



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 102014033037-2 B1**



**(22) Data do Depósito: 30/12/2014**

**(45) Data de Concessão: 13/07/2021**

---

**(54) Título:** PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 5-FLÚOR-4-IMINO-3-(ALQUIL/ALQUILA SUBSTITUÍDA)-1- ARILSULFONIL)-3,4-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2(1H)-ONA

**(51) Int.Cl.:** C07D 239/24; C07D 409/06.

**(52) CPC:** C07D 239/24; C07D 409/06.

**(30) Prioridade Unionista:** 31/12/2013 US 61/922,572; 31/12/2013 US 61/922,582.

**(73) Titular(es):** ADAMA MAKHTESHIM LTD..

**(72) Inventor(es):** NAKYEN CHOY; RONALD ROSS JR..

**(57) Resumo:** 5-FLÚOR-4-IMINO-3-(ALQUIL/ALQUILA SUBSTITUÍDA)-1-(ARILSULFONIL)-3,4-DI-HIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA E PROCESOS PARA SUA PREPARAÇÃO. Trata-se de 5-flúor-4-imino-3-(alquil/alquila substituída)-1- (arilsulfonil)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona e processos para sua preparação que podem incluir o uso de um álcali-alcóxido e um agente alquilante

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para  
**"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 5-FLÚOR-4-IMINO-3-(ALQUIL/ALQUILA SUBSTITUÍDA)-1-(ARILSULFONIL)-3,4-DI-HIDRO-PIRIMIDIN-2(1H)-ONA".**

#### **REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

[0001] Este pedido reivindica o benefício dos Pedidos de Patente Provisórios US 61/922,572 e US 61/922,582, depositados em 31 de dezembro de 2013, cujo teor dos quais estão expressamente incorporados no presente documento a título de referência.

#### **CAMPO**

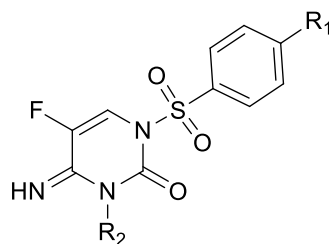
[0002] Trata-se de 5-flúor-4-imino-3-(alquil/alquila substituída)-1-(arilsulfonila)-3,4-di-hidr-di-hidropirimidin-2(1H)-ona e processos para sua preparação.

#### **ANTECEDENTES E SUMÁRIO**

[0003] O US 2011/0263627 descreve, entre outros, certos compósitos de *N*3-substituído-*N*1-sulfonil-5-fluoropirimidinona e seu uso como fungicidas. A revelação do pedido é expressamente incorporada no presente documento a título de referência. Esta patente descreve vários rumos para gerar compostos de *N*3-substituído-*N*1-sulfonil-5-fluoropirimidinona. Pode ser vantajoso fornecer métodos mais diretos e eficientes para a preparação, isolamento e purificação de fungicidas de *N*3-substituído-*N*1-sulfonil-5-fluoropirimidinona e compostos relacionados, por exemplo, através do uso de reagentes e/ou intermediários químicos e técnicas de purificação e isolamento que fornecem melhora de tempo e eficiência de custo.

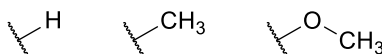
[0004] São fornecidos no presente documento 5-flúor-4-imino-3-(alquil/alquila substituída)-1-(arilsulfonila)-3,4-di-hidr-di-hidropirimidin-2(1H)-ona e processos para sua preparação. Em uma modalidade fornecida no presente documento está um processo para a

preparação de compostos da Fórmula III:

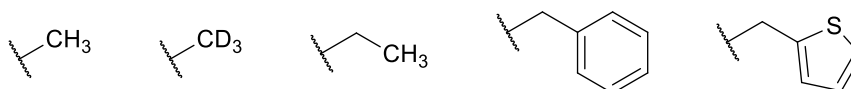


III

[0005] em que R<sub>1</sub> é selecionado dentre:

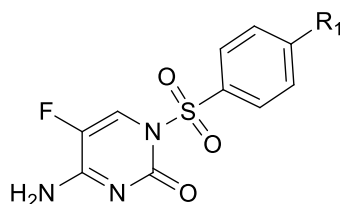


[0006] e R<sub>2</sub> é selecionado dentre:



[0007] que compreende colocar compostos da Fórmula II com uma base, tal como um carbonato de álcali, por exemplo, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de céσιο e carbonato de lítio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, respectivamente) ou um alcóxido alcalino, por exemplo, terc-butóxido de potássio (KO<sup>t</sup>Bu) e um agente alquilante, tal como um haleto de alquila da Fórmula R<sub>2</sub>-X, em que R<sub>2</sub> é conforme definido previamente e X é um halogênio, por exemplo, iodo, bromo e cloro, em um solvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-pirrolidinona (NMP), acetonitrila (CH<sub>3</sub>CN), e similares, em concentrações de cerca de 100 mol por metro cúbico (mol/m<sup>3</sup>) a cerca de 3.000 mol/m<sup>3</sup>. Em algumas modalidades, uma razão molar de compostos da Fórmula II para a base é de cerca de 3:1 a cerca de 1:1 e uma razão molar de compostos da Fórmula II para agente alquilante é de cerca de 1:1 a cerca de 3:1. Em outras modalidades, são utilizadas razões molares de cerca de 2:1 e cerca de 1:3, respectivamente, de compostos da Fórmula II para a base e de compostos da Fórmula II para o agente alquilante. Em algumas modalidades, as reações são conduzidas a temperaturas entre -78 °C e 90 °C e, em outras modalidades, as reações são conduzidas a

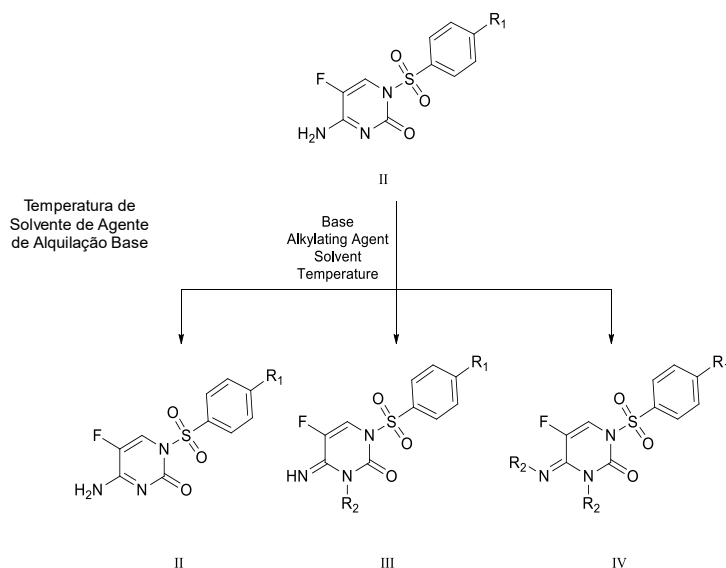
temperaturas entre 22 °C e 60 °C.



II

[0008] Os elementos versados na técnica irão compreender que a manipulação dos parâmetros de reação descritos acima pode resultar na formação de misturas de produto que compreendem compostos das Fórmulas II, III e IV, como mostrado no Esquema 1, em que as razões de compostos das Fórmulas II, III e IV formadas são de cerca de 0:2:1 a cerca de 1:2:0. Em algumas modalidades, composições que compreendem misturas de compostos das Fórmulas II e III são preferenciais, conforme isolamento e purificação podem ser alcançadas através de precipitação e recristalização e os compostos intermediários da Fórmula II podem ser recuperados e reciclados. Em contraste, as composições que compreendem misturas de compostos das Fórmulas III e IV requerem que a separação cromatográfica para gerar III juntamente com o dialquilado indesejado por produto da Fórmula IV.

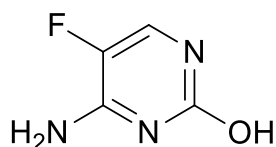
Esquema 1.



[0009] Em outra modalidade, a composição bruta desejada, isto é, misturas de compostos da Fórmula II e compostos da Fórmula III, em que R<sub>1</sub> é metóxi (OCH<sub>3</sub>) e R<sub>2</sub> é metila (CH<sub>3</sub>), é obtida através de colocar um composto da Fórmula II em contato com Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e iodeto de metila (CH<sub>3</sub>I) em DMF (1.000 mol/m<sup>3</sup>) em uma razão molar de cerca de 1:0,6:3 a 45 °C. Após a conclusão, a diluição da composição bruta com um solvente prótico, polar, tal como CH<sub>3</sub>CN, em que a razão de CH<sub>3</sub>CN:DMF é de cerca de 2:1 a cerca de 1:2, seguido por uma solução aquosa de tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) com um pH de cerca de 8 a cerca de 10,5, em que a razão de 2,5%, em peso, de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso:DMF é de cerca de 1:2 a cerca de 3:1, provém um precipitado que é isolável por filtração. Em uma modalidade, a razão de CH<sub>3</sub>CN:DMF é cerca de 1:2 e a razão de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5%:DMF é cerca de 1:1 e o sólido resultante é adicionalmente purificado por cristalização/precipitação de uma solução aquecida, cerca de 30 °C a 40 °C, do sólido em uma solução de um solvente prótico, polar, tal como CH<sub>3</sub>CN, através da adição de água (H<sub>2</sub>O), em que a razão de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN é de cerca de 1:2 a cerca de 3:1, para gerar o composto purificado da Fórmula III e em outra modalidade, a razão de H<sub>2</sub>O:CH<sub>3</sub>CN para afetar precipitação de III puro é cerca de 2:1.

[00010] Em outra modalidade, os compostos da Fórmula II podem ser preparados por colocar compostos da Fórmula I em contato com bis-*N,O*-trimetilsililacetamida (BSA) a uma temperatura elevada, tal como 70 °C, por um período de cerca de 1 hora (h), seguido por resfriar e colocar a solução que contém o pirimidinol protegido com um cloreto de benzeno sulfonila substituído, generalizado por R<sub>1</sub>-PhSO<sub>2</sub>Cl, em que R<sub>1</sub> é conforme previamente definido, a 20 °C a 25 °C. Em algumas modalidades, a razão molar do composto da Fórmula I para BSA e para o cloreto de sulfonila é cerca de 1:3:1,1,

respectivamente, e em outra modalidade reduzindo a razão molar dos reagentes para cerca de 1:1,1:1,1 provém rendimentos melhorados.



I

[00011] O termo "alquila" se refere a uma cadeia de carbono cíclica saturada, não ramificada ou ramificada que inclua, mas não se limite a metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila, butila terciária, pentila, hexila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila e similares.

[00012] O termo "alquenila" se refere a uma cadeia de carbono cíclica, não ramificada ou ramificada que contenha uma ou mais ligações duplas que incluem, mas não se limitam a, etenila, propenila, butenila, isopropenila, isobutenila, ciclobutenila, ciclopentenila, ciclohexenila e similares.

[00013] O termo "arila" se refere a qualquer aromático, monocíclico ou bicíclico, que contenha 0 heteroátomo.

[00014] O termo "heterociclo" se refere a qualquer anel aromático ou não aromático, monocíclico ou bicíclico, que contenha um ou mais heteroátomos.

[00015] O termo "alcóxi" se refere a um substituinte –OR.

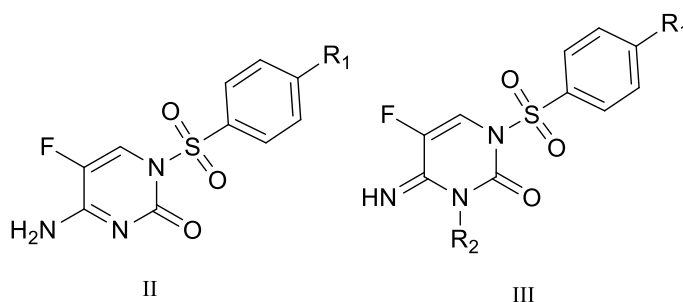
[00016] O termo "halogênio" ou "halo" se refere a um ou mais átomos de halogênio, definidos como F, Cl, Br e I.

[00017] O termo "haloalquila" se refere a uma alquila, que é substituída por Cl, F, I ou Br ou qualquer combinação dos mesmos.

[00018] No decorrer da revelação, referências aos compostos das Fórmulas I, II, III e IV são lidas como includentes de isômeros ópticos e sais. Sais exemplificativos podem incluir: cloridrato, hidrobrometo, hidriodeto, e similares. Adicionalmente, os compostos das Fórmulas I, II, III e IV podem incluir formas tautoméricas.

[00019] Certos compostos revelados neste documento podem existir como um ou mais isômeros. Será perceptível aos elementos versados na técnica que um isômero pode ser mais ativo que os outros. As estruturas reveladas na presente revelação estão desenhadas em apenas um formato geométrico para clareza, mas se destinam a representar todas as formas tautométricas e geométricas da molécula.

[00020] Em uma modalidade exemplificativa, é fornecido um método para fabricar compostos da Fórmula III. O método inclui colocar um composto da Fórmula II em contato com um alcóxido alcalino e um agente alquilante e formar um composto da Fórmula III:



[00021] em que  $R_1$  é selecionado do grupo que consiste em: , e ; e

[00022]  $R_2$  é selecionado do grupo que consiste em: , , , e .

[00023] Em uma modalidade mais particular, a etapa de contato é conduzida entre 22 °C e 60 °C.

[00024] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, a etapa de contato inclui adicionalmente um solvente selecionado do grupo que consiste em DMF, DMSO, DMA, NMP e  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

[00025] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das

modalidades acima, o alcóxido alcalino é selecionado do grupo que consiste em: KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi, CH<sub>3</sub>OLi, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OK e CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa.

[00026] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, o agente alquilante é selecionado do grupo que consiste em: haletos de alquila e haletos de benzila.

[00027] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, o haleto de alquila e haleto de benzila são selecionados dentre iodeto de metila (CH<sub>3</sub>I), iodeto de etila (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>I) e brometo de benzila (BnBr).

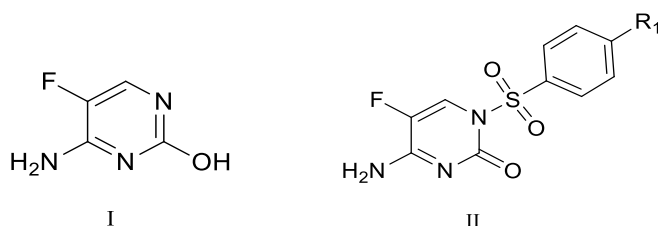
[00028] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, o alcóxido alcalino é KO<sup>t</sup>Bu e o solvente é DMF.



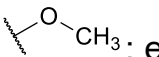
[00029] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, uma razão molar do Composto II para alcóxido alcalino é de cerca de 3:1 a cerca de 1:1 e uma razão molar do Composto II para agente alquilante é de cerca de 1:1 a cerca de 3:1. Em uma modalidade ainda mais particular, uma razão molar do Composto II para base de alcóxido alcalino é cerca de 2:1, uma razão molar do Composto II para agente alquilante é 1:3.



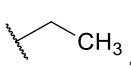
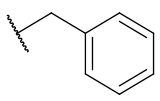
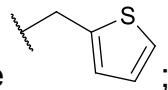
[00030] Em uma modalidade mais particular de quaisquer das modalidades acima, o método inclui diluir uma mistura de reação concluída com CH<sub>3</sub>CN e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5%. Em uma modalidade ainda mais particular, uma razão de DMF para CH<sub>3</sub>CN é de cerca de 1:1 a cerca de 3:1 e uma razão de DMF para Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5% é de cerca de 1:2 a cerca de 2:1. Em outra modalidade mais particular, uma razão de DMF para CH<sub>3</sub>CN é cerca de 2:1 e uma razão de DMF para Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5% é cerca de 1:1.

[00031] Em outra modalidade, é fornecido um método para preparar um composto da Fórmula II. O método inclui colocar um composto da Fórmula I em contato com bis-*N,O*- trimetilsililacetamida; e formar um

composto da Fórmula II



[00032] em que  $R_1$  é selecionado do grupo que consiste em: , , e ;

[00033]  $R_2$  é selecionado do grupo que consiste em: , , , , e .

[00034] em que uma razão molar do composto I para bis-*N,O*-trimetilsililacetamida (BSA) é 1:1,1 e a etapa de contato é conduzida de cerca de 22 °C a cerca de 70 °C.

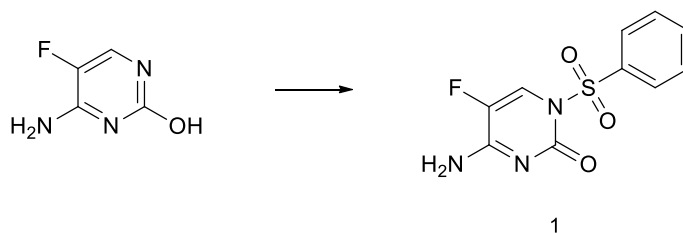
[00035] Em uma modalidade mais particular, a etapa de contato inclui adicionalmente colocar um composto I em contato com  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Em outra modalidade mais particular, o método inclui colocar uma mistura de reação tratada com BSA em contato com um cloreto de arilsulfonila. Em uma modalidade ainda mais particular, uma razão molar do Composto I para cloreto de arilsulfonila é de cerca de 1:2 a cerca de 2:1. Em outra modalidade mais particular, uma razão molar do Composto I para cloreto de arilsulfonila é 1:1,1.

[00036] As modalidades descritas acima se destinam a ser meramente exemplificativas e elementos versados na técnica irão reconhecer ou irão poder apurar, com a utilização de não mais do que uma experimentação de rotina, muitos equivalentes de compostos específicos, materiais e procedimentos. Considera-se que todos esses equivalentes estão dentro do escopo da invenção e são abrangidos através das reivindicações anexas.

## DESCRIÇÃO DETALHADA

[00037] 5-flúor-4-imino-3-(alquil/alquila substituída)-1-(arilsulfonila)-3,4-di-hidr-di-hidropirimidin-2(1*H*)-ona conforme mostrado nos Exemplos 1 a 2.

**EXEMPLO 1: PREPARAÇÃO DE 4-AMINO-5-FLÚOR-1-(FENILSULFONIL)PIRIMIDINA-2(1H)-ONA (1):**

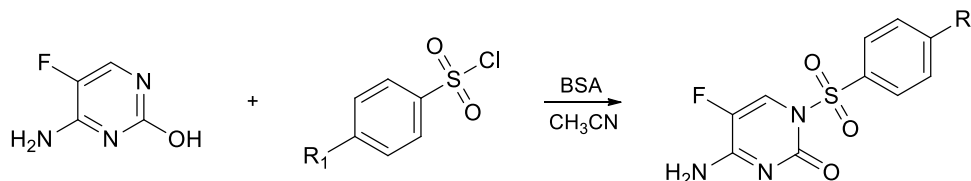


[00038] Foram adicionados 5-fluorocitocina (20 gramas (g), 155 milimol (mmol)) e CH<sub>3</sub>CN (100 mL) a um balão de fundo redondo de 500 mililitros (mL) seco equipado com um agitador mecânico, entrada de nitrogênio, funil de adição, termômetro e condensador de refluxo. À mistura resultante foi adicionado BSA (34,7 g, 170 mmol) em uma porção e a reação foi aquecida a 70 °C e agitada por 30 minutos (min.). A solução homogênea resultante foi resfriada a 5 °C com um banho de gelo e tratada gota a gota com cloreto de benzenossulfonila. A reação foi agitada a 0 °C a 5 °C por 1 h e, então, de um dia para o outro à temperatura ambiente. A suspensão amarelo-pálido resultante foi vertida em H<sub>2</sub>O frio (1,5 litro (L)) e agitada vigorosamente por 1 h. O sólido resultante foi coletado por filtração a vácuo, lavado com H<sub>2</sub>O e secado a vácuo de um dia para o outro a 40 °C para gerar 4-amino-5-flúor-1-(fenilsulfonil)pirimidina-2(1*H*)-ona (29,9 g, 72%) como um sólido branco pulverulento: RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 a 8,26 (m, 2H), 8,07 a 7,98 (m, 2H), 7,84 a 7,74 (m, 1H), 7,72 a 7,61 (m, 2H); RMN de <sup>19</sup>F (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -163,46; ESIMS *m/z* 270 ([M+H]<sup>+</sup>).

[00039] Os compostos 1 a 3 a seguir na Tabela 1a foram produzidos em concordância com a reação representada no Esquema 1 e os procedimentos descritos no Exemplo 1. Dados de

caracterização para os compostos 1 a 3 são mostrados na Tabela 1b.

Esquema 1.



**TABELA 1A.**

Número de Composto	R <sub>1</sub>	Aparência	Rendimento (%)
1	H	Sólido Branco Pulverulento	72
2	CH <sub>3</sub>	Sólido Branco Pulverulento	61
3	OCH <sub>3</sub>	Sólido Branco Pulverulento	57

**TABELA 1B.**

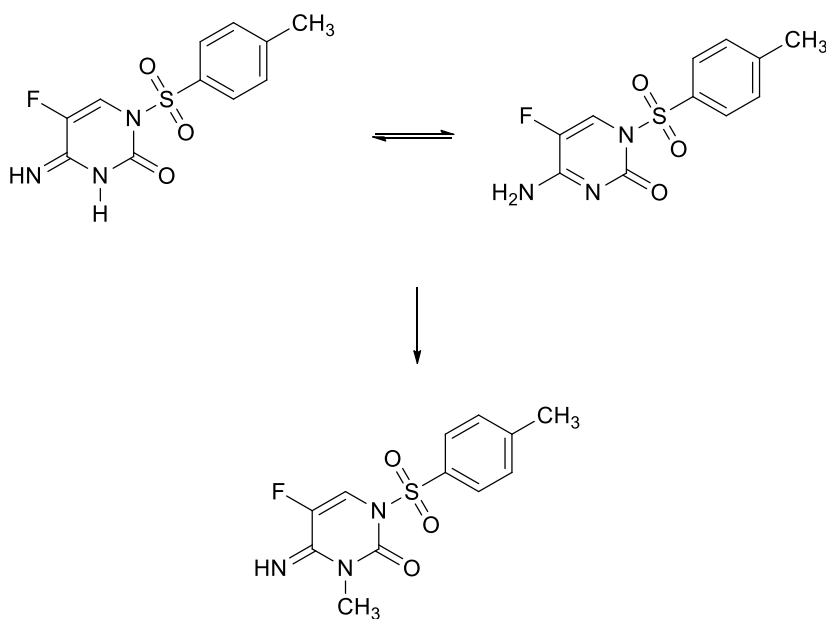
Número de Composto	Especificação de Massa	RMN de <sup>1</sup> H (δ) <sup>a</sup>	RMN de <sup>13</sup> C ou RMN de <sup>19</sup> F (δ) <sup>b,c</sup>
1	ESIMS m/z 270 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 a 8,26 (m, 2H), 8,07 a 7,98 (m, 2H), 7,84 a 7,74 (m, 1H), 7,72 a 7,61 (m, 2H)	RMN de <sup>19</sup> F (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -163,46
2	ESIMS m/z 284 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de <sup>1</sup> H (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 a 8,16 (m, 2H), 8,05 a 7,76 (m, 2H), 7,66 a 7,36 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)	RMN de <sup>19</sup> F (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ -163,62
3	ESIMS m/z 300 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,10 a 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,11 a 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	RMN de <sup>19</sup> F (CDCl <sub>3</sub> ) δ -158,58

<sup>a</sup>Todos os dados de RMN de <sup>1</sup>H foram medidos a 400 MHz, exceto onde especificado em contrário.

<sup>b</sup>Todos os dados de RMN de <sup>13</sup>C foram medidos a 101 MHz, exceto onde especificado em contrário.

<sup>c</sup>Todos os dados de RMN de <sup>19</sup>F foram medidos a 376 MHz, exceto onde especificado em contrário.

**EXEMPLO 2: PREPARAÇÃO DE 5-FLÚOR-4-IMINO-3-METIL-1-TOSIL-3,4-DI-HIDRDI-HIDROPIRIMIDIN-2(1H)-ONA (5):**

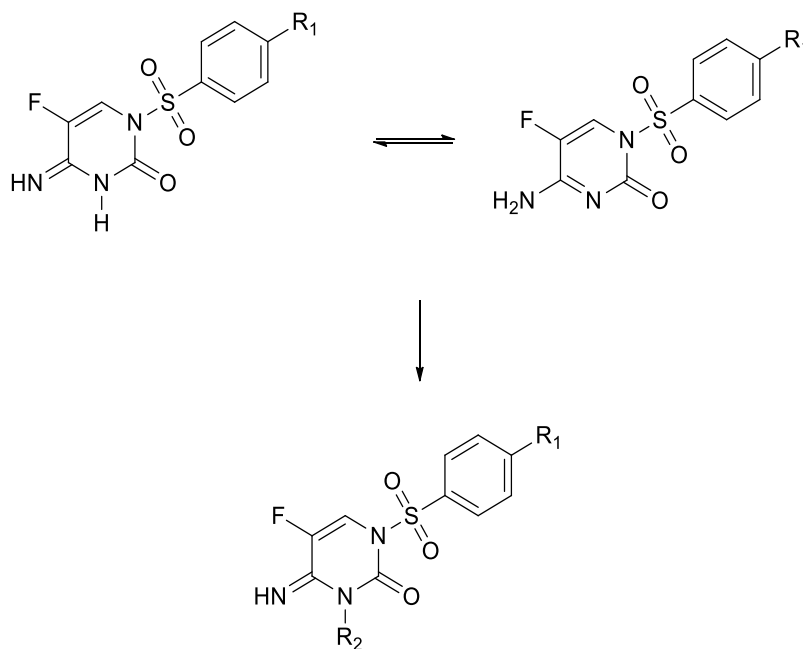


5

[00040] A uma mistura de 4-amino-5-flúor-1-tosil pirimidin-2(1H)-ona (20 mmol, 5,66 g) e Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,880 g, 12,0 mmol) em DMF (20 mL) foi adicionado CH<sub>3</sub>I (8,52 g, 60 mmol) e a mistura resultante foi aquecida a 40 °C e agitada por 5 h. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente, diluída com CH<sub>3</sub>CN (10 mL) e tratada com Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5% (20 mL). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 10 min. e os sólidos foram coletados por filtração. A massa filtrada foi lavada com CH<sub>3</sub>CN aquoso (10% de CH<sub>3</sub>CN em H<sub>2</sub>O) e secada a ar por 2 h. A massa foi dissolvida em CH<sub>3</sub>CN (15 mL) a 40 °C e a solução foi tratada com H<sub>2</sub>O (30 mL). A suspensão resultante foi resfriada à temperatura ambiente, agitada por 2,5 h e filtrada. A massa filtrada foi novamente lavada com 10% de CH<sub>3</sub>CN aquoso e, então, secada a vácuo a 50 °C para gerar o

composto de titulação (2,70 g, 45%) como um sólido branco: pf 156 a 158 °C; RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,54 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,99 (dd,  $J = 6,0, 0,6$  Hz, 1H), 7,95 a 7,89 (m, 2H), 7,53 a 7,45 (m, 2H), 3,12 (d,  $J = 0,7$  Hz, 3H), 2,42 (s, 3H); RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) -157,86 (s); ESIMS  $m/z$  298 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

[00041] Os compostos seguintes 4 a 6 na Tabela 2a foram fabricados em concordância com a reação representada no Esquema 2 e os procedimentos descritos no Exemplo 2. Dados de caracterização para os compostos 4 a 6 são mostrados na Tabela 2b. Esquema 2.



5

**TABELA 2A.**

Número de Composto	$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	Aparência	Rendimento (%)
4	H	$\text{CH}_3$	Sólido Branco	64
5	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	Sólido Branco	45
6	$\text{OCH}_3$	$\text{CH}_3$	Sólido Branco	62

**TABELA 2B.**

Número de Composto	Especificação de Massa	RMN de $^1\text{H}$ ( $\delta$ ) <sup>a</sup>	RMN de $^{13}\text{C}$ ou RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\delta$ ) <sup>b,c</sup>
4	ESIMS m/z 284 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,14 a 8,02 (m, 2H), 7,88 a 7,67 (m, 3H), 7,67 a 7,50 (m, 2H), 3,31 (d, J = 0,7 Hz, 3H)	RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ - 158,05
5	ESIMS m/z 298 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 6,0, 0,6 Hz, 1H), 7,95 a 7,89 (m, 2H), 7,53 a 7,45 (m, 2H), 3,12 (d, J = 0,7 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H)	RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 157,86 (s)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] <sup>+</sup> )	RMN de $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,10 a 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,11 a 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, J = 0,6 Hz, 3H)	RMN de $^{19}\text{F}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ - 158,58

<sup>a</sup>Todos os dados de RMN de  $^1\text{H}$  foram medidos a 400 MHz, exceto onde especificado em contrário.

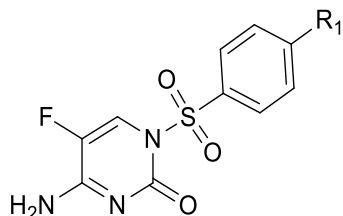
<sup>b</sup>Todos os dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram medidos a 101 MHz, exceto onde especificado em contrário.

<sup>c</sup>Todos os dados de RMN de  $^{19}\text{F}$  foram medidos a 376 MHz, exceto onde especificado em contrário.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de compostos da Formula III, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

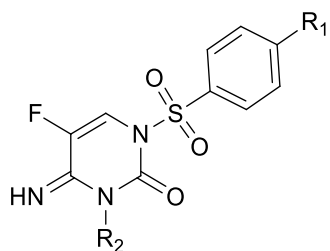
contatar um composto da Formula II,



II

com um alcóxido alcalino e um agente alquilante; e

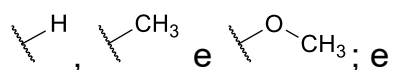
formar um composto da Formula III:



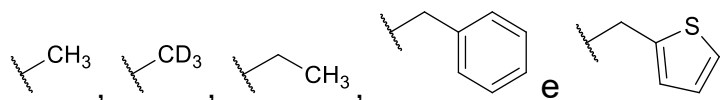
III

na qual

R<sub>1</sub> é selecionado do grupo que consiste em:



R<sub>2</sub> é selecionado do grupo que consiste em:



2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

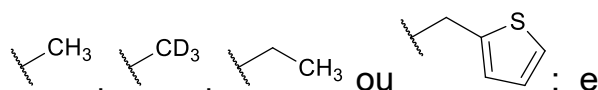
(a) a etapa de contato é conduzida a uma temperatura entre 22 °C e 60 °C;

(b) a etapa de contato compreende adicionalmente um solvente selecionado do grupo que consiste em DMF, DMSO, DMA, NMP e CH<sub>3</sub>CN;

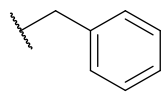
(c) o alcóxido alcalino é selecionado do grupo que consiste em:  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{CH}_3\text{ONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OLi}$ ,  $\text{CH}_3\text{OLi}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OK}$  e  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$ , e/ou;

(d) o agente alquilante é selecionado do grupo que consiste em:

haletos de alquila, sendo que alquila é



haletos de benzila, sendo que benzila é



3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o haleto de alquila e haleto de benzila são selecionados dentre iodeto de metila ( $\text{CH}_3\text{I}$ ), iodeto de etila ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ) e brometo de benzila ( $\text{BnBr}$ ).

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

o agente alquilante é um haleto de alquila, e

o haleto de alquila é iodeto de metila ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) ou iodeto de etila ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ ).

5. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

o agente alquilante é um haleto de benzila; e

o haleto de benzila é brometo de benzila ( $\text{BnBr}$ ).

6. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que:

a razão molar do Composto II ao alcóxido alcalino é de 3:1 a 1:1; e

a razão molar do Composto II ao agente alquilante é de 1:1 a 3:1,

sendo que o alcóxido alcalino é selecionado do grupo

consistindo em KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi, CH<sub>3</sub>OLi, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OK e CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que:

a razão molar do Composto II à base de alcóxido alcalino é de 2:1; e

a razão molar do Composto II ao agente alquilante é de 1:3.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a etapa de diluir uma mistura de reação finalizada com CH<sub>3</sub>CN e Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5%.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que:

(a) a razão de DMF para CH<sub>3</sub>CN é de 1:1 a 3:1, e a razão de DMF para Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5% é de 1:2 a 2:1; ou

(b) a razão de DMF para CH<sub>3</sub>CN é de 2:1, e a razão de DMF para Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aquoso a 2,5% é de 1:1.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 9, caracterizado pelo fato de que:

(a) a etapa de contato é conduzida a uma temperatura entre 22 °C e 45 °C;

(b) o solvente é selecionado do grupo que consiste em: DMF, DMA e NMP; e/ou

(c) o alcóxido alcalino é KO<sup>t</sup>Bu.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 a 10, caracterizado pelo fato de que:

o alcóxido alcalino é KO<sup>t</sup>Bu, e

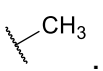
o solvente é DMF.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:


a. o alcóxido alcalino é selecionado do grupo consistindo em: KO<sup>t</sup>Bu, CH<sub>3</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OLi, CH<sub>3</sub>OLi, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OK, e CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>ONa, sendo que a razão molar do composto de Fórmula II ao alcóxido alcalino é de 2:1;

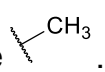
b. o agente de alquilação é iodeto de metila, sendo que a razão molar do composto de Fórmula II ao agente de alquilação é de 1:3;

c. a etapa de contato compreende ainda um solvente, sendo que o solvente é DMF; e/ou

d. R<sub>2</sub> é .

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizada pelo fato de que:

R<sub>1</sub> é , e

R<sub>2</sub> é .