 255-257°C. O composto apre-
sentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +78,7^\circ$ (c=0,5, CHCl₃).
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,60 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,40,
2,87, 3,06 e 3,43 (4x s lr., 8H), 3,06 e 3,46 (2x dd, 2H),
4,87 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,74 (s, 1H).

Exemplo 63

(R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropil-tio)-nitro-benzeno

Dissolveu-se 4,17 g de (R)-2-mercapto-1-propa-
nol e 7,49 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 75 ml de to-
lueno seco e adicionou-se lentamente a uma suspensão agitada
de 4,39 g de hidróxido de potássio em pó a 75 ml de tolueno,
com arrefecimento para a temperatura de -10°C. Agitou-se a mis-



tura a esta baixa temperatura durante uma hora. A análise por TLC (gel de sílica, éter dietílico/hexano; 1/1) demonstrou que metade do material de partida se havia convertido em dois produtos. Depois de se ter deixado a mistura de reação em repouso à temperatura ambiente durante um fim de semana adicionou-se-lhe água e separou-se a camada de tolueno, lavou-se com água e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar 7,65 g de uma massa bruta a qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 2,37 g do produto em epígrafe o qual se apresentou impuro. Rendimento = 21% (não corrigido). Além disso isolou-se também 3,80 g de (R)-1-(2,3-difluoro-6-nitro-fenoxi)-2-(2,3-difluoro-6-nitro-fenil-tio)-propano. Rendimento = 44,3% tomando como base o 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno.

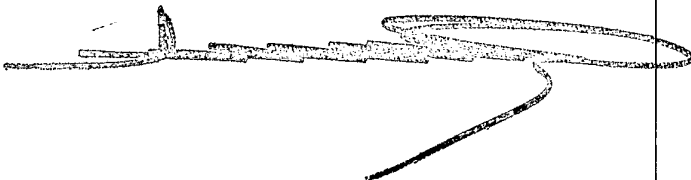
^1H RMN (CDCl_3 , ppm) δ = 1,34 (d, 3H), 3,61 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,62 (m, 1H).

Exemplo 64

(S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropil-tio)-nitro-benzeno

Dissolveu-se 4,88 g de (S)-2-mercapto-1-propanol e preparou-se uma suspensão de 3,51 g de hidróxido de potássio em pó em 75 ml de tolueno enquanto se agitava. Arrefeceu-se a mistura para a temperatura de -15°C e adicionou-se-lhe lentamente 8,85 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno dissolvido em 75 ml de tolueno. Agitou-se a mistura de reação à temperatura de -15°C durante 2 horas. Depois removeu-se o banho de arrefecimento e extraiu-se a mistura de reação duas vezes com água. Secou-se a camada orgânica sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 11,55 g de um resíduo bruto. Purificou-se esse resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60/éter dietílico, 1/1). Recuperou-se 5,06 g de material de partida. Rendimento = 57%. Obteve-se adicionalmente 3,43 g do produto em epígrafe. Rendimento = 64,5% (corrigido). O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +39,2^\circ$ ($c=1,0$, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) δ = 1,33 (d, 3H), 3,63 (m, 3H), 7,28



(m, 1H), 7,61 (m, 1H).

Exemplo 65

(S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropil-tio)-anilina

Adicionou-se 15 g de di-hidrato de cloreto es-
tanhoso a uma solução agitada de 3,0 g de (S)-3,4-difluoro-2-
-(1-hidroxi-isopropil-tio)nitro-benzeno em 20 ml de etanol abso-
luto. Agitou-se a mistura de reação durante 1 hora tendo a tem-
peratura subido para 62°C nesse período. O processamento foi
idêntico ao descrito no Exemplo 55. Obteve-se 1,93 g do produ-
to em epígrafe, oleoso, o qual apresentou um valor caracterís-
tico $[\alpha]_D^{20} = +11,2^\circ$ (c=0,86, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,65 (d, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,5
(m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,99 (m, 1H).

Exemplo 66

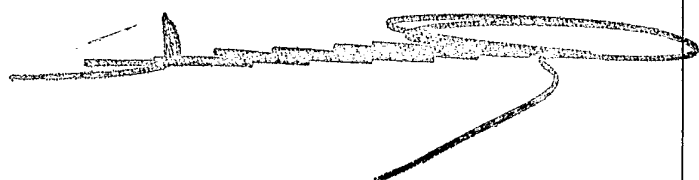
(S)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-metil-2-metil-[1,4]benzo- -tiazina

Efectuou-se a mesilação e o fecho do anel de
1,8 g de (S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropil-tio)-anilina
de acordo com os procedimentos descritos no Exemplo 42. O pro-
cessamento também foi idêntico. Obteve-se 1,5 g de composto em
epígrafe no estado sólido. Rendimento = 65,1%. O composto apre-
sentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -114,3^\circ$ (c=1,01, CHCl₃).
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,42 (d, 3H), 2,90 (s, 3H), 3,00
e 4,48 (2x dd, 2H), 3,40 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,37 (m, 1H).

Exemplo 67

(S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzo-tiazina

Durante 8 horas aqueceu-se ao refluxo uma mis-
tura de 1,5 g de (S)-7,8-difluoro-2,3-hidro-4-metil-2-metil-



-[1,4]benzo-tiazina, de 1,8 g de fenol e de 18,5 ml de ácido bromídrico aquoso a 48%. Arrefeceu-se a mistura de reacção e verteu-se em 150 ml de água. Alcalinizou-se a solução utilizando outra solução diluída de hidróxido de sódio e extraiu-se três vezes com éter dietílico. Lavou-se com água as camadas etéreas combinadas, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar 1,4 g de composto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -55,2^\circ$ ($c=1,9$, CHCl_3). Rendimento 93%. ^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,38 (d, 3H), 3,18 e 3,55 (2x dd, 2H), 3,32 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,69 (m, 1H).

Exemplo 68

(R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 7,0 g de (R)-2,3-isopropilideno-dioxi-1-propanol e de 8,85 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 75 ml de tolueno a uma suspensão agitada de 4,3 g de hidróxido de potássio em pó em 75 ml de tolueno enquanto se mantinha a temperatura a -10°C . Depois agitou-se a mistura de reacção a esta baixa temperatura durante 0,5 horas. Adicionou-se água à mistura de reacção e extraiu-se a camada orgânica, separou-se, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Obteve-se 16,0 g de um resíduo oleoso contendo percentualmente 10 mmol de tolueno. Rendimento = 100%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,37 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,96 e 4,16 (2x dd, 2H), 4,23 e 4,34 (2x dd, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

Secou-se o composto cuidadosamente sob pressão reduzida após o que apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +8,54^\circ$ ($c=2,6$, CHCl_3).

Exemplo 69

(S)-2-(2,3-di-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-nitro-benzeno

Preparou-se uma suspensão de 3,5 g de resina de permuta iônica "Dowex 50W-X8-400 H⁺ (RTM)" numa solução agitada de 15,0 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-nitro-benzeno (qualidade 90%) em 150 ml de metanol. Agitou-se a mistura durante a noite e depois filtrou-se para se fazer a remoção da resina de permuta iônica. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico) para proporcionar 10,2 g do composto em epígrafe oleoso contendo vestígios de éter dietílico. Rendimento = 88%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -11,0^\circ$ (c=0,7, CHCl₃).
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 3,00 (s lr., 1H), 3,57 (s lr., 1H), 3,73 e 3,83 (2x dd, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,34 e 4,43 (2x m, 2H), 7,02 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

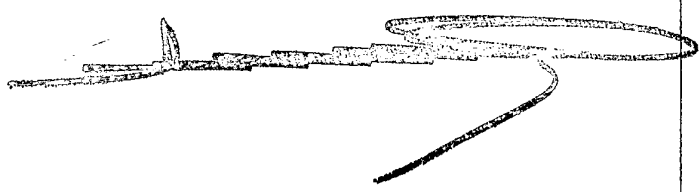
Exemplo 70

(R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-anilina

Dissolveu-se 10,0 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)nitro-benzeno numa mistura de 80 ml etanol absoluto e de 1,0 g de trietil-amina. A seguir adicionou-se-lhe 1,0 g de 10% de Pd/C, agitou-se a mistura vigorosamente e saturou-se com H₂ a uma temperatura compreendida entre 20 e 25°C. Após a absorção da quantidade necessária de H₂ filtrou-se a mistura sobre "Hyflo (RTM)" e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e lavou-se com água a camada etérea, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 6,65 g do composto em epígrafe oleoso o qual estava contaminado com tolueno numa percentagem de 35 molar.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,40 e 1,47 (2x s, 6H), 3,8-4,1 (m, 4H), 3,73 (s lr., 2H), 4,43 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,70 (m, 1H).

Repetiu-se a síntese de acordo com o processo anteriormente descrito. O composto em epígrafe assim obtido apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +11,9^\circ$ (c=2,4, CHCl₃).



Exemplo 71

(R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-N-tosil-anilina

A uma solução agitada de 2,43 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-anilina em 10 ml de piridina adicionou-se gota a gota uma solução de 1,9 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo em 10 ml de piridina. Agitou-se a mistura de reação durante a noite, depois evaporou-se sob pressão reduzida e dissolveu-se o resíduo em tolueno. No sentido de se remover completamente a piridina evaporou-se novamente a solução. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico. Lavou-se com água a solução etérea, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 4,0 g de um produto bruto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 3/2). Obteve-se 3,6 g do composto em epígrafe. Rendimento = 88%. O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$ (c=0,8, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,48 e 1,56 (2x s, 6H), 2,37 (s, 3H), 3,7-4,1 (m, 4H), 4,34 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,21 e 7,67 (ABq, 4H), 7,34 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

Exemplo 72

(S)-3,4-difluoro-2-(2,3-di-hidroxi-propoxi)-N-tosil-anilina

Adicionou-se 0,6 g de resina de permuta iônica "Dowex 50W-X8-400 H^+ (RTM)" a uma solução agitada de 3,1 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propoxi)-N-tosil-anilina em 30 ml de metanol. Agitou-se a suspensão durante 18 horas. A análise por TLC sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico) demonstrou a existência de algum material de partida remanescente mas a adição de 0,6 g de resina "Dowex" recente não proporcionou qualquer efeito. Filtrou-se a mistura de reação e evaporou-se o filtrado até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter die

tílico) para proporcionar 2,7 g de composto em epígrafe oleoso. Rendimento = 96%. O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +142,8^\circ$ (c=0,8, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 2,33 (s, 3H), 3,7-4,0 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,20 e 7,68 (ABq, 4H).

Exemplo 73

(R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-3-hidroxi-metil-4-tosil-[1,4]-benzoxazina

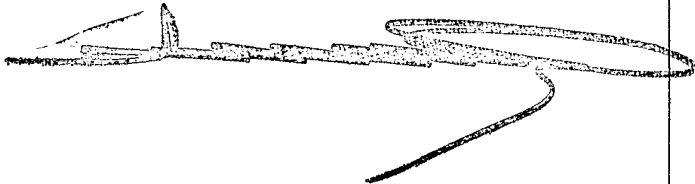
Adicionou-se gota a gota uma solução de 0,87 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano, à temperatura ambiente, a uma solução agitada de 1,6 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2,3-di-hidroxi-propoxi)-N-tosil-anilina e de 1,31 g de trifenil-fosfina em 25 ml de tetra-hidrofurano seco. Após agitação durante 2 horas a análise por TLC sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico) demonstrou a conversão completa do material de partida. Concentrou-se a mistura de reação, adicionou-se éter dietílico ao resíduo e filtrou-se o óxido de trifenil-fosfina sólido. Evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 9/1) para proporcionar 1,4 g do produto em epígrafe o qual se verificou ser opticamente puro ($\geq 99\%$). O composto estava contaminado com éter dietílico na percentagem 16 molar e com azo-dicarboxilato de dietilo na percentagem 14 molar.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 2,40 (s, 3H), 2,66 (s lr., 1H), 3,15 e 4,28 (dd,d, 2H), 3,4-3,7 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,26 e 7,38 (ABq, 4H), 7,66 (m, 1H).

Exemplo 74

(S)-7,8-difluoro-3-fluoro-metil-2,3-di-hidro-4-tosil-[1,4]-benzoxazina

Dissolveu-se 1,8 g de (R)-7,8-difluoro-2,3-di-



-hidro-3-hidroxi-metil-4-tosil-[1,4]benzoxazina em 10 ml de dicloro-metano e adicionou-se lentamente essa solução a uma mistura agitada de 1 ml de trifluoreto de dietil-amino-enxofre e de 10 ml de dicloro-metano tendo-se arrefecimento para a temperatura de -70°C . Agitou-se a mistura a essa baixa temperatura durante 2 horas e à temperatura ambiente durante a noite. Adicionou-se-lhe etanol e agitou-se a mistura durante 10 minutos para se destruir o excesso de trifluoreto de dietil-amino-enxofre. Adicionou-se água e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 1/1) para proporcionar 0,6 g do produto em epígrafe o qual solidificou. O composto apresentou-se ligeiramente impuro. O produto em epígrafe havia sido previamente preparado no mesmo solvente tal como anteriormente descrito, mas primeiro à temperatura ambiente e finalmente à temperatura de 40°C . Obteve-se apenas 0,2 g de produto em epígrafe impuro a partir de 2,0 g do material de partida. Confirmou-se a estrutura por RMN. ^1H RMN (CDCl_3 , ppm) δ = 2,34 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 4,3-4,6 (m, 3H), 4,63 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,30-7,50 (ABq, 4H), 7,68 (m, 1H).

Exemplo 75

(S)-7,8-difluoro-3-fluoro-metil-3,4-di-hidro-2H-[1,4]benzoxazina

Durante 3 horas aqueceu-se à temperatura de 100°C 1,1 g de (S)-7,8-difluoro-3-fluoro-metil-2,3-di-hidro-4-tosil-[1,4]benzoxazina, 1,4 g de fenol e 15 ml de ácido bromídrico aquoso a 48%. A análise por TLC sobre gel de sílica (hexano/éter dietílico; 1/1) demonstrou a formação de mais do que um produto e demonstrou a ausência do material de partida. Verteu-se sobre gelo a massa de reação e alcalinizou-se a solução adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 4N. Extraíu-se a camada aquosa três vezes com éter dietílico. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro as camadas etéreas combinadas, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o

resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 0,15 g de composto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +29,4_0$ (c=1,1, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 3,76 (m, 1H), 4,03 (s lr., 1H), 4,21 (m, 2H), 4,46 (m, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,59 (m, 1H).

Exemplo 76

(R)-2-(3-benzil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-nitro-benzeno

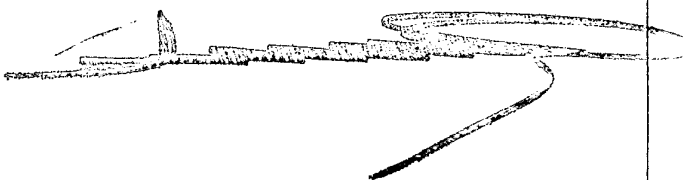
Dissolveu-se 3,5 g de 2,3-difluoro-6-nitro-fenol, 3,88 g de etil-di-isopropanol-amina e 6,36 g de éter (R)-benzil-glicidílico em 30 ml de etanol, transferiu-se para um analisador de Carius e aqueceu-se à temperatura de 120°C durante 4 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção e evaporou-se sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água e éter dietílico. Separou-se a camada etérea, lavou-se com água, com uma solução diluída de hidróxido de sódio e com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. O resíduo constituído por 9,82 g de um óleo escuro foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 1/1) para proporcionar 4,07 g de uma mistura 4:1 do composto em epígrafe e do seu regioisómero, o derivado 3-benzil-oxi-1-hidroxi-isopropoxi. Rendimento = 60%. Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 77.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 3,64 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,67 (m, 1H).

Exemplo 77

(R)-2-(3-benzil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-anilina

Dissolveu-se 3,73 g da mistura preparada no



Exemplo 76, sob agitação, em 25 ml de etanol absoluto. Adicionou-se 12,41 g de di-hidrato de cloreto estanhoso e depois aumentou-se a temperatura da reação para 50°C. Após agitação durante 0,5 horas a conversão não estava ainda completa. Adicionou-se mais 2,5 g de di-hidrato de cloreto estanhoso e agitou-se a mistura à temperatura de 40°C durante 1 hora. Verteu-se a massa de reação sobre 100 g de gelo moído. Dissolveu-se o precipitado adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 2N e extraiu-se a camada aquosa três vezes com éter dietílico. As camadas etéreas combinadas foram lavadas com água e com uma solução saturada de cloreto de sódio e depois secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 3,3 g de material bruto. Purificou-se esse material por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico) para proporcionar 1,37 g do produto em epígrafe, 0,28 g do seu regioisômero (o derivado 3-benzoil-1-hidroxi-isopropoxi) e 0,87 g de uma fracção mista indicando que não havia ocorrido uma separação completa. Produção total = 2,27 g, 72% de rendimento.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 3,58 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 6,30 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 7,29 (m, 5H).

Regioisômero, delta = 3,8 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,34 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,31 (m, 5H).

Exemplo 78

(R)-2-(3-benzil-oxi-2-tosil-oxi-propoxi)-3,4-difluoro-N-tosil-anilina

Dissolveu-se 0,84 g da fracção mista preparada no Exemplo 77, em 15 ml de piridina seca enquanto se agitava. Adicionou-se-lhe lentamente 1,08 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo em 10 ml de piridina seca, à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura de reação durante 24 horas e depois adicionou-se 0,28 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo e 0,07 g de N-metil-imidazol tendo-se mantido a agitação durante mais 26 horas. Finalmente adicionou-se-lhe 0,36 g de cloreto de p-tolu



eno-sulfonilo. Agitou-se a mistura de reacção durante 22 horas e depois destilou-se a piridina. A parte restante foi destilada azeotropicamente utilizando tolueno e heptano. Misturou-se o resíduo com água e extraiu-se duas vezes com éter dietílico. Lavou-se a camada etérea duas vezes com ácido clorídrico aquoso diluído, uma vez com água e uma vez com uma solução saturada de cloreto de sódio, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo (1,8 g) por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60)/éter dietílico; 1/1) para proporcionar 0,90 g do produto em epígrafe. Rendimento = 63%.

Numa experiência anterior misturou-se 1,14 g de (R)-2-(3-benzil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-anilina em 15 ml de piridina seca com 1,47 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo dissolvido em 10 ml de piridina seca. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 1 hora. Efetuou-se o processamento, incluindo a purificação cromatográfica, conforme anteriormente descrito. Obteve-se 0,23 g do composto em epígrafe.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 2,32 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 3,9-4,1 (m, 2H), 4,51 (q, 2H), 4,88 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,1-7,8 (m, 14H).

Isolou-se adicionalmente 0,90 g de (R)-2-(3-benzil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-N-tosil-anilina.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 2,33 (s, 3H), 3,5 (m, 3H), 3,83-3,98 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,14 e 7,66 (ABq, 4H), 7,3 (m, 6H).

Fez-se a tosilação de 0,80 g de (R)-2-(3-benzil-oxi-2-hidroxi-propoxi)-3,4-difluoro-N-tosil-anilina de acordo com o primeiro procedimento anteriormente descrito. Obteve-se 0,78 g de produto em epígrafe, conforme confirmado por RMN, contendo um sub-produto desconhecido. Recuperou-se adicionalmente 0,15 g de material de partida que não reagiu.

• Exemplo 79
•
•

(S)-3-benzil-oxi-metil-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-tosil-
-[1,4]benzoxazina

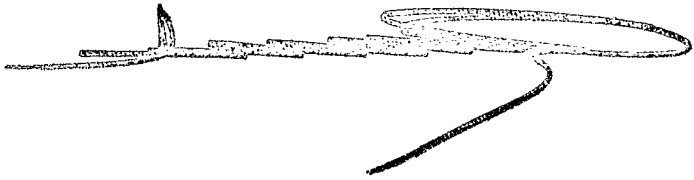
Dissolveu-se 1,45 g de (R)-2-(3-benzil-oxi-2-tosil-oxi-propoxi)-3,4-difluoro-N-tosil-anilina ligeiramente impura, por agitação em 40 ml de tolueno seco. A essa solução adicionou-se sucessivamente 0,32 g de pó de carbonato de potássio, 0,6 g de pó de hidróxido de potássio e 0,04 g de hidrogênio-sulfato de tetrabutyl-amônio. Agitou-se a suspensão à temperatura ambiente durante 2,5 horas. Depois adicionou-se-lhe água separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e evaporou-se até à secura para proporcionar 1,33 g de material bruto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter do petróleo (40-60)/éter dietílico; 1/1) para proporcionar 0,51 g de produto em epígrafe puro e 0,64 g de uma mistura a qual cristalizou a partir de hexano/tetra-hidrofurano para proporcionar 0,33 g do composto em epígrafe. Produção total = 0,84 g (80% de rendimento).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 2,38 (s, 3H), 3,12 e 4,33 (2x dd, 2H), 3,35-3,55 (m, 2H), 4,50 (m, 3H), 6,74 (m, 1H), 7,26 (m, 5H), 7,29-7,46 (ABq, 4H), 7,61 (m, 1H).

Exemplo 80

(S)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-3-hidroxi-metil-4-tosil-[1,4]-
-benzoxazina

Dissolveu-se 0,61 g de (S)-3-benzil-oxi-metil-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-4-tosil-[1,4]benzoxazina em 50 ml de etanol absoluto e em 20 ml de tolueno. Adicionou-se 0,1 g de catalizador constituído por 10% Pd/C, agitou-se a suspensão vigorosamente e depois saturou-se com H_2 . Depois de ter sido absorvida a quantidade necessária de H_2 filtrou-se o catalizador sobre "Hyflo (RTM)" e evaporou-se o filtrado sobre pressão reduzida para proporcionar 0,52 g de produto cuja análise por TLC demonstrou tratar-se de uma mistura 1:1 de material de partida e de produto reduzido. Repetiu-se o procedimento de redução mas não se observou um grau mais elevado de conversão em produto re



duzido. Depois purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/éter do petróleo (40-60) 5/1) para proporcionar 0,29 g de material de partida conforme demonstrado por RMN. Obteve-se adicionalmente 0,23 g do composto em epígrafe. Rendimento = 98,7% (corrigido). O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -130,5^\circ$ (c=1,0, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 2,40 (s, 3H), 3,15 e 4,26 (2x dd, 2H), 3,51-3,66 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,27 -7,48 (ABq, 4H), 7,67 (m, 1H).

O composto foi identificado como sendo uma mistura 95:5 do produto em epígrafe e do seu isômero óptico.

Exemplo 81

(S)-2-[1-(4,4'-dimetoxi-tritil-oxi)isopropil]-3,4-difluoro-nitrobenzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 7,0 g de (S)-1-(4,4'-dimetoxi-tritil-oxi)-2-propanol e de 3,34 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 30 ml de tolueno seco a suspensão agitada de 2,8 g de pó de hidróxido de potássio em 30 ml de tolueno, com arrefecimento para -10°C. Removeu-se o banho de arrefecimento e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante uma hora. A cromatografia de camada fina (TLC) sobre gel de sílica indicou que não tinha havido reacção. A seguir adicionou-se 0,1 g de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio e agitou-se a mistura durante 19 horas. Adicionou-se água e separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 2/3) para proporcionar 5,7 g de composto em epígrafe viscoso e puro e ainda uma quantidade de 1,0 g que se verificou ser ligeiramente impura.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,32 (d, 3H), 3,27 e 3,39 (dABq, 2H), 3,78 (s, 6H), 4,61 (m, 1H), 6,7-7,3 (m, 13H), 6,92 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

Exemplo 82

(S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno

Dissolveu-se 5,5 g de (S)-2-[1-(4,4'-dimetoxi-tritil-oxi)isopropoxi]-3,4-difluoro-nitro-benzeno em 100 ml de metanol sob agitação. Adicionou-se-lhe resina de permuta iônica "Dowex 50W-X8-400 H⁺ (RTM)" e agitou-se a suspensão durante 2 horas. Filtrou-se a mistura de reacção e concentrou-se o filtra_{do} sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 2,0 g do composto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -71,4^\circ$ (c=1,4, CHCl₃). Rendimento = 86%.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,40 (d, 3H), 2,79 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

Exemplo 83

(S)-3,4-difluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)-nitro-benzeno

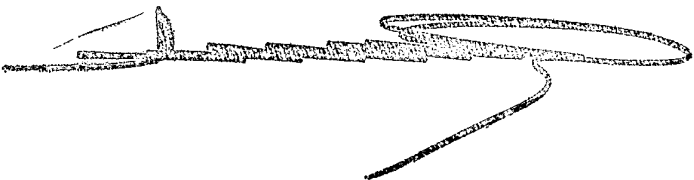
Adicionou-se lentamente uma solução de 1,15 g de cloreto de metano-sulfonilo em 10 ml de éter dietílico seco a uma mistura agitada de 2,1 g de (S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno e de 1,5 g de trietil-amina em 50 ml de éter dietílico seco enquanto se mantinha a temperatura compreendida entre 15 e 20°C. Agitou-se a mistura durante mais 0,5 horas e adicionou-se-lhe água. Separou-se a camada orgânica lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 2,8 g do composto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +57,1^\circ$ (c=1,3, CHCl₃). Rendimento=100%.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,46 (d, 3H), 3,=3 (s, 3H), 4,38 (m, 2H), 4,82 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

Exemplo 84

(S)-3,4-difluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi) anilina

A 2,6 g de (S)-3,4-difluoro-2-(1-mesil-oxi-



-isopropoxi)-nitro-benzeno dissolvido em 70 ml de etanol absoluto adicionou-se 0,3 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C. Agitou-se a mistura vigorosamente e depois saturou-se com H₂ a uma temperatura compreendida entre 20 e 25°C. Depois de ter sido absorvida a quantidade necessária de H₂ manuseou-se a mistura de reacção de acordo com o Exemplo 3. Obteve-se 1,8 g do composto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +13,7^\circ$ (c=0,65, CHCl₃). Rendimento= 76,6%. ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,39 (d, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,36 (dABq, 2H), 4,56 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,73 (m, 1H).

Exemplo 85

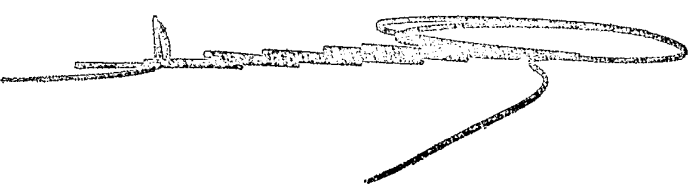
(S)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Adicionou-se 1,8 g de (S)-3,4-difluoro-2-(1-metil-oxi-isopropoxi)-anilina dissolvida em 10 ml de tolueno a uma mistura agitada de 1,7 g de pó de hidróxido de potássio, de 1,0 g de pó de carbonato de potássio e de 0,2 g de hidrogênio sulfato de tetrabutyl-amônio em 30 ml de tolueno. A temperatura subiu para um valor não superior a 30°C. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente e depois adicionou-se-lhe água, separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: tolueno) para proporcionar 0,2 g do produto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -40,0^\circ$ (c=0,45, CHCl₃). Rendimento=16,9%. ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,42 (d, 3H), 3,08 e 3,35 (dABq, 2H), 3,7 (s lr., 1H), 4,26 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,53 (m, 1H).

Exemplo 86

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 2,6 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano seco a uma solução agitada de 2,5 g de 2-cloro-3-fluoro-6-ni-



tro-fenol, de 4,91 g de (S)-1-(4,4'-dimetoxi-tritil-oxi)-2-propanol e de 3,95 g de trifenil-fosfina em 50 ml de tetra-hidrofuro seco. Depois agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas. A seguir concentrou-se sob pressão reduzida e tratou-se o resíduo com uma mistura 1:1 de éter dietílico e de hexano e depois filtrou-se. Lavou-se o filtrado com uma solução de hidróxido de sódio 2N e com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 9,0 g de material bruto. Dissolveu-se esse material em 100 ml de metanol e agitou-se com 5 g de resina de permuta iônica "Dowex 50W-X8-400 H⁺ (RTM)" à temperatura ambiente durante 2 horas. A seguir filtrou-se a resina de permuta iônica e evaporou-se o filtrado sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 1,9 g de produto em epígrafe puro e 1,3 g de uma fracção ligeiramente impura. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +10,3^\circ$ (c=1,0, CHCl₃).
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,33 (d, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H).

Exemplo 87

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)-nitro-benzeno

Fez-se a mesilação de 3,0 g de (R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno utilizando 1,72 g de cloreto de metano-sulfonilo e 2,8 ml de trietil-amina em 70 ml de éter dietílico seco, conforme descrito no Exemplo 83, tendo também sido idêntico o processamento. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1 para proporcionar 2,6 g do produto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -60,9^\circ$ (c=1,0, CHCl₃). Rendimento = 66,0%.
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,43 (d, 3H), 3,01 (s, 3H), 4,39 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H).

Exemplo 88

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)-anilina

Fez-se a redução de 2,5 g de (R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)-nitro-benzeno utilizando H_2 e 0,3 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C em 70 ml de etanol absoluto conforme descrito no Exemplo 84, tendo também sido idêntico o processamento. Isolou-se 2,1 g do produto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +3,0^\circ$ ($c=1,0$, $CHCl_3$). Rendimento = 91%.

1H RMN ($CDCl_3$, ppm) delta = 1,40 (d, 3H), 3,06 (s, 3H), 4,36 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H).

Exemplo 89

(R)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Adicionou-se 1,78 g de (R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-mesil-oxi-isopropoxi)-anilina dissolvido em 10 ml de tolueno a uma mistura agitada de 1,4 g de pó de hidróxido de potássio, de 0,8 g de pó de carbonato de potássio e de 0,1 g de hidrogênio-sulfato de amônio em 20 ml de tolueno e arrefeceu-se para $0^\circ C$. Adicionou-se água, separou-se a camada orgânica, lavou-se com água e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 3/2) para proporcionar 1,25 g do produto em epígrafe oleoso o qual se apresentou ligeiramente impuro e possuía um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +38,4^\circ$ ($c=2,0$, $CHCl_3$). Rendimento = 100%.

1H RMN ($CDCl_3$, ppm) delta = 1,42 (d, 3H), 3,06 e 3,34 (2x dd, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,56 (m, 1H).

Exemplo 90

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-tio)-nitro-benzeno

Misturou-se 1,04 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro



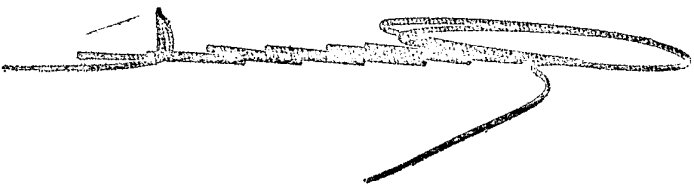
-tio-fenol com 1,43 g de (S)-2,3-isopropilideno-dioxi-1-tosil-oxi-propano e com 3,0 g de pó de carbonato de potássio em 25 ml de acetona e aqueceu-se ao refluxo durante oito horas. Concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separou-se a camada etérea, lavou-se com uma solução de hidróxido de sódio 2N e com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1/1) para proporcionar 0,4 do composto em epígrafe oleoso. Rendimento = 24,8%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,30 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 2,96 e 3,23 (2x m, 2H), 3,72 e 4,08 (2x m, 2H), 4,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,59 (m, 1H).

Exemplo 91

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzenc e
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)-nitro-benzenc

Adicionou-se lentamente uma solução de 3,83 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano a uma solução agitada de 3,83 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-fenol de 1,52 g de (S)-1,2-propano-diol e de 5,76 g de trifenil-fosfina em 60 ml de tetra-hidrofurano enquanto se mantinha a temperatura a 20°C. Agitou-se a mistura durante a noite à temperatura ambiente. Depois concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Filtrou-se o material sólido e separou-se a camada etérea lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 2:3) para proporcionar 3,4 g de um produto oleoso constituído por uma mistura 3:1 dos compostos em epígrafe. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{25} = +7,8^\circ$ (c=1,3, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , ppm) composto secundário, delta = 1,28 (d, 3H), 4,07 e 4,20 (dABq, 2H), 4,28 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,87 (m, 1H). Composto principal, delta = 1,33 (d, 3H), 3,80 (m, 2H),



4,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).

Exemplo 92

(R)-2-[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]-3,4-difluoro-anilina

Dissolveu-se 0,94 g de (R)-2-[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]-3,4-difluoro-nitro-benzeno em 10 ml de metanol. Adicionou-se 0,3 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C e 1,5 g de formato de amônio e agitou-se a mistura vigorosamente. A temperatura subiu para um valor não superior a 35°C. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas e depois filtrou-se sobre "Hyflo (RTM)". Evaporou-se o filtrado até à secura e repartiu-se o resíduo entre água e éter dietílico. Separou-se a camada etérea, lavou-se uma vez com água, secou-se sobre sulfato de sódio e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 3:2) para proporcionar 0,8 g do composto em epígrafe. Rendimento = 94,0%. ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,22 (m, 3H), 1,30 (d, 3H), 1,35 (d, 3H), 3,53-3,66 (m, 2H), 3,96-4,13 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,69 (m, 1H).

Exemplo 93

(R)-2-[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]-3,4-difluoro-nitro-benzeno

Arrefeceu-se para -5°C uma suspensão agitada de 6,72 g de pó de hidróxido de potássio e de 4,14 g de pó de carbonato de potássio em 80 ml de tolueno, após o que se adicionou uma solução de 5,31 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno e de 5,18 g de (R)-2-(1-etoxi-etoxi)-1-propanol em 45 ml de tolueno, lentamente, enquanto se mantinha a temperatura a 0°C. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas. A seguir adicionou-se água e separou-se a fase orgânica. Extraiu-se a camada aquosa duas vezes com tolueno e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água diversas vezes até se obter pH 8. Evaporou-se a fase orgânica até à secura e purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico/trietil-ami

na; 2:1:0,1) para proporcionar 8,0 g do composto em epígrafe na forma de uma mistura 1:1 de diastereômeros. Rendimento = 87%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,18 (tr, 3H), 1,21 (tr, 3H), 1,30 (m, 6H), 3,58 (m, 2H), 4,1-4,4 (m, 3H), 4,82 (q, 1H), 4,86 (q, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,66 (m, 1H).

Adicionalmente obteve-se 0,7 g de um sub-produto de maior polaridade, o qual se identificou como sendo (R,R)-2,4-bis[2-(1-etoxi-etoxi)propoxi]-3-fluoro-nitro-benzeno. Rendimento = 6,7%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,20 (m, 6H), 1,33 (m, 12H), 3,52 e 3,68 (2x m, 4H), 4,01-4,16 (m, 6H), 4,86 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

Exemplo 94

(S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e

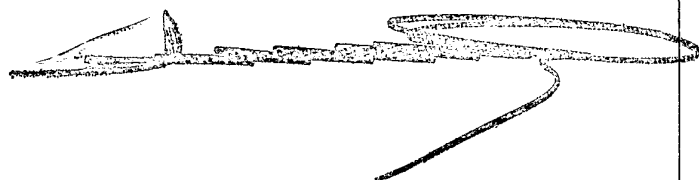
(S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Durante 1 hora agitou-se à temperatura ambiente uma mistura de 0,84 g de (S)-1,2-propano-diol e de 0,25 g de amida de lítio em 10 ml de tetra-hidrofurano seco. Adicionou-se lentamente 1,77 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno dissolvidos em 10 ml de tetra-hidrofurano e depois agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora. Concentrou-se a mistura sob pressão reduzida e repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separou-se a camada etérea, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 3:2) para proporcionar 1,2 g de uma mistura 63:37 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 51,5%. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -30,4^\circ$ (c=2,3, CHCl_3).

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,26 (d, 3H), 4,11 e 4,36 (2x m, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,71 (m, 1H),

Composto secundário: delta = 1,40 (d, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,71 (m, 1H).

Adicionalmente isolou-se 0,15 g de um sub-produto. Determinou-se a sua estrutura a qual correspondeu a (S)-



-1,2-bis(2,3-difluoro-6-nitro-fenoxi)propano. Rendimento = 8,0%.
¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,53 (d, 3H), 4,36 e 4,60 (2x m, 2H), 5,00 (m, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,66 (m, 2H).

Exemplo 95

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Lavou-se com pentano 0,5 g de uma solução de hidreto de sódio a 60% e depois preparou-se uma suspensão em 12,5 ml de tetra-hidrofurano seco. Agitou-se a suspensão e arrefeceu-se para a temperatura de 10°C e adicionou-se 3,8 g de (S)-1,2-propano-diol em 9 ml de tetra-hidrofurano seco. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas. Adicionou-se lentamente 10 ml da solução a outra solução agitada de 0,97 g de 3-cloro-2,4-difluoro-nitro-benzeno em 10 ml de tetra-hidrofurano, mantendo-se a temperatura a 10°C. A seguir agitou-se a mistura de reacção durante 0,5 horas e concentrou-se sob pressão reduzida. Tratou-se o resíduo com água e com éter dietílico. Separou-se a camada etérea, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o produto bruto por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1:1) para proporcionar 0,8 g de uma mistura 65:35 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 65%.

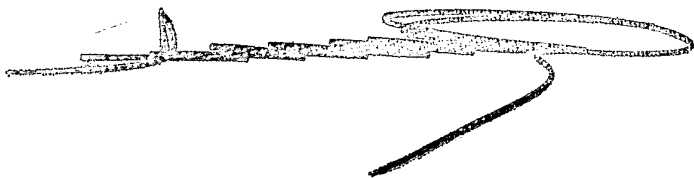
¹H RMN (CDCl₃, ppm) composto principal, delta = 1,28 (d, 3H), 4,07 e 4,20 (2x dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 4,07 e 4,20 (2x dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,86 (m, 1H). Regioisómero, delta = 1,34 (d, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,86 (m, 1H).

Obteve-se a mesma proporção de regioisómeros efectuando a reacção em dimetil-sulfóxido.

Exemplo 96

(S)-1,2-bis(2,3-difluoro-6-nitro-fenoxi)propano

Gota a gota adicionou-se uma solução de 1,77 g



de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno e de 0,76 g de (S)-1,2-propano-di_{ol} em 10 ml de éter dietílico a uma suspensão agitada de 2,24 g de pó de hidróxido de potássio e de 1,38 g de pó de carbonato de potássio em 30 ml de tolueno, enquanto se mantinha a temperatura a -10°C. A seguir agitou-se a mistura a baixa temperatura durante 0,5 horas. adicionou-se água à mistura, separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1:1) para proporcionar 1,6 g do composto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = +61,8^\circ$ (c=1,5, CHCl₃). Rendimento = 82,0%. ¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,53 (d, 3H), 4,38 e 4,60 (dABq, 2H), 4,99 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,67 (m, 2H). Adicionalmente obteve-se 0,3 g de uma mistura de (S)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e de (S)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno. Rendimento = 13,3%.

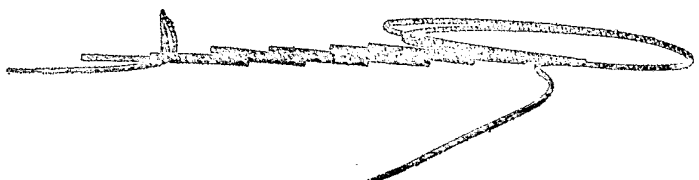
Repetiu-se a reacção mas desta vez adicionou-se 0,76 g de (S)-1,2-propano-di_{ol} em 10 ml de tetra-hidrofurano a uma suspensão agitada de 2,24 g de hidróxido de potássio em pó, de 1,38 g de carbonato de potássio em pó e de 1,77 g de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno em 30 ml de tetra-hidrofurano, enquanto se mantinha a temperatura a -10°C. A seguir agitou-se a suspensão durante 2 horas à temperatura de -10°C e depois fez-se o processamento conforme anteriormente descrito. Purificou-se 1,65 g de material bruto para proporcionar 1,2 g do produto em epígrafe, conforme demonstrado por análise de RMN. Rendimento = 61,5%. Adicionalmente obteve-se 0,1 g de uma mistura 55:45 dos regioisômeros anteriormente referidos.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,26 (d, 3H), 4,13 e 4,37 (aABq, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

Regioisômero, delta = 1,40 (d, 3H), 3,78 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,70 (m, 1H).

Exemplo 97

(S)-1,2-bis(2,3-difluoro-6-nitro-fenoxi)propano



Adicionou-se lentamente uma solução de 2,09 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 10 ml de tetra-hidrofurano a uma solução agitada de 2,33 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno, o qual não era totalmente puro, e de 1,75 g de 2,3-difluoro-6-nitro-fenol e de 3,14 g de trifenil-fosfina em 40 ml de tetra-hidrofurano, enquanto se mantinha a temperatura a 20°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas e depois fez-se o processamento de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 24.

Fez-se a eluição da coluna de gel de sílica utilizando como eluente éter dietílico/hexano; 1:1, para proporcionar 3,3 g do composto em epígrafe num estado oleoso. Rendimento = 85%. O produto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +57,5^\circ$ (c=1,9, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,53 (d, 3H), 4,38 e 4,60 (dABq, 2H), 4,98 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 7,67 (m, 2H).

Exemplo 98

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propoxi]-nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 10 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 50 ml de tetra-hidrofurano a uma solução agitada de 9,6 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-fenol, de 8,0 g de (S)-2-(2-tetra-hidro-piranil]-oxi)-1-propanol e de 15,7 g de trifenil-fosfina em 250 ml de tetra-hidrofurano. Agitou-se a mistura de reacção durante a noite e depois fez-se o processamento conforme descrito no Exemplo 24. A purificação cromatográfica sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico/trietil-amina; 3:2:0,025) proporcionou 16,0 g do composto em epígrafe na forma de uma mistura 2:1 dos dois diastereómeros. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{22} = -29,7^\circ$ (c=2,2, CHCl₃). Rendimento 96%.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,38 (d, 3H), 1,5-1,9 (m, 6H), 3,52 e 3,91 (2x m, 2H), 4,1-4,3 (m, 3H), 4,86 (tr, 1H), 7,07

(m, 1H), 7,84 (m, 1H).

Composto principal, δ = 1,33 (d, 3H), 1,5-1,9 (m, 6H), 3,52 e 3,91 (2x m, 2H), 4,1-4,3 (m, 3H), 4,78 (tr, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,84 (m, 1H).

Exemplo 99

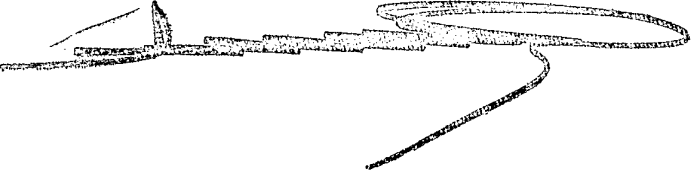
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propoxi]-nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 5,8 g de 3-cloro-2,4-difluoro-nitro-benzeno em 20 ml de tolueno a uma suspensão agitada de 5,6 g de hidróxido de potássio em pó, de 4,55 g de carbonato de potássio em pó e de 5,3 g de (S)-2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)-1-propanol em 100 ml de tolueno, enquanto se mantinha a temperatura a 15°C. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 0,5 horas. Adicionou-se água e separou-se a camada orgânica. Extraíu-se a camada aquosa uma vez com tolueno. Secou-se sobre sulfato de sódio anidro as camadas combinadas, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar 12 g de produto bruto. Purificou-se por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1:1) para proporcionar 6,8 g do composto em epígrafe. A análise por TLC demonstrou que se tratava de um composto idêntico ao produto obtido no Exemplo 33. Rendimento = 68%.

Adicionalmente obteve-se 2,7 g de um sub-produto e 0,5 g de um outro sub-produto os quais por análise por RMN foram identificados como (S,S)-3-cloro-2,4-bis[2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propoxi]nitro-benzenos diastereoméricos. A separação dos diastereômeros não foi completa. Rendimento = 29,1%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) δ = 1,31 e 1,38 (2x d, 6H), 1,4-1,9 (m, 12H), 3,52 (m, 2H), 3,9-4,3 (m, 8H), 4,81 e 4,90 (2x m, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Diastereômero, δ = 1,36 e 1,38 (2x d, 6H), 1,4-1,9 (m, 6H), 3,53 (m, 2H), 3,9-4,4 (m, 8H), 4,90 e 4,95 (2x m, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,88 (d, 1H).



Numa experiência anterior utilizou-se uma quantidade catalítica de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio. Obteve-se o composto em epígrafe com um rendimento de 65%, tendo-se formado praticamente a mesma quantidade de sub-produtos.

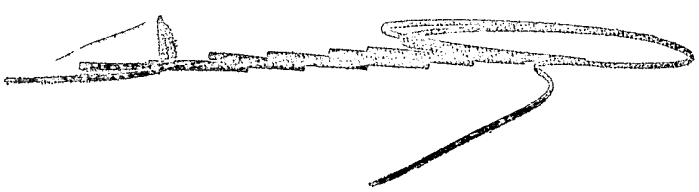
Numa experiência final adicionou-se uma mistura de 2,3,4-trifluoro-nitro-benzeno e de (S)-2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)-1-propanol em tolueno a outra mistura de hidróxido de potássio em pó e de carbonato de potássio em pó e tolueno. Após a purificação obteve-se o composto em epígrafe com um rendimento de 84%. Formou-se uma quantidade nitidamente menor de sub-produtos.

Exemplo 100

(R)-3-cloro-4-fluoro-2-[2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propoxi]-nitro-benzeno

Durante 30 horas aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 80 e 100°C e agitou-se uma mistura de 0,96 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-fenol, de 1,05 ml de etil-di-isopropil-amina e de 1,48 g de (R)-1-iodo-2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propano em 5 ml de dimetil-formamida seca. Arrefeceu-se a mistura de reacção e evaporou-se sob pressão reduzida. Diluiu-se o resíduo com tolueno e destilou-se o solvente no vácuo. Repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separou-se a camada etérea, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se até à secura. Purificou-se a massa bruta por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1:4 e 0,5% de trietil-amina) para proporcionar 0,4 g do composto em epígrafe, tendo-se obtido uma mistura 5:2 de diastereómeros. Os espectros de RMN foram idênticos aos indicados no Exemplo 98.

Numa experiência anterior aqueceu-se a uma temperatura compreendida entre 80 e 100°C e durante 36 horas 2,2 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-fenóxido de potássio e 2,7 g de (R)-1-iodo-2-(2-tetra-hidro-piranil-oxi)propano em 8 ml de di-



metil-formamida. O processamento foi idêntico ao anteriormente descrito. Após a purificação obteve-se 0,9 g de um óleo constituído pelo composto em epígrafe na proporção de 40% e por uma mistura de diastereómeros conforme demonstrado por análise de RMN.

Exemplo 101

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)-nitro-benzeno e
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno

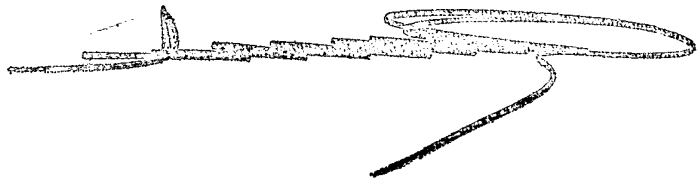
Adicionou-se 0,53 g de hidróxido de potássio em pó a uma solução de 1,9 g de 2-cloro-3-fluoro-6-nitro-fenol em 7,0 ml de dimetil-formamida e agitou-se a mistura durante 1 hora. Adicionou-se 1,4 g de (S)-1-bromo-2-propanol e aqueceu-se a mistura a uma temperatura compreendida entre 80 e 100°C durante 16 horas enquanto se mantinha a agitação. Depois concentrou-se a mistura de reacção sob pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo água e éter dietílico. Separou-se a camada etérea, lavou-se com uma solução de hidróxido de sódio 0,1N e água secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 1,2 g de produto o qual se purificou por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 1:1). Obteve-se 0,9 g de uma mistura 2:1 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 37,5%. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = +6,9^{\circ}$ (c=2,13, CHCl₃). O composto principal era constituído por uma mistura 94:4 de isómeros ópticos.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,28 (d, 3H), 4,08 e 4,21 (dABq, 2H), 4,28 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,87 (m, 1H).

Composto secundário, delta = 1,35 (d, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,82 (m, 1H).

Exemplo 102

(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)-nitro-benzeno e
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)-nitro-benzeno



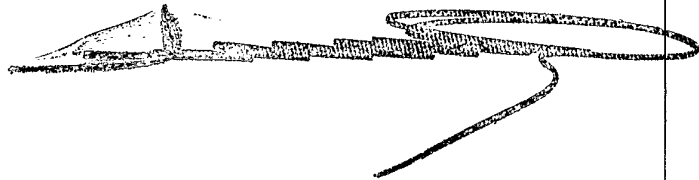
Dissolveu-se 15,0 g de (S)-3-cloro-4-fluoro-2-[2-tetra-hidro-piranyl-oxi]propoxi]nitro-benzeno em 200 ml de metanol. Adicionou-se 15 ml de ácido clorídrico aquoso 4N. Depois de se ter agitado à temperatura ambiente durante 0,5 horas 90% do material de partida foi hidrolisado conforme verificado por análise por TLC (hexano/éter dietílico; 1:1). Adicionou-se mais 5 ml de ácido clorídrico aquoso 4N e manteve-se a agitação durante 0,5 horas. Neutralizou-se a mistura de reação adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 2N, após o que se fez a evaporação da solução até à secura. Repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro filtrou-se e evaporou-se até à secura. Obteve-se 11,9 g de material bruto o qual foi purificado por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/hexano; 1:1) para proporcionar 9,8 g de um produto oleoso constituído por uma mistura 2:1 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 87,5%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) composto principal, δ = 1,27 (d, 3H), 4,13 (dABq, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H). Regioisômero δ = 1,34 (d, 3H), 3,78 (d, 2H), 4,63 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H).

Exemplo 103

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e
(R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

A uma solução agitada de 1,0 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno, de valor característico $[\alpha]_D^{20} = +4,1^\circ$ ($c=2,0$, CHCl_3), em 15 ml de metanol, adicionou-se 1,0 ml de ácido clorídrico aquoso 4N, após o que se agitou a mistura durante 0,5 horas. Neutralizou-se a mistura adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 2N e concentrou-se sob pressão reduzida. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, lavou-se com água a camada etérea, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Por análise por RMN demonstrou-se que o produto era uma mistura 2:1 dos isômeros em epígrafe. A mistura apresentou um valor carac-



terístico $[\alpha]_D^{20} = +27,1^\circ$ ($c=2,0$, CHCl_3), valor este que confirma a configuração (R) dos dois isômeros.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) $\delta = 1,26$ (d, 3H), 4,11 e 4,39 (dABq, 2H) 4,23 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,73 (m, 1H).

Regioisômero, $\delta = 1,40$ (d, 3H), 3,79 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,67 (m, 1H).

Exemplo 104

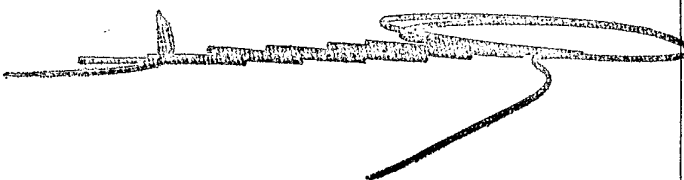
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)nitro-benzeno e
(S)-3-cloro-4-fluoro-2-(1-metil-oxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Dissolveu-se 4,5 g da mistura obtida no Exemplo 102 e 3,7 ml de trietil-amina em 80 ml de tetra-hidrofurano seco. Agitou-se a mistura e adicionou-se-lhe uma solução de 2,29 g de cloreto de metano-sulfonilo em 25 ml de tetra-hidrofurano seco, ao mesmo tempo que se mantinha a temperatura a 10°C . A análise por TLC sobre gel de sílica (eluente: éter de petróleo (40-60)/éter dietílico; 1:1) demonstrou a conversão completa imediatamente antes de terminar a adição. Evaporou-se a mistura de reacção até à secura e repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Separou-se a camada orgânica, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 5,6 g de uma mistura 2:1 dos compostos em epígrafe. Essa mistura foi utilizada assim mesmo no Exemplo 105. Rendimento = 94,8%.

Exemplo 105

(R)-2-(2-bromo-propoxi)-3-cloro-4-fluoro-nitro-benzeno e
(S)-2-(1-bromo-isopropoxi)-3-cloro-4-fluoro-nitro-benzeno

Dissolveu-se 5,6 g da mistura produzida no Exemplo 104 em 15 ml de acetona seca. Adicionou-se a solução lentamente a uma mistura agitada de 7,4 g de brometo de lítio e de 100 mg de brometo cúprico em 100 ml de acetona. Aqueceu-se a mistura de reacção ao refluxo durante 24 horas e evaporou-se até à secura. Repartiu-se o resíduo entre água e éter dietílico.



Fez-se a separação das camadas e lavou-se a camada etérea com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: éter dietílico/éter do petróleo (40:60) 2:3) para proporcionar 4,7 g de uma mistura 2:1 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 88,0%. Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 106.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) composto principal, δ = 1,86 (d, 3H), 4,35 (dABq, 2H), 4,42 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H), Composto secundário, δ = 1,50 (d, 3H), 3,59 (dABq, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H).

Exemplo 106

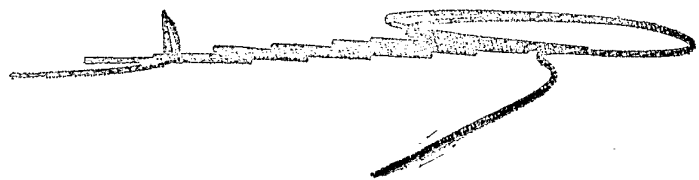
(R)-2-(2-bromo-propoxi)-3-cloro-4-fluoro-anilina e
(S)-2-(1-bromo-isopropoxi)-3-cloro-4-fluoro-anilina

Dissolveu-se 4,7 g da mistura preparada no Exemplo 105 em 50 ml de etanol absoluto e adicionou-se 0,5 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C. Agitou-se a suspensão vigorosamente e saturou-se com H_2 . Após a absorção da quantidade necessária de H_2 filtrou-se o catalizador sobre "Hyflo (RTM)" e evaporou-se o filtrado até à secura. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida. Obteve-se 4,2 g de uma mistura 2:1 dos compostos em epígrafe. Rendimento = 98,9%. Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 107.

Exemplo 107

(S)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-3-metil-2H-[1,4]benzoxazina e
(S)-8-cloro-7-fluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Dissolveu-se 4,0 g da mistura descrita no Exemplo 106 sob agitação em 125 ml de tetra-hidrofurano seco. A esta solução adicionou-se 3,8 g de terc-butóxido de potássio



em pequenas porções, à temperatura de 15°C, durante um período de 20 minutos. Agitou-se a mistura de reacção durante 1 hora e depois concentrou-se a baixa temperatura. Repartiu-se o resíduo entre éter dietílico e água. Procedeu-se à separação da camada etérea, lavou-se com água até se obter um valor de pH neutro, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se sob pressão reduzida para proporcionar 3 g de produto bruto. Fez-se a purificação por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 2:3). Os compostos em epígrafe foram obtidos com rendimentos de 1,3 g e de 0,6 g respectivamente (66,6%). O último apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{20} = -38,9^\circ$ ($c=1,3$, CHCl_3).

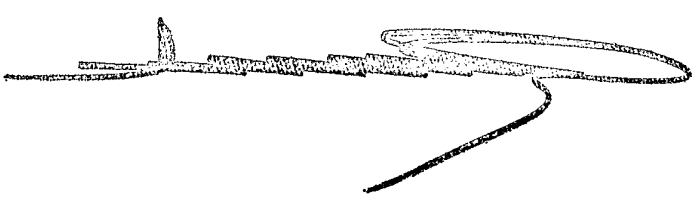
A análise por TLC (cromatografia de camada fina) (gel de sílica; hexano/éter dietílico; 1:1) demonstrou que os dois compostos eram idênticos a amostras autênticas.

Exemplo 108

(S)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propil-tio)nitro-benzeno

Adicionou-se lentamente uma solução de 10,4 g de azo-dicarboxilato de dietilo em 50 ml de tetra-hidrofurano a uma mistura agitada de 9,55 g de 2,3-difluoro-6-nitro-tio-fenol, (R)-2,3-isopropilideno-dioxi-1-propanol e de 15,7 g de trifenil-fosfina em 250 ml de tetra-hidrofurano enquanto se mantinha a temperatura a 20°C. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura ambiente durante 18 horas e depois fez-se o processamento conforme descrito no Exemplo 24. Para a purificação cromatográfica utilizou-se como eluente uma mistura 3:1 de hexano/éter dietílico. Fez-se a combinação das fracções de produto e evaporou-se até à secura. Tratou-se o resíduo com hexano e removeu-se por filtração a parte restante do óxido de trifenil-fosfina insolúvel. Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida para proporcionar 8,35 g do composto em epígrafe oleoso o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +34,7^\circ$ ($c=1,5$, CHCl_3). Rendimento: 54%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,30 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 3,05



e 3,30 (dABq, 2H), 3,73 e 4,06 (dABq, 2H), 4,21 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,69 (m, 1H).

Exemplo 109

(S)-2-(2,3-di-hidroxi-propil-tio)-3,4-difluoro-nitro-benzeno

Dissolveu-se 5,4 g de (S)-3,4-difluoro-2-(2,3-isopropilideno-dioxi-propil-tio)nitro-benzeno, sob agitação, em 400 ml de metanol. Adicionou-se 1,0 g de resina de permuta iônica "Dowex 50W-8X-400 H⁺ (RTM)" e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 18 horas. Filtrou-se a resina e concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. O resíduo sólido cristalizou a partir de éter dietílico/pentano para proporcionar 3,7 g do composto em epígrafe o qual apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +24,0^{\circ}$ (c=1,0, CHCl₃). P.f. 70-71°C. Rendimento 78%.

¹H RMN (CDCl₃ + DMSO (D6), ppm) delta = 3,54 (m, 2H), 3,63 e 3,76 (2x m, 2H), 3,96 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,69 (m, 1H).

Exemplo 110

(R)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)anilina

Adicionou-se 2,5 g de formato de amônio a uma mistura vigorosamente agitada de 1,56 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-metil-oxi-propoxi)-nitro-benzeno e de 0,5 g de catalizador constituído por 10% de Pd/C em 5 ml de metanol. Agitou-se a mistura de reação à temperatura ambiente durante 2 horas e filtrou-se sob "Hyflo (RTM)". Concentrou-se o filtrado sob pressão reduzida. Repartiu-se o resíduo entre água e éter dietílico. Separou-se a camada etérea e extraiu-se a camada aquosa duas vezes com éter dietílico. Lavou-se com água as fracções etéreas combinadas, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se sob pressão reduzida para proporcionar 1,45 g do composto em epígrafe oleoso contaminado com solventes numa concentração 10% molar.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,48 (d, 3H), 3,10 (s, 3H), 4,14

(m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,71 (q, 1H).

Exemplo 111

(R)-3,4-difluoro-2-(1-toxil-oxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Lavou-se previamente com pentano 0,4 g de uma solução de hidreto de sódio a 60% e depois misturou-se com 20 ml de éter dietílico e adicionou-se uma solução de 2,33 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno em 10 ml de éter dietílico, mantendo-se a agitação. Agitou-se a mistura durante 0,5 horas e depois adicionou-se lentamente 1,9 g de cloreto de p-tolueno-sulfonilo em 10 ml de éter dietílico e manteve-se a agitação à temperatura ambiente durante 18 horas e à temperatura de refluxo durante 6 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção, adicionou-se água e separou-se a camada etérea, lavou-se com água, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 1:1) para proporcionar 2,0 g de uma mistura 5:1 do composto em epígrafe e do seu regioisômero. Rendimento = 51,7%. A mistura solidificou em repouso e apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -16,5^\circ$ (c=0,75, CHCl_3). A mistura recristalizou a partir de éter dietílico/pentano para proporcionar $[\alpha]_D^{23} = -23,3^\circ$ (c=0,3, CHCl_3) e p.f. 62-63°C.

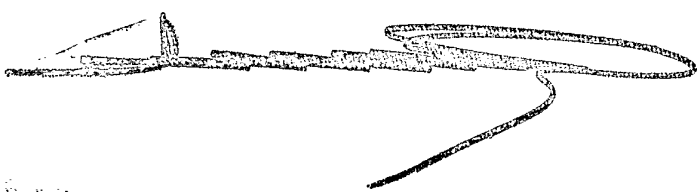
^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 1,40 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,33 e 7,73 (ABq, 4H), 7,66 (m, 1H).

Regioisômero, delta = 1,44 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,20 (m, 2H), 4,93 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,29 e 7,80 (ABq, 4H), 7,66 (m, 1H). Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 112.

Exemplo 112

(R)-3,4-difluoro-2-(1-toxil-oxi-isopropoxi)anilina

A 1,7 g da mistura preparada no Exemplo 111, dissolvidos em 40 ml de etanol absoluto, adicionou-se 0,4 g de



catalisador constituído por 10% de Pd/C. Agitou-se a mistura vigorosamente e saturou-se com H₂. Após a absorção da quantidade necessária de H₂ filtrou-se o catalisador sobre "Hyflo (RTM)" e concentrou-se o filtrado até à secura. Dissolveu-se o resíduo em éter dietílico e lavou-se com água a camada etérea, secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 1,4 g de uma mistura 5,25:1 do composto em epígrafe e do seu regioisômero. Rendimento = 100%. A mistura apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = -12,4^\circ$ (c=1,0, CHCl₃).

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,31 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,66 (s lr., 2H), 4,14 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,33 e 7,78 (ABq, 4H).

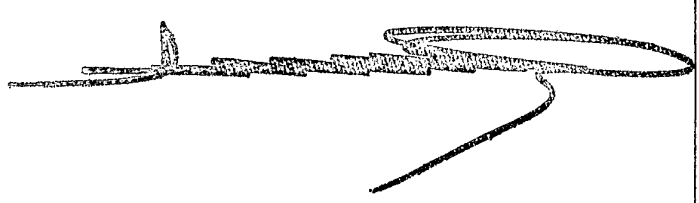
Regioisômero delta = 1,35 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,66 (s lr., 2H), 4,14 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 7,33 e 7,78 (ABq, 4H).

Utilizou-se a mistura assim mesmo no Exemplo 113.

Exemplo 113

(R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-2-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Dissolveu-se 1,2 g da mistura preparada no Exemplo 112 em 5 ml de tolueno e adicionou-se lentamente a solução obtida a uma suspensão agitada de 0,7 g de hidróxido de potássio em pó, de 0,4 g de carbonato de potássio em pó e de 50 mg de hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio em 15 ml de tolueno enquanto se mantinha a temperatura a 5°C. Agitou-se a mistura de reacção à temperatura de 5°C durante 1 hora e à temperatura ambiente durante mais 1 hora e à temperatura de 40°C durante 4 horas. Finalmente deixou-se a mistura de reacção em repouso durante a noite. Adicionou-se água e separou-se a camada orgânica, depois lavou-se com água e evaporou-se sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica (eluente: hexano/éter dietílico; 1:1) para proporcionar 0,5 g do composto em epígrafe o qual por TLC e por análise de IV se verificou ser idêntico a uma amostra autêntica. O composto apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +35,6^\circ$ (c=1,5,



CHCl₃).

Rendimento: 80,0%.

¹H RMN (CDCl₃, ppm) delta = 1,41 (d, 3H), 3,08 e 3,34 (dABd, 2H), 4,27 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,54 (m, 1H).

Exemplo 114

(R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno e
(R)-3,4-difluoro-2-(1-hidroxi-isopropoxi)nitro-benzeno

Lavou-se previamente com pentano 0,4 g de uma solução de hidreto de sódio a 60% e preparou-se uma suspensão em 20 ml de éter dietílico seco, sob agitação, e depois adicionou-se 2,33 g de (R)-3,4-difluoro-2-(2-hidroxi-propoxi)nitro-benzeno. Aqueceu-se a mistura à temperatura de refluxo durante 2 horas. Arrefeceu-se a mistura de reacção, adicionou-se-lhe água e separou-se a camada orgânica. e a seguir secou-se sobre sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura para proporcionar 2,2 g de uma mistura dos compostos em epígrafe os quais apresentaram um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +38,1^\circ$ (c=2,0, CHCl₃).

Manteve-se a isomerização aquecendo a mistura dos dois regioisômeros em éter dietílico ao refluxo durante 4 horas. Após processamento de acordo com o procedimento anteriormente descrito obteve-se uma mistura que apresentou um valor característico $[\alpha]_D^{23} = +35,7^\circ$ (c=2,0, CHCl₃)

Exemplo 115

(R)-7,8-difluoro-3,4-di-hidro-3-hidroxi-metil-2H-[1,4]benzoxazina

Durante 2 horas aqueceu-se à temperatura de 130°C uma mistura agitada de 3,55 g de (R)-7,8-difluoro-2,3-di-hidro-3-hidroxi-metil-4-tosil-[1,4]benzoxazina, de 34 ml de ácido bromídrico aquoso a 48% e de 3,4 g de fenol. Alcalinizou-se a mistura de reacção adicionando-lhe uma solução de hidróxido de sódio 4N e depois extraiu-se com éter dietílico. La

vou-se a fase etérea com uma solução salina, secou-se sobre sul-
fato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se até à secura. Pu-
rificou-se o resíduo por cromatografia sobre gel de sílica
(eluente: éter dietílico/hexano; 9:1) para proporcionar 1,5 g
do composto em epígrafe, o qual apresentou um valor caracterís-
tico $[\alpha]_D^{23} = +16,3^\circ$ (c=2,0, CHCl_3).

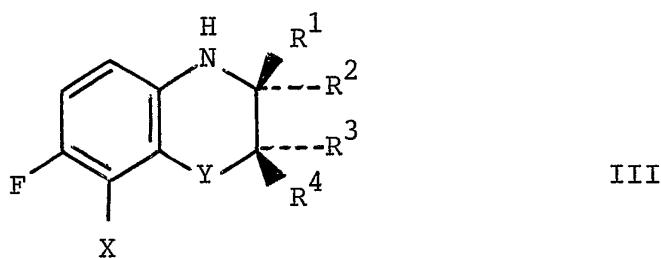
Rendimento: 75%.

^1H RMN (CDCl_3 , ppm) delta = 3,52 (m, 1H), 3,62 e 3,72 (dABq,
2H), 4,09 e 4,24 (dABq, 2H), 6,29 (m, 1H), 6,56 (m, 1H).

R E I V I N D I C A Ç Õ E S

- 1^a -

Processo para a preparação de 7-fluoro-8-X-3,4-
-di-hidro-2H-[1,4]benzoxazinas e de benzotiazinas de fórmula ge-
ral III,



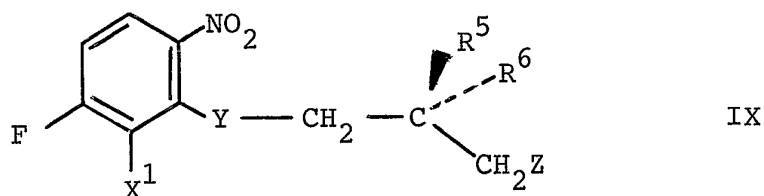
em que X representa flúor, cloro, metilo ou hidrogênio e Y re-
presenta oxigênio ou enxofre, em que

- a. $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{Z}$ ou CH_2OH quando no composto IX de partida
 $\text{R}^6 = \text{hidroxi}$ e $\text{R}^5 = \text{hidrogênio}$ ou
- b. $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{Z}$ ou CH_2OH quando no composto IX de partida
 $\text{R}^6 = \text{hidrogênio}$ e $\text{R}^5 = \text{hidroxi}$ ou

- c. $R^3 = CH_2Z$ ou CH_2OH quando no composto X de partida
 $R^7 =$ hidrogênio e $R^8 =$ hidroximetil ou
d. $R^4 = CH_2Z$ ou CH_2OH quando no composto X de partida
 $R^7 =$ hidroximetil e $R^8 =$ hidrogênio

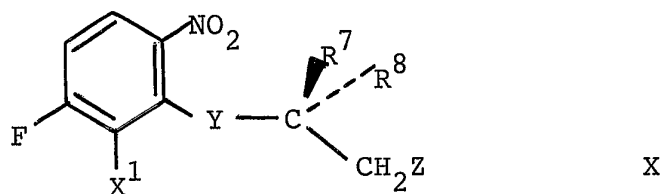
sendo em cada caso os restantes radicais R hidrogênio e em que Z representa hidrogênio, flúor ou hidroximetil protegido, numa forma estereoquimicamente pura ou com mistura racêmica, caracterizado por:

- a. fazer-se reagir 4-fluoro-3-halo-2-(hidroximetil(3C)alquil-Y)-nitrobenzenos de fórmula IX



em que ou $R^5 =$ hidroximetil e $R^6 =$ hidrogênio ou
 $R^5 =$ hidrogênio e $R^6 =$ hidroximetil,

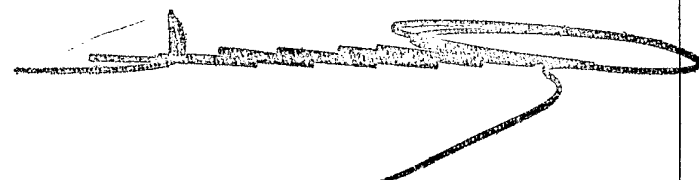
X' representa flúor ou cloro, Y representa oxigênio ou enxofre e Z possui as significações anteriormente definidas, numa forma estereoquimicamente pura ou como uma mistura racêmica, e/ou de fórmula X



em que ou $R^7 =$ hidrogênio e $R^8 =$ hidroximetil, ou
 $R^7 =$ hidroximetil e $R^8 =$ hidrogênio

e X', Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, numa forma estereoquimicamente pura ou como uma mistura racêmica,

com um agente activador do grupo hidroxilo para proporcionar o correspondente composto de fórmula IXa ou Xa as quais são idênticas às fórmulas IX e X respectivamente, em que o



grupo hidroxilo foi substituído por um grupo removível adequado e em que os outros substituintes são os anteriormente definidos.

- b. converter-se antes ou após o passo anterior, o grupo nitro de IX, IXa, X ou Xa num grupo amino, utilizando um agente de redução de acordo com processos conhecidos na especialidade para proporcionar um derivado de anilina,
- c. tratar-se o derivado de anilina resultante com uma base que efectua o fecho do anel derivado de anilina,
- d. substituir-se opcionalmente o átomo de flúor na posição 8 do resultante derivado de anilina de anel fechado, por um grupo metilo ou por um átomo de hidrogénio, utilizando processos conhecidos na técnica da especialidade,
- e. remover-se opcionalmente o grupo de protecção hidroxilo em CH_2Z do resultante derivado de anilina de anel fechado, por processos conhecidos na técnica da especialidade.

- 2^a -

Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se escolher o grupo removível entre os grupos constituídos por um grupo metil-sulfonil-oxi, um grupo p-tolueno-sulfonil-oxi, um átomo de bromo ou um grupo da fórmula $(\text{fenil})_3\text{P}^+-\text{O}-$.

- 3^a -

Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por se escolher o agente de redução entre o grupo constituído por níquel de Raney, cloreto estanhoso, estanho metálico e hidrogénio ou formato de amónio, com um catalisador de metal nobre.

- 4^a -

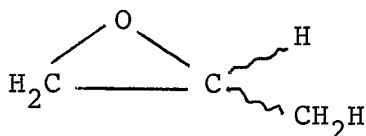
Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 3, caracterizado por a base que efectua o fecho do anel ser escolhida entre terc-butoxi de potássio, hidróxido de potássio ou preferencialmente, uma mistura de hidróxido de potássio e de carbonato de potássio.

- 5^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por se preparar o composto de partida 4-flúor-3-halo-2(hidroxi-alquil(C₁-C₃)-Y)nitrobenzeno de fórmula IX ou X ou uma mistura dos compostos de fórmula IX e X, fazendo reagir sob condições alcalinas em 2,4-difluoro-3-halo-nitrobenzeno com um composto de grupo conatituído por 3-Z-1,2-propanodiol, 1-hidroxi-3-Z-2-propanotiol e 2-hidroxi-3-Z-1-propanotiol, em que Y e Z possuem as significações anteriormente definidas e halo representa um átomo de flúor ou de cloro.

- 6^a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-flúor-3-halo-2-(hidroxi-alquil(C₁-C₃)-Y)nitrobenzeno de acordo com a fórmula IX ou X ou uma mistura de compostos de fórmula IX e X ser preparado fazendo reagir sob condições alcalinas um 3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol ou o correspondente tiofenol com um 2-CH₂-Z-oxirano de fórmula XI,



(XI)

em que halo representa um átomo de flúor ou de cloro e Y e Z possuem as significações anteriormente definidas.

- 7a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-fluoro-3-halo-2-(hidroxi-alquil(C_1-C_3)-Y)nitrobenzeno de fórmula IX ou X, ou uma mistura de compostos de fórmula IX e X ser preparado fazendo reagir um 3-flúor-2-halo-6-nitrofenol ou o correspondente tiofenol com 1-L-3-Z-2-propanol na presença de uma base, em que L representa um átomo ou grupo facilmente removível, Y e Z possuem as significações anteriormente definidas e halo representa um átomo de flúor ou de cloro.

- 8a -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-flúor-3-halo-2-(hidroxi-alquil(C_1-C_3)-Y)nitrobenzeno de fórmula IX ou X ou uma mistura de compostos de fórmula IX e X, ser preparado fazendo reagir o 3-flúor-2-halo-6-nitrofenol ou o correspondente tiofenol com 3-Z-1,2-propanodiol na presença de tri-fenil-fosfina e de azo-dicarboxilato de dialquilo(C_1-C_6) em que Y e Z possuem as significações anteriormente definidas e halo representa o átomo de flúor ou de cloro.

- 9a -

• Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-flúor-
• -3-halo-2-(hidroxi-alquil(C_1-C_3)-Y) nitrobenzeno de fórmula IX
•

- 98 -

ou X ser preparado respectivamente fazendo reagir 3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol ou o correspondente tiofenol com 2-OR"-3-Z-propanol ou 1-OR"-3-Z-2-propanol, na presença de trifenil-fosfina e de azo-dicarboxilato de dialquilo (C_1-C_6), em que R" representa um grupo de protecção hidroxilo, halo representa o átomo de flúor ou de cloro e Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, removendo-se depois o grupo R" do produto obtido.

- 10ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-flúor-3-halo-2-(hidroxi-alquil(C_1-C_3)-Y)nitrobenzeno de fórmula IX ou X ser preparado fazendo reagir respectivamente 3-fluoro-2-halo-6-nitrofenol ou o correspondente tiofenol com 1-L-2-OR"-3-Z-propano ou 2-L-1-OR"-3-Z-propano, na presença de uma base, em que L representa um grupo facilmente removível, R" representa um grupo de protecção hidroxilo, halo representa o átomo de flúor ou de cloro e Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, removendo-se o grupo R" do produto obtido.

- 11ª -

Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado por o composto de partida 4-fluoro-3-halo-2-(hidroxi-alquil(3C)-Y)nitrobenzeno de fórmula IX ou X ser preparado fazendo reagir, sob condições alcalinas, respectivamente um 2,4-difluoro-3-halo-nitrobenzeno ou um correspondente tiol com 2-OR"-3-Z-propanol ou 1-OR"-3-Z-2-propanol respectivamente, em que Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, halo representa o átomo de flúor ou de cloro e R" representa um grupo de protecção hidroxilo, e removendo-se o grupo de protecção hidroxilo do produto obtido.

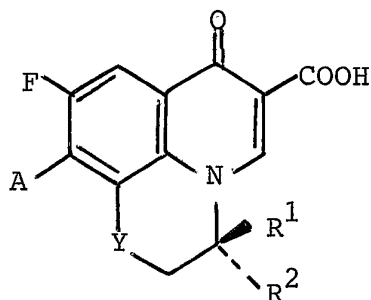
- 99 -

- 12a -

Processo de acordo com as reivindicações 1 a 11, caracterizado por se utilizar o composto de partida assimétrico numa forma estereoquimicamente pura.

- 13a -

Processo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado por se converter a benzoxazina ou a benzotiazina estereoquimicamente puras de fórmula III na piridobenzoxazina ou na piridobenzotiazina estereoquimicamente puras de fórmula geral XII



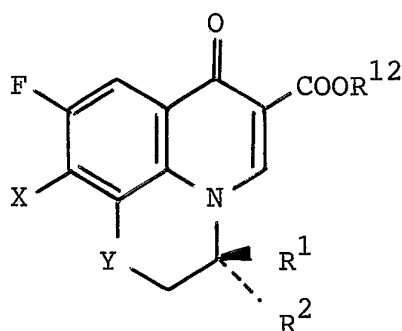
XII

em que A representa X ou NQ^1Q^2 , em que Q^1 e Q^2 são iguais ou diferentes e representam hidrogênio ou um grupo alquilo (C_1-C_6), com a condição que Q^1 e Q^2 não representarem simultaneamente hidrogênio, ou em conjunto formarem um anel heterocíclico (C_3-C_7) o qual contém um ou dois átomos de azoto do anel e/ou um átomo de oxigênio no anel podendo esse anel ser substituído por um grupo alquilo (C_1-C_4), um dos substituintes R^1 e R^2 representa CH_2OH ou CH_2Z sendo o outro hidrogênio e em que X, Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, utilizando métodos conhecidos na especialidade.

- 14a -

Processo de acordo com a reivindicação 13, ca
racterizado por:

- a. se fazer reagir a benzoxazina ou a benzotiazina com etoxi-me
tileno-malonato de dialquilo(C₁-C₆)
- b. se adicionar um ácido no senti de se proporcionar o fecho do
anel da piridina.
- c. se hidrolisar a piridobenzoxazina ou a piridobenzotiazina de
fórmula XIV obtida,

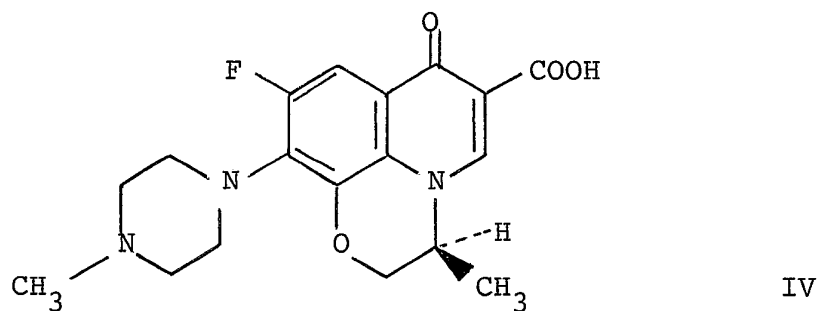


XIV

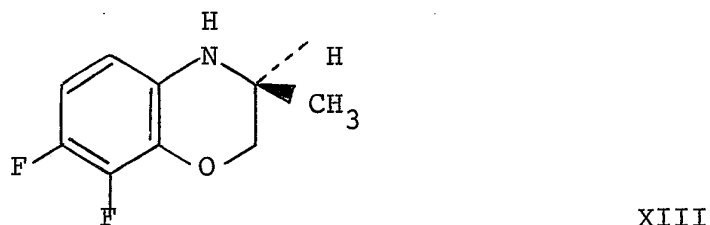
em que R¹² representa alquilo(C₁-C₆) e X, Y, R¹ e R² possuem
as significações definidas na reivindicação 13, proporcionan
do o correspondente ácido carboxílico,

- d. se efectuar depois e opcionalmente uma das reacções seguin
tes:
 - d1. substituição do átomo de flúor na posição 10 por uma ami
na NHQ¹Q²
 - d2. oxidação de 10-cloro-piridobenzotiazina para proporcio
nar o correspondente sulfóxido ou sulfona e substituição
do átomo de cloro na posição 10 por uma amina NHQ¹Q²,
e depois faz-se a redução do sulfóxido ou da sulfona para
proporcionar o sulfeto,
em que Q¹ e Q² possuem as significações definidas na reivin
dicação 13.

Processo de acordo com a reivindicação 13 ou
14, caracterizado por o composto de fórmula IV

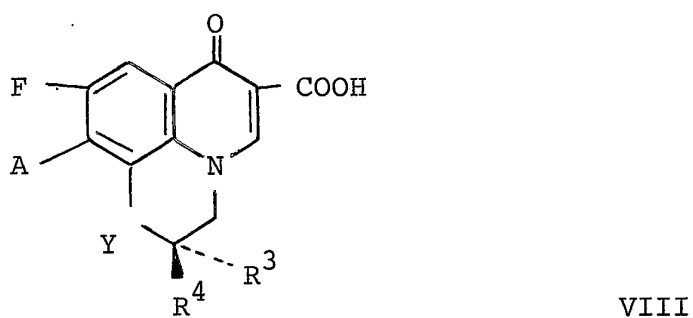


((S)-ofloxacina), ser preparado a partir de benzoxazina esterequimicamente pura de fórmula XIII



- 16a -

Processo de acordo com a reivindicação 14, caracterizado por se fazer a conversão de benzoxazina ou da benzotiazina esterequimicamente puras de fórmula III na piridobenzoxazina ou na piridobenzotiazina esterequimicamente puras correspondentes de fórmula geral VIII,



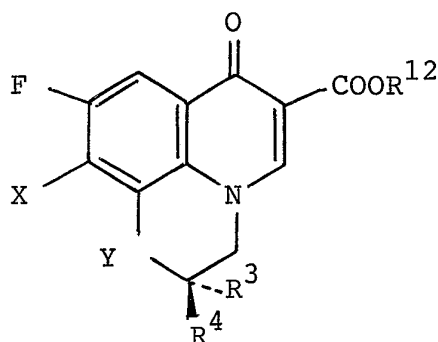
em que A possui as significações anteriormente definidas, um

dos substituintes R^3 e R^4 é CH_2OH ou CH_2Z , sendo o outro substituinte hidrogênio e em que X, Y e Z possuem as significações anteriormente definidas, por métodos conhecidos na especialidade.

- 17a -

Processo de acordo com a reivindicação 16, caracterizado por:

- a. se fazer reagir a benzoxazina ou a benzotiazina com etoxi-metileno-malonato de dialquilo (C_1-C_6)
- b. se adicionar um ácido no sentido de proporcionar o fecho do anel da piridina,
- c. se hidrolisar a piridobenzoxazina ou a piridobenzotiazina obtida de fórmula XV



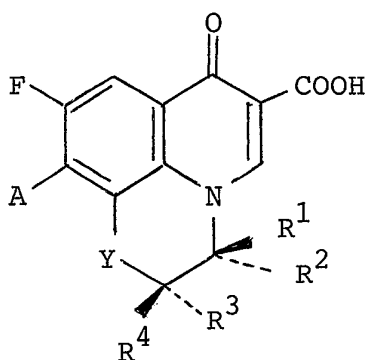
XV

em que R^{12} representa alquilo (C_1-C_6) e X, Y, R^3 e R^4 possuem as significações anteriormente definidas, para proporcionar o correspondente ácido carboxílico,

- d. se efectuar depois opcionalmente uma das reacções seguintes:
 - d1. substituição do átomo de flúor na posição 10 por uma amina NHQ^1Q^2 ,
 - d2. oxidação de 10-cloro-piridobenzotiazina para proporcionar o correspondente sulfóxido ou sulfona, e substituição do átomo de cloro na posição 10 por uma amina NHQ^1Q^2 fazendo-se depois a redução do sulfóxido ou da sulfona para proporcionar o sulfeto,
- em que Q^1 e Q^2 possuem as significações anteriormente definidas.

- 18a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica caracterizado por se incorporar como ingrediente activo pelo menos uma piridobenzoxazina terapeuticamente activa de fórmula geral V

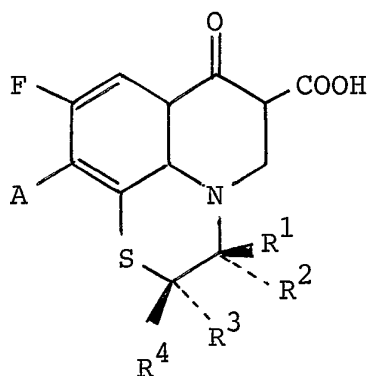


V

em que A, R¹, R², R³ ou R⁴ possuem as significações anteriormente definidas, apresentando-se o composto numa forma estereoquimicamente pura, e seus hidratos, sais ou esteres farmacêuticamente aceitáveis, quando preparados de acordo com qualquer das reivindicações 13 a 17.

- 19a -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar como ingrediente activo uma piridobenzotiazina terapeuticamente activa de fórmula geral XVIII,



XVIII

- 104 -

quando preparada de acordo com a reivindicação 17, e seus hidratos, sais ou esteres farmacêuticamente aceitáveis, em associação com um ou vários adjuvantes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis.

- 20ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se incorporar (S)-ofloxacina numa forma estereoquimicamente pura e um ou vários adjuvantes ou diluentes, quando essa (S)-ofloxacina for preparada de acordo com as reivindicações 13, 14 ou 15.

- 21ª -

Processo para a preparação de uma composição farmacêutica antibacteriana, caracterizado por se incorporar um ou vários adjuvantes ou diluentes e ácido (S)-9-fluoro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-2,3-di-hidro-7H-pirido-[1,2,3-de][1,4]benzotiazina-6-carboxílico ou um seu hidrato, sal ou ester farmacêuticamente aceitável, quando preparados de acordo com a reivindicação 1.

A requerente reivindica as propriedades dos pedidos de patente europeia apresentados em 7 de Novembro de 1988 e em Fevereiro de 1989, sob os nºs. 88 202 484.7 e 89 200 368.2., respectivamente.

Lisboa, 7 de Novembro de 1989

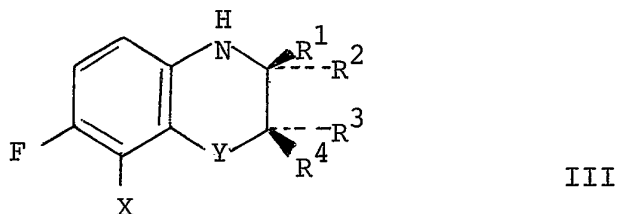
O AGENTE OFICIAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL



R E S U M O

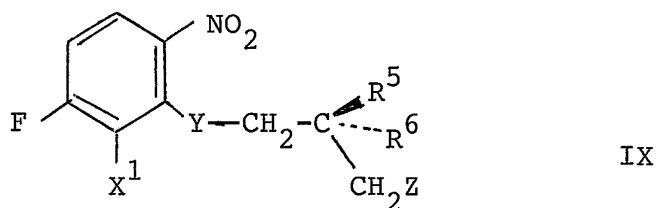
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE BENZOXAZINAS E BENZO- TIAZINAS OPTICAMENTE ACTIVAS; E DE PIRIDOBENZOXAZINAS E PIRIDOBENZOTIAZINAS OPTICAMENTE ACTIVAS E DE COMPO- SIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE AS CONTÊM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de 7-fluoro-8-X-3,4-di-hidro-2H-[1,4]benzoxazinas e de benzotiazinas de fórmula geral III,

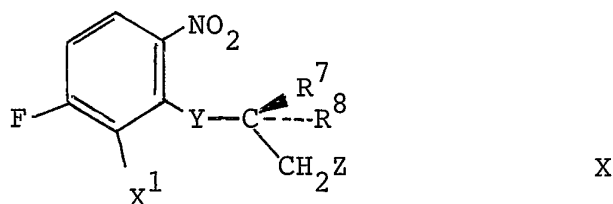


numa forma estereoquimicamente pura ou com mistura racémica, que compreende

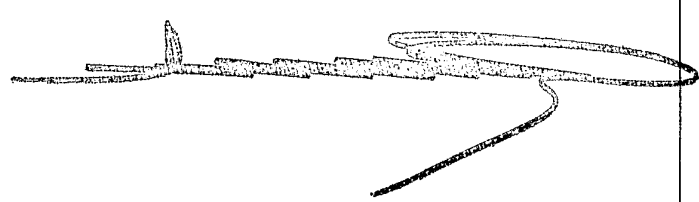
- a. fazer-se reagir 4-fluoro-3-halo-2-(hidroxi(3C)alquil-Y)-nitrobenzenos de fórmula IX,



numa forma estereoquimicamente pura ou como uma mistura racémica, e/ou de fórmula X,



numa forma estereoquimicamente pura ou como uma mistura racémica, com um agente activador do grupo hidroxilo para proporcionar o correspondente composto de fórmula IXa ou Xa nas quais



são idênticas às fórmulas IX e X respectivamente, em que o grupo hidroxilo foi substituído por um grupo removível adequado e em que os outros substituintes são os anteriormente definidos.

- b. converter-se antes ou após o passo anterior, o grupo nitro de IX, IXa, X ou Xa num grupo amino, utilizando um agente de redução de acordo com processos conhecidos na especialidade para proporcionar um derivado de anilina,
- c. tratar-se o derivado de anilina resultante com uma base que efectua o fecho do anel derivado de anilina,
- d. substituir-se opcionalmente o átomo de flúor na posição 8 do resultante derivado de anilina de anel fechado, por um grupo metilo ou por um átomo de hidrogénio, utilizando processos conhecidos na especialidade,
- e. remover-se opcionalmente o grupo de protecção hidroxilo em CH_2Z do resultante derivado de anilina de anel fechado, por processos conhecidos na técnica da especialidade.