



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

(11) BR 112014015525-9 B1



(22) Data do Depósito: 20/12/2012

(45) Data de Concessão: 10/03/2020

(54) Título: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA BENZOXAZINONA

(51) Int.Cl.: C07D 265/36; C07D 413/04.

(30) Prioridade Unionista: 23/12/2011 EP 11195507.6.

(73) Titular(es): BASF SE.

(72) Inventor(es): MAXIMILIAN DOCHNAHL; BERND WOLF; JOACHIM GEBHARDT; MICHAEL KEIL; MICHAEL RACK; TIMO FRASSETTO; UWE JOSEF VOGELBACHER; VOLKER MAYWALD.

(86) Pedido PCT: PCT EP2012076373 de 20/12/2012

(87) Publicação PCT: WO 2013/092856 de 27/06/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 24/06/2014

(57) Resumo: PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA BENZOXAZINONA, USO DE UMA BENZOXAZINONA E BENZOXAZINONA [001] A presente invenção refere-se a um processo de fabricação de benzoxazinona da fórmula (I), pela reação de um composto nitro da fórmula (II) com um agente redutor para obter um composto amino da fórmula (III), e em seguida a reação do composto amino da fórmula (III) com um ácido; sendo que as variáveis são definidas de acordo com a descrição e, e benzoxazinona da fórmula (I).

“PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA BENZOXAZINONA”

[001] A invenção refere-se à benzoxazinonas, a um processo de fabricação desses compostos, ao seu uso em e a um processo de fabricação de triazinon-benzoxazinonas.

[002] O documento patentário WO 2010/145992 descreve um processo de preparação de benzoxazinonas herbicidas pela reação de 2-amino-5-fluorofenol com hidreto de sódio seguido por captação com bromodifluoroacetato de etila. Dito processo apresenta, se aumentado, diversas desvantagens: O uso de NaH em grande escala é perigoso devido à natureza pirofórica do reagente. A base usada durante a ciclização é DBU, que é aliás cara. Além disso, em um estágio posterior, a redução é feita com uso de quantidades estequiométricas de cloreto de ferro e cloreto de amônio.

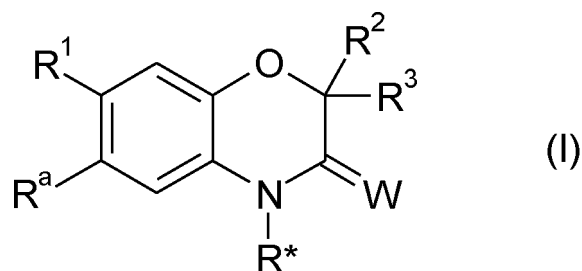
[003] Portanto, existe ainda ambiente para aperfeiçoamento, especificamente em vista de aspectos econômicos e ecológicos.

[004] Uma tarefa da invenção é prover um processo eficiente de fabricação de benzoxazinonas de fórmula (I).

[005] Verificou-se que benzoxazinonas de fórmula (I) podem ser obtidas por redução de compostos nitro de fórmula (II), portanto um grupo nitro na posição orto do anel aromático, e ciclização ácido-mediada subsequente do intermediário.

[006] Um ciclização redutora de derivados de ácido ariloxiacético para preparação de benzoxazinonas 2-não substituídas é descrita no documento patentário EP 0237899. Porém, este último não fornece qualquer indicação de um método para síntese de benzoxazinonas de fórmula (I) de acordo com a presente invenção.

[007] É, portanto, objeto da presente invenção um processo de fabricação de benzoxazinona de fórmula (I),



em que

R^1 é H ou halogênio;

R^2 é halogênio;

R^3 é H ou halogênio;

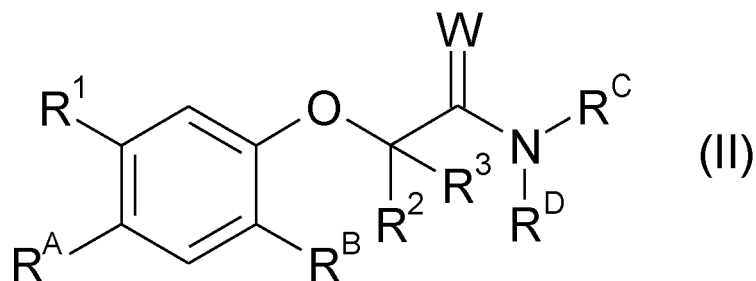
R^a é H, halogênio ou NH_2 ;

R^* é H ou OH; e

W é O ou S;

compreendendo

etapa (i): reação de um composto nitro de fórmula (II),



em que

R^1, R^2, R^3, W são conforme definidos na fórmula(I);

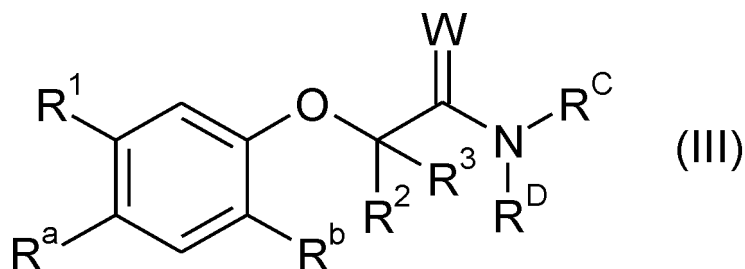
R^A é H, halogênio, NH_2 ou NO_2 ;

R^B é NO_2 ; e

R^C, R^D são independentemente entre si outro C₁-C₆-alquila

C₂-C₆-alquenila C₂-C₆-alquinila C₁-C₆-haloalquila C₁-C₆-cianoalquila C₁-C₆-nitroalquila C₁-C₆-hidroxialquila C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquila amino-C₁-C₆-alquila (C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila di(C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila C₃-C₆-cicloalquil fenila ou benzila em que o anel fenila e o anel benzila são independentemente entre si não substituídos ou substituídos por 1 a 5

substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, NO₂, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₆-alcoxi, ou R^C e R^D juntos com o átomo N ao qual eles são ligados, representam um anel de 3 a 6 membros aromáticos ou saturados, contendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionais do grupo O, S e N, em que o anel é opcionalmente substituído por substituintes 1 a 3 C₁-C₆-alquila com um agente redutor para obter um composto amino de fórmula (III),



em que

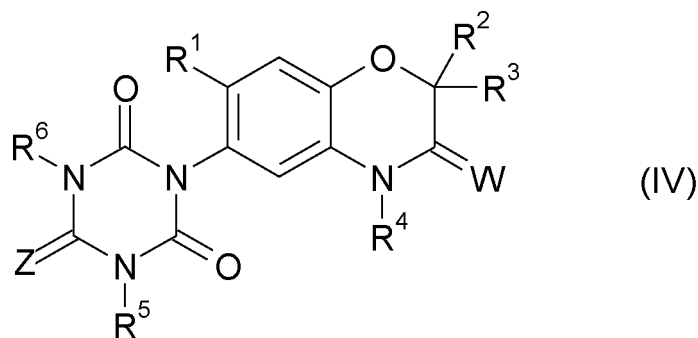
R¹, R², R³, R^a, W, R^C e R^D são conforme definidos nas fórmulas (I)

ou (II); e

R^b é NH₂ ou NHOH; seguido pela

etapa (ii): reação do composto amino de fórmula (III) com um ácido.

[008] Em um outro aspecto da invenção é provido um processo para fabricação de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV),



em que

R¹, R², R³ e W são conforme definidos na fórmula(I);

R⁴ é H, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₃-C₆-cicloalquila, C₃-C₆-alquenila, C₃-C₆-haloalquenila, C₃-C₆-alquinila, C₃-C₆-haloalquinila, C₁-C₆-

alcoxi ou C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquila;

R⁵ é H, NH₂, C₁-C₆-alquila ou C₃-C₆-alquinila;

R⁶ é H ou C₁-C₆-alquila; e

Z é O ou S.

[009] Em um outro aspecto da invenção é provido o uso de benzoxazinonas de fórmula (I) na fabricação de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

[010] Em um outro aspecto da invenção é provido o uso de composto nitro de fórmula (II) na fabricação de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

[011] Em um outro aspecto da invenção é provido o uso de compostos amino de fórmula (III) na fabricação de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

[012] As porções orgânicas mencionadas na definição das variáveis de acordo com a presente invenção, por exemplo R¹ a R⁶, R^{*}, R^a, R^b, R^A, R^B, R^C e R^D são - como o termo halogênio – termos coletivos para enumerações individuais dos membros de grupo individuais.

[013] O termo halogênio denota respectivamente flúor, cloro, bromo ou iodo. Todas as cadeias hidrocarboneto, i.e., todas alquila, podem ser de cadeia linear ou ramificadas, em que o prefixo C_n-C_m significa respectivamente o possível número de átomos de carbono no grupo.

EXEMPLOS DE TAIS SIGNIFICADOS SÃO:

- C₁-C₄-alquila: por exemplo CH₃, C₂H₅, n-propila, C(C₃)₂ n-butila, C(C₃)-C₂H₅, C₂-C(C₃)₂ e C(C₃)₃;
- C₁-C₆-alquila e também as porções C₁-C₆-alquilade C₁-C₆-cinoalquila, C₁-C₆-nitroalquila, C₁-C₆-hidroxialquila, C₁-C₆-alquioxo-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₄-alquila, amino-C₁-C₆-alquila, (C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila e di(C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila: C₁-C₄-alquila conforme

mencionado acima e portanto por exemplo, n-pentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, 3-metilbutila, 2,2-dimetilpropila, 1-etilpropila, n-hexila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, 1-metilpentila, 2-metilpentila, 3-metilpentila, 4-metilpentila, 1,1-dimetilbutila, 1,2-dimetilbutila, 1,3-dimetilbutila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, 1-etilbutila, 2-etilbutila, 1,1,2-trimetilpropila, 1,2,2-trimetilpropila, 1-etil-1-metilpropila ou 1-etil-2-metilpropila, preferencialmente metila, etila, n-propila, 1-metiletila, n-butila, 1,1-dimetiletila, n-pentila ou n-hexila;

- C₁-C₄-haloalquila: um radical C₁-C₄-alquila conforme acima mencionado que é parcialmente ou totalmente substituído por fluor, cloro, bromo e/ou iodo, por exemplo, clorometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorofluorometila, diclorofluorometila, clorodifluorometila, bromometila, iodometila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, 2-bromoetila, 2-iodoetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2,2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, pentafluoroetila, 2-fluoropropila, 3-fluoropropila, 2,2-difluoropropila, 2,3-difluoropropila, 2-cloropropila, 3-cloropropila, 2,3-dicloropropila, 2-bromopropila, 3-bromopropila, 3,3,3-trifluoropropila, 3,3,3-tricloropropila, 2,2,3,3,3-pentafluoropropila, heptafluoropropila, um radical C₁-C₃-haloalquila conforme acima mencionado, e também por exemplo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetila, 1-(clorometil)-2-cloroetila, 1-(bromometil)-2-bromoetila, 4-fluorobutila, 4-clorobutila, 4-bromobutila, nonafluorobutila, 1,1,2,2-tetrafluoroetila e 1-trifluorometil-1,2,2,2-tetrafluoroetila;

- C₁-C₆-haloalquila: C₁-C₄-haloalquila conforme acima mencionado, e também, por exemplo, 5-fluoropentila, 5-cloropentila, 5-bromopentila, 5-iodopentila, undecafluoropentila, 6-fluorohexila, 6-clorohexila, 6-bromohexila, 6-iodohexila e dodecafluorohexila;

- C₃-C₆-cicloalquila e também as porções de cicloalquila de C₃-

C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquila: hidrocarbonetos saturados monocíclicos com 3 a 6 membros de anel tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila;

- C₃-C₆-alkenil: por exemplo 1-propenila, 2-propenila, 1-metilenila, 1-butenila, 2-butenila, 3-butenila, 1-metil-1-propenila, 2-metil-1-propenila, 1-metil-2-propenila, 2-metil-2-propenila, 1-pentenila, 2-pentenila, 3-pentenila, 4-pentenila, 1-metil-1-butenila, 2-metil-1-butenila, 3-metil-1-butenila, 1-metil-2-butenila, 2-metil-2-butenila, 3-metil-2-butenila, 1-metil-3-butenila, 2-metil-3-butenila, 3-metil-3-butenila, 1,1-dimetil-2-propenila, 1,2-dimetil-1-propenila, 1,2-dimetil-2-propenila, 1-etil-1-propenila, 1-etil-2-propenila, 1-hexenila, 2-hexenila, 3-hexenila, 4-hexenila, 5-hexenila, 1-metil-1-pentenila, 2-metil-1-pentenila, 3-metil-1-pentenila, 4-metil-1-pentenila, 1-metil-2-pentenila, 2-metil-2-pentenila, 3-metil-2-pentenila, 4-metil-2-pentenila, 1-metil-3-pentenila, 2-metil-3-pentenila, 3-metil-3-pentenila, 4-metil-3-pentenila, 1-metil-4-pentenila, 2-metil-4-pentenila, 3-metil-4-pentenila, 4-metil-4-pentenila, 1,1-dimetil-2-butenila, 1,1-dimetil-3-butenila, 1,2-dimetil-1-butenila, 1,2-dimetil-2-butenila, 1,2-dimetil-3-butenila, 1,3-dimetil-1-butenila, 1,3-dimetil-2-butenila, 1,3-dimetil-3-butenila, 2,2-dimetil-3-butenila, 2,3-dimetil-1-butenila, 2,3-dimetil-2-butenila, 2,3-dimetil-3-butenila, 3,3-dimetil-1-butenila, 3,3-dimetil-2-butenila, 1-etil-1-butenila, 1-etil-2-butenila, 1-etil-3-butenila, 2-etil-1-butenila, 2-etil-2-butenila, 2-etil-3-butenila, 1,1,2-trimetil-2-propenila, 1-etil-1-metil-2-propenila, 1-etil-2-metil-1-propenila e 1-etil-2-metil-2-propenila;

- C₂-C₆-alquenila: C₃-C₆-alquenila conforme acima mencionado, e também etenila;

- C₃-C₆-haloalquenila: um radical C₃-C₆-alquenila conforme acima mencionado que é parcialmente ou totalmente substituído por fluor, cloro, bromo e/ou iodo, por exemplo 2-cloroprop-2-en-1-ila, 3-cloroprop-2-en-1-ila, 2,3-dicloroprop-2-en-1-ila, 3,3-dicloroprop-2-en-1-ila, 2,3,3-tricloro-2-en-1-ila, 2,3-diclorobut-2-en-1-ila, 2-bromoprop-2-en-1-ila, 3-bromoprop-2-en-1-ila,

2,3-dibromoprop-2-en-1-ila, 3,3-dibromoprop-2-en-1-ila, 2,3,3-tribromo-2-en-1-ila ou 2,3-dibromobut-2-en-1-ila;

- C₃-C₆-alkinila: por exemplo 1-propinila, 2-propinila, 1-butinila, 2-butinila, 3-butinila, 1-metila-2-propinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-pentinila, 4-pentinila, 1-metila-2-butinila, 1-metila-3-butinila, 2-metila-3-butinila, 3-metila-1-butinila, 1,1-dimetila-2-propinila, 1-etila-2-propinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila, 4-hexinila, 5-hexinila, 1-metila-2-pentinila, 1-metila-3-pentinila, 1-metila-4-pentinila, 2-metila-3-pentinila, 2-metila-4-pentinila, 3-metila-1-pentinila, 3-metila-4-pentinila, 4-metila-1-pentinila, 4-metila-2-pentinila, 1,1-dimetila-2-butinila, 1,1-dimetila-3-butinila, 1,2-dimetila-3-butinila, 2,2-dimetila-3-butinila, 3,3-dimetila-1-butinila, 1-etila-2-butinila, 1-etila-3-butinila, 2-etila-3-butinila e 1-etila-1-metila-2-propinila;

- C₂-C₆-alquinil: C₃-C₆-alquinil conforme acima mencionado e também etinila;

- C₃-C₆-haloalquinila: um radical C₃-C₆-alquinila conforme acima mencionado que é parcialmente ou totalmente substituído por flúor, cloro, bromo e/ou iodo, por exemplo 1,1-difluoroprop-2-in-1-ila, 3-cloroprop-2-in-1-ila, 3-bromoprop-2-in-1-ila, 3-iodoprop-2-in-1-ila, 4-fluorobut-2-in-1-ila, 4-clorobut-2-in-1-ila, 1,1-difluorobut-2-in-1-ila, 4-iodobut-3-in-1-ila, 5-fluoropent-3-in-1-ila, 5-iodopent-4-in-1-ila, 6-fluorohex-4-in-1-ila ou 6-iodohex-5-in-1-ila;

- C₁-C₄-alcoxi: por exemplo metóxi, etóxi, propóxi, 1-metiletoxi, butóxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi e 1,1-dimetiletoxi;

- C₁-C₆-alcoxi: C₁-C₄-alcoxi conforme acima mencionado, e também, por exemplo, pentóxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metoxilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexóxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi,

1-etil-1-metilpropoxi e 1-etil-2-metilpropoxi.

- (C₁-C₄-alquila)amino: por exemplo metilamino, etilamino, propilamino, 1-metiletilamino, butilamino, 1-metilpropilamino, 2-metilpropilamino ou 1,1-dimetiletilamino;

- (C₁-C₆-alquila)amino e também as porções (C₁-C₆-alquila)amino de (C₁-C₆-alquila)amino-C₁-C₆-alquila: (C₁-C₄-alquilaamino) conforme acima mencionado, e também, por exemplo, pentilamino, 1-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, 3-metilbutilamino, 2,2-dimetilpropilamino, 1-etilpropilamino, hexilamino, 1,1-dimetilpropilamino, 1,2-dimetilpropilamino, 1-metilpentilamino, 2-metilpentilamino, 3-metilpentilamino, 4-metilpentilamino, 1,1-dimetilbutilamino, 1,2-dimetilbutilamino, 1,3-dimetilbutilamino, 2,2-dimetilbutilamino, 2,3-dimetilbutilamino, 3,3-dimetilbutilamino, 1-etilbutilamino, 2-etilbutilamino, 1,1,2-trimetilpropilamino, 1,2,2-trimetilpropilamino, 1-etil-1-metilpropilamino ou 1-etil-2-metilpropilamino;

- di(C₁-C₄-alquila)amino: por exemplo N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di(1-metiletil)amino, N,N-dipropilamino, N,N-dibutilamino, N,N-di(1-metilpropil)amino, N,N-di(2-metilpropil)amino, N,N-di(1,1-dimetiletil)amino, N-etil-N-metilamino, N-metil-N-propilamino, N-metil-N-(1-metiletil)amino, N-butil-N-metilamino, N-metil-N-(1-metilpropil)amino, N-metil-N-(2-metilpropil)amino, N-(1,1-dimetiletil)-N-metilamino, N-etil-N-propilamino, N-etil-N-(1-metiletil)amino, N-butil-N-etilamino, N-etil-N-(1-metilpropil)amino, N-etil-N-(2-metilpropil)amino, N-etil-N-(1,1-dimetiletil)amino, N-(1-metiletil)-N-propilamino, N-butil-N-propilamino, N-(1-metilpropil)-N-propilamino, N-(2-metilpropil)-N-propilamino, N-(1,1-dimetiletil)-N-propilamino, N-butil-N-(1-metiletil)amino, N-(1-metiletil)-N-(1-metilpropil)amino, N-(1-metiletil)-N-(2-metilpropil)amino, N-(1,1-dimetiletil)-N-(1-metiletil)amino, N-butil-N-(1-metilpropil)amino, N-butil-N-(2-metilpropil)amino, N-butil-N-(1,1-dimetiletil)amino, N-(1-metilpropil)-N-(2-metilpropil)amino, N-(1,1-dimetiletil)-N-(1-metilpropil)amino ou N-(1,1-dimetiletil)-N-(2-metilpropil)amino;

- di(C₁-C₆-alquila)amino e também as porções di(C₁-C₆-alquila)amino de di(C₁-C₆-alquila)amino-C₁-C₆-alquila: di(C₁-C₄-alquila)amino conforme acima mencionado, e também, por exemplo, N-metil-N-pentilamino, N-metil-N-(1-metilbutil)-amino-, N-metil-N-(2-metilbutil)amino, N-metil-N-(3-metilbutil)amino, N-metil-N-(2,2-dimetilpropil)amino, N-metil-N-(1-etilpropil)amino, N-metil-N-hexilamino, N-metil-N-(1,1-dimetilpropil)amino, N-metil-N-(1,2-dimetilpropil)amino, N-metil-N-(1-metilpentil)amino, N-metil-N-(2-metilpentil)amino, N-metil-N-(3-metilpentil)amino, N-metil-N-(4-metilpentil)amino, N-metil-N-(1,1-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(1,2-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(1,3-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(2,2-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(2,3-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(3,3-dimetilbutil)amino, N-metil-N-(1-etilbutil)amino, N-metil-N-(2-etilbutil)amino, N-metil-N-(1,1,2-trimetilpropil)amino, N-metil-N-(1,2,2-trimetilpropil)amino, N-metil-N-(1-etil-1-metilpropil)amino, N-metil-N-(1-etil-2-metilpropil)amino, N-etil-N-pentilamino, N-etil-N-(1-metilbutil)amino, N-etil-N-(2-metilbutil)amino, N-etil-N-(3-metilbutil)amino, N-etil-N-(2,2-dimetilpropil)amino, N-etil-N-(1-etilpropil)amino, N-etil-N-hexilamino, N-etil-N-(1,1-dimetilpropil)amino, N-etil-N-(1,2-dimetilpropil)amino, N-etil-N-(1-metilpentil)amino, N-etil-N-(2-metilpentil)amino, N-etil-N-(3-metilpentil)amino, N-etil-N-(4-metilpentil)amino, N-etil-N-(1,1-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(1,2-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(1,3-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(2,2-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(2,3-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(3,3-dimetilbutil)amino, N-etil-N-(1-etilbutil)amino, N-etil-N-(2-etilbutil)amino, N-etil-N-(1,1,2-trimetilpropil)amino, N-etil-N-(1,2,2-trimetilpropil)amino, N-etil-N-(1-etil-1-metilpropil)amino, N-etil-N-(1-etil-2-metilpropil)amino, N-propil-N-pentilamino, N-butil-N-pentilamino, N,N-dipentilamino, N-propil-N-hexilamino, N-butil-N-hexilamino, N-pentil-N-hexilamino ou N,N-dihexilamino;

- anel de 3 a 6 membros aromáticos ou saturados contendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionais selecionados do grupo O, S e N:

[014] Um ciclo monocíclico, saturado ou aromático com três a seis membros de anel que compreende afora um átomo de nitrogênio e átomos de carbono opcionalmente adicionalmente um a três heteroátomos selecionados do grupo O, S e N, por exemplo:

1-aziridinila, 1-azetidínil; 1-pirrolidinila, 2-isothiazolidinila, 2-isothiazolidinila, 1-pirazolidinila, 3-oxazolidinila, 3-thiazolidinila, 1-imidazolidinila, 1,2,4-triazolidin-1-ila, 1,2,4-oxadiazolidin-2-ila, 1,2,4-oxadiazolidin-4-ila, 1,2,4-thiadiazolidin-2-ila, 1,2,4-thiadiazolidin-4-il; 1-pirrolila, 1-pirazolila, 1-imidazolila, 1,2,3-triazol-1-ila, 1,2,4-triazol-1-ila, 1-tetrazolil; 1-piperidinila, 1-hexahidropiridazinila, 1-hexahidropirimidinila, 1-piperazinila, 1,3,5-hexahidrotiazin-1-ila, 1,2,4-hexahidrotiazin-1-ila, tetrahydro-1,3-oxazin-1-ila, 1-morfolinila;

[015] As concretizações preferidas da invenção aqui mencionadas a seguir devem ser entendidas como sendo preferidas seja independentemente entre si ou em combinação entre si.

[016] De acordo com uma concretização preferida da invenção é preferida a preparação daquelas benzoxazinonas de fórmula (I), em que as variáveis, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, apresentam os seguintes significados:

R^1 é preferencialmente H ou F; particularmente preferido H; é também preferencialmente halogênio, particularmente preferido F ou Cl, especialmente preferido F;

R^2 é preferencialmente Cl ou F, particularmente preferido F;

R^3 é preferencialmente H, Cl ou F, particularmente preferido H ou F, especialmente preferido H; é também preferencialmente halogênio, particularmente preferido F ou Cl, especialmente preferido F;

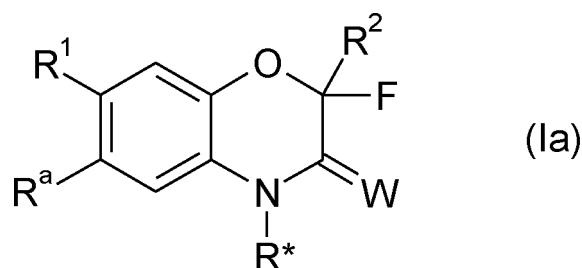
R^a é preferencialmente H ou halogênio, particularmente preferido H; é também preferencialmente halogênio ou NH_2 , particularmente preferido

halogênio; é também preferido H ou NH₂, particularmente preferido NH₂;

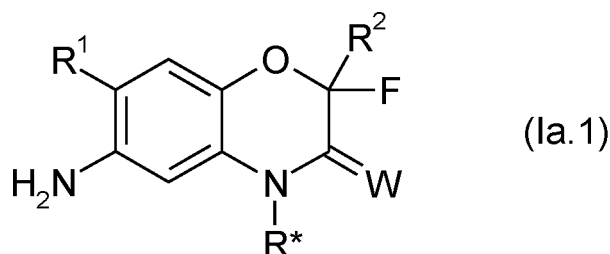
R* é preferencialmente H; é também preferido OH;

W é preferencialmente O, é também preferencialmente S.

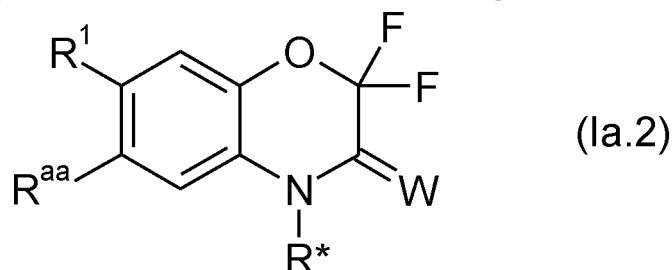
[017] É particularmente preferida a preparação de benzoxazinonas de fórmula (Ia), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R³ é F:



[018] É particularmente preferida a preparação de benzoxazinonas de fórmula (Ia.1), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R³ é F e R^a é NH₂:



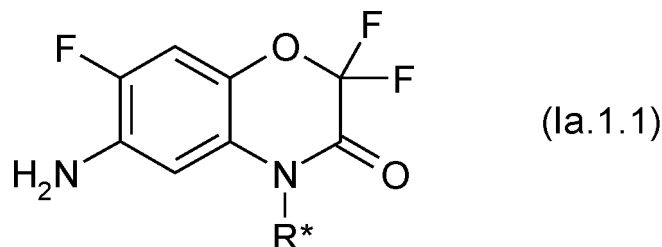
[019] É particularmente preferida a preparação de benzoxazinonas de fórmula (Ia.2), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R² e R³ são F e R^a é R^{aa} é halogênio ou NH₂:



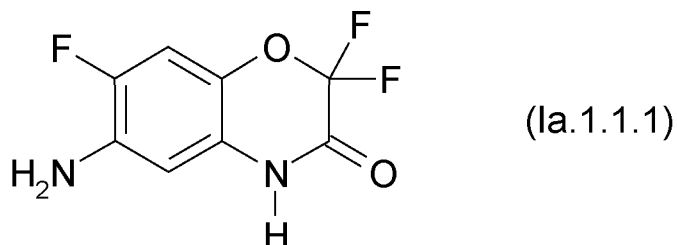
R^{aa} na fórmula (Ia.2) é preferencialmente halogênio, também preferencialmente NH₂.

[020] É particularmente preferida a preparação de

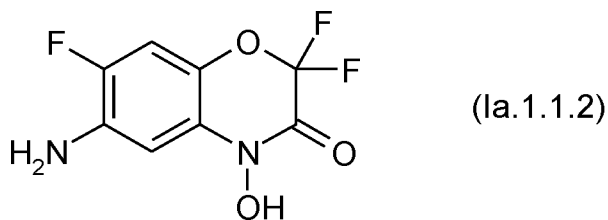
benzoxazinonas de fórmula (Ia.1.1), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^1 , R^2 e R^3 são F, R^a é NH_2 e W é O:



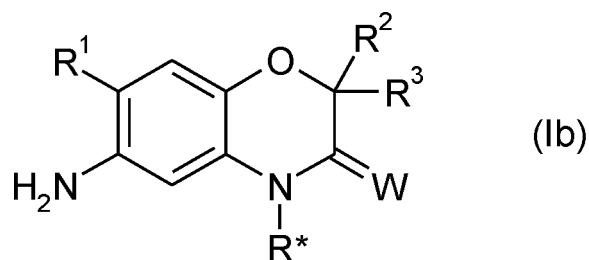
[021] É particularmente preferida a preparação da benzoxazinona de fórmula (Ia.1.1.1), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^1 , R^2 e R^3 são F, R^a é NH_2 , R^* é H e W é O:



[022] É particularmente preferida a preparação de benzoxazinonas de fórmula (Ia.1.1.2), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^1 , R^2 e R^3 são F, R^a é NH_2 , R^* é OH e W é O:

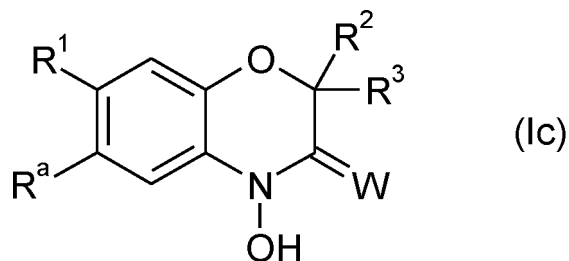


[023] É particularmente preferida a preparação de benzoxazinonas de fórmula (Ib), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^a is NH_2 :



[024] É particularmente preferida a preparação de

benzoxazinonas de fórmula (Ic), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R* e OH:



[025] Com relação às variáveis dentro dos compostos das fórmulas (II) ou (III), as concretizações particularmente preferidas dos compostos das fórmulas (II) ou (III) correspondem, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, àquelas das variáveis de R¹, R², R³, R^a, R* e W de fórmula (I), ou apresentam, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, os seguintes significados:

R^b é preferencialmente NH₂, é também preferencialmente NHOH;

R^A é preferencialmente halogênio, NH₂ ou NO₂, particularmente preferido NH₂ ou NO₂, especialmente preferido NH₂, é também preferencialmente halogênio ou NH₂, particularmente preferido halogênio; é também preferencialmente halogênio ou NO₂, particularmente preferido NO₂;

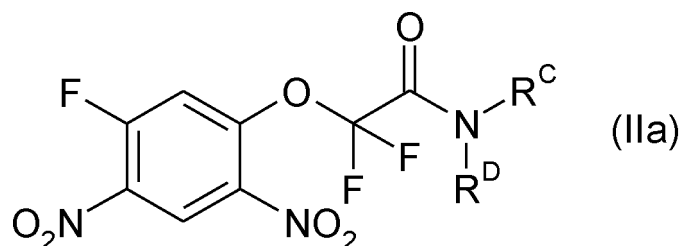
R^B é NO₂;

R^C e R^D preferencialmente são independentemente entre si outro C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-cianoalquila, C₁-C₆-hidroxialquila, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, fenila ou benzila, em que o anel fenila ou o anel benzila são independentemente entre si não substituídos ou substituídos por 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₆-alcoxi, ou R^C e R^D juntos com o átomo N ao qual eles são ligados, representam um anel de 5 a 6 membros saturado ou aromático, contendo opcionalmente 1 heteroátomo adicional do grupo O e N, em que o anel

é opcionalmente substituído por 1 a 2 C₁-C₆-alquila substituintes;

[026] Particularmente preferidos são independentemente entre si outro C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-hidroxialquila, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₄-alquila ou benzila, em que o anel benzila é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alcoxi, especialmente preferido o anel benzila é não substituído, ou R^C e R^D juntos com o átomo N ao qual eles são ligados, representam um anel de 5 a 6 membros saturado contendo opcionalmente 1 um átomo de oxigênio saturado, em que o anel é opcionalmente substituído por 1 a 2 substituintes C₁-C₆-alquila.

[027] São particularmente preferidos os compostos nitro de fórmula (IIa) (corresponde à fórmula (II) em que R¹, R² e R³ são F, R^A e R^B são NO₂ e W é O),



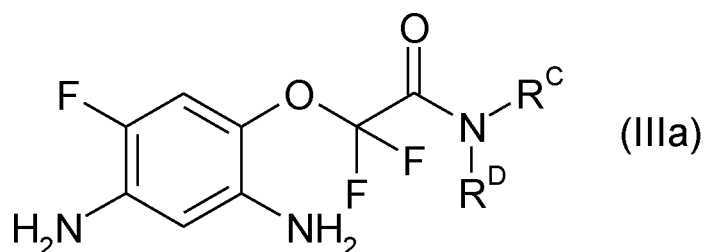
em que as variáveis R^C e R^D apresentam os significados, especialmente os significados preferidos, conforme acima definido; os mais preferidos são os compostos nitro das fórmulas (IIa.1) a (IIa.8) da tabela A a seguir relacionada na qual as variáveis R^C e R^D juntos apresentam os significados conferidos em uma fileira da tabela A (compostos das fórmulas IIa.1 a IIa.8); e em que as definições das variáveis R^C e R^D são particularmente importantes para o processo e os compostos de acordo com a invenção não apenas em combinação entre si mas também per se:

TABELA A

no.	R ^C	R ^D
IIa.1	CH ₃	H
IIa.2	CH ₃	CH ₃
IIa.3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂

no.	R ^C	R ^D
IIa.4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
IIa.5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIa.6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIa.7	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	
IIa.8	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	

[028] São particularmente preferidos os compostos amino de fórmula (IIIa) (corresponde à fórmula (III) em que R¹, R² e R³ são F, R^a e R^b são NH₂ e W é O),



em que as variáveis R^C e R^D apresentam os significados, especialmente os significados preferidos, conforme acima definido;

[029] O mais preferidos são os compostos amino das fórmulas (IIIa.1) a (IIIa.8) da tabela B listada a seguir, na qual as variáveis R^C e R^D juntos apresentam os significados fornecidos em uma fileira da tabela B (compostos das fórmulas IIIa.1 a IIIa.8); e em que as definições das variáveis R^C e R^D são especialmente importantes para o processo e os compostos de acordo com a invenção não apenas em combinação entre si mas per se:

TABELA B

no.	R ^C	R ^D
IIIa.1	CH ₃	H
IIIa.2	CH ₃	CH ₃
IIIa.3	CH ₃	CH(CH ₃) ₂
IIIa.4	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
IIIa.5	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIIa.6	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	
IIIa.7	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -	
IIIa.8	-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -	

[030] O processo da invenção compreende duas etapas - uma etapa de redução [etapa (i)] e uma etapa de ciclização [etapa (ii)].

[031] Na primeira etapa [etapa (i)] o composto nitro de fórmula (II) é reagido com um agente de redução para obter o composto amino de fórmula (III),



em que os substituintes são conforme definido.

[032] Exemplos de agentes redutores adequados e condições são conhecidos da literatura especializada e podem ser encontrados inter alia na Advanced Organic Chemistry (ed. J. March), 4ª edição, Wilaey-Interscience, NY 1992, p.1216 e seguintes; ou Organikum, 22ª edição, Wilaey-VCH, Weinheim 2004, p. 626 e seguintes.

[033] Exemplos proeminentes são agentes redutores como hidrogênio molecular, hidrazina, ácido fórmico, formato de amônio, borano ou boroidretos em combinação com um catalisador homogêneo ou heterogêneo de sais metálicos de níquel, paládio, platina, cobalto, ródio, irídio, rutênio ou cobre. Exemplos específicos incluem paládio em carvão, paládio em alumina, paládio em BaSO₄, platina em carvão, platina em alumina, óxido de platina (IV), níquel Raney, ródio em alumina, rutênio em alumina.

[034] Outros exemplos de agentes redutores adequados são metais em sua forma elementar tal como magnésio, ferro, zinco, estanho ou sais de metal tais como cloreto de estanho (II) em combinação com um ácido tal como ácido hidrolórico ou ácido acético.

[035] Outros exemplos de agentes redutores adequados são compostos de enxofre como hidrosulfito de sódio, rongalita, sulfito de sódio,

hidrogeno sulfito de sódio e polisulfito de amônio.

[036] Se o agente redutor contiver um ácido, o uso de um ácido adicional será possível, mas não necessário.

[037] Mesmo se o agente redutor não contiver um ácido, o composto amino de fórmula (III) poderá ciclizar pelo menos parcialmente para a benzoxazinona de fórmula (I) antes da adição do ácido. Porém, se um ácido for usado, rendimentos maiores da benzoxazinona de fórmula (I) poderão ser obtidos.

[038] Agentes redutores preferidos incluem hidrogênio molecular em combinação com paládio em carvão, paládio em alumina, paládio em BaSO₄, hidrogênio molecular em combinação com platina em carvão, platina em alumina.

[039] Agentes redutores especialmente preferidos são hidrogênio molecular em combinação com paládio em carvão ou platina em carvão.

[040] Um agente redutor preferido é hidrogênio molecular em combinação com paládio em carvão.

[041] Também um agente redutor mais preferido é hidrogênio molecular em combinação com platina em carvão.

[042] A redução permite o uso de hidrogênio molecular em combinação com um catalisador adequado, que facilita a preparação da reação e reduz a quantidade de resíduo gerado no processo.

[043] O termo agente redutor conforme aqui usado inclui misturas de dois ou mais, preferencialmente dois dos compostos acima. É particularmente preferido o uso de um agente redutor.

[044] correspondentemente, em uma concretização particularmente preferida é empregado um agente redutor na etapa (i).

[045] A razão molar do composto nitro de fórmula (II) para o agente redutor situa-se em geral na faixa de 1:2-15, preferencialmente 1:2.5-10,

mais preferencialmente 1:3-6.

[046] A razão molar do composto nitro de fórmula (II) para o agente redutor situa-se em geral na faixa de 1:2 a 1:15, preferencialmente 1:2.5 a 1:10, mais preferencialmente 1:3 a 1:6.

[047] Etapa (i) pode ser realizada sob pressão atmosférica ou sob pressão elevada de até 20 bar, preferencialmente até 10 bar, mais preferencialmente até 6 bar.

[048] Etapa (i) é preferencialmente realizada em um pH abaixo de 7, preferencialmente em um pH na faixa de 1 a 6; particularmente preferido em um pH na faixa de 1 a 5; especialmente preferido em um pH na faixa de 2 a 4; mais preferencialmente em um pH na faixa de 2 a 3.

[049] A versão na técnica pode determinar os métodos padrões de pH, por exemplo por medição periódica ou contínua do pH.

[050] Em uma concretização do processo de acordo com a invenção, o pH é determinado antes ou no início da etapa (i) e, se necessário ajustado de acordo com um a quantidade respectiva de ácido.

[051] Ácidos adequados são ácidos inorgânicos como ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido hidroiódico, ácido fosfórico ou ácido sulfúrico; ácidos minerais como ácido hidrolórico, ácido sulfúrico ou ácido fosfórico; assim como ácidos orgânicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido oxálico, ácido metilbenzenosulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico.

[052] Ácidos preferidos são ácidos minerais e ácido acético conforme acima definido.

[053] Especialmente preferido é ácido sulfúrico.

[054] Em outra concretização do processo de acordo com a invenção, os compostos nitro de fórmula (II) necessários para o processo de acordo com a invenção, são preparados e após preparação, a solução resultante

contendo tais nitro-compostos de fórmula (II) e com um pH abaixo de 7, preferencialmente um pH nas faixas conforme acima mencionado, é usada na etapa (i). Em tais casos, não é necessária nova adição.

[055] Tal concretização é preferida.

[056] Preferencialmente, a etapa (i) é realizada em um solvente.

[057] Exemplos de solventes adequados para o uso na etapa (i) são água, álcoois tais como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, iso-butanol, tert-butanol, 2-etil-hexanol, hexafluoroisopropanol; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, etilbenzeno, cimeno, xilenos, mesitileno, benzotrifluoreto; ésteres tais como acetato de metila, acetato de etila, acetato de n-butila, acetato de isobutila; éteres tais como di-n-butil eter, tert-butil metil eter (TBME), tetrahidrofurano (TF), 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; hidrocarbonetos alifáticos tais como hexanos, ciclohexano; solventes apróticos dipolares tais como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dibutilformamida, N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropileno uréia (DMPU), sulfóxido de dimetila (DMSO), sulfolano.

[058] Solventes preferidos incluem metanol, tolueno e xilenos.

[059] Solventes mais preferidos incluem metanol e tolueno.

[060] O termo solvente conforme aqui usado também inclui misturas de dois ou mais solventes acima.

[061] É preferido o uso de misturas de metanol/tolueno ou misturas de metanol/xilenos.

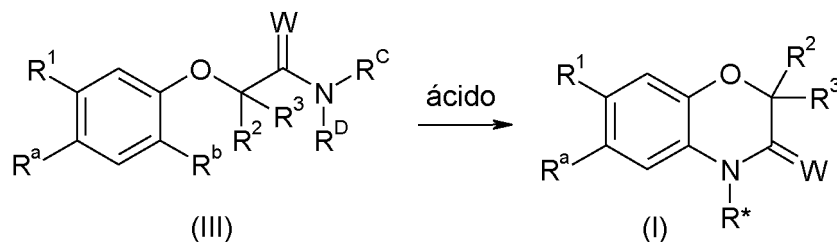
[062] É particularmente preferido o uso de misturas de metanol/tolueno.

[063] A etapa (i) em geral é realizada a uma temperatura na faixa de 0°C ao ponto de ebulição dos solventes, preferencialmente na faixa de 20 a 55°C, especialmente preferido na faixa de 35 a 55°C, mais preferencialmente na

faixa de 35 a 45°C.

[064] O composto nitro de fórmula (II) pode ser preparado conforme descrito mais abaixo.

[065] Na segunda etapa [etapa (ii)] o composto amino de fórmula (III) é reagido com um ácido para produzir a benzoxazinona de fórmula (I),



em que os substituintes são conforme aqui definidos.

[066] Ácidos adequados são ácidos orgânicos ou ácidos inorgânicos.

[067] Exemplos de ácidos orgânicos adequados são ácido formico, ácido acético, ácido propiônico, ácido butírico, ácido pivalico, ácido succínico, ácido adípico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido cloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético, ácido bromoacético, ácido trifluoroacético, ácido benzoico, ácido nitrobenzóico, ácido metanosulfônico, ácido trifluorometanosulfônico (ácido triflico), bis(trifluorometano)sulfonimida (triflimida), ácido conforsulfônico, ácido benzenosulfônico, ácido para-toluenosulfônico, ácido nitrobenzenosulfônico ou ácido dinitrobenzeno sulfônico.

[068] Exemplos de ácidos inorgânicos adequados são ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido hidroiodico, ácido hidrofluórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido tetrafluorobórico, ácido hexafluorofosfórico ou ácido hexafluorosilicico.

[069] Ácidos preferidos incluem ácido acético, ácido hidrolórico, ácido hidrobrômico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e ácido nítrico.

[070] Ácidos mais preferidos incluem ácido hidrolórico, ácido

sulfúrico e ácido acético.

[071] Ácidos especialmente preferidos são ácido hidrolórico e ácido sulfúrico.

[072] O termo ácido conforme aqui usado também inclui misturas de dois ou mais preferencialmente dois dos compostos acima. É particularmente preferido o uso de um ácido.

[073] Correspondentemente, em uma concretização particularmente preferida um ácido é empregado na etapa (ii).

[074] A ciclização não exige um reagente um tanto caro tal como DBU, mas permite o uso de um ácido como ácido hidrolórico que é bem mais barato. Além disso, o processo da invenção pode ser realizado em um pote possibilitando rendimentos maiores, tempos de batelada menores, custo mais baixo de produtos, e uma quantidade reduzida de resíduo.

[075] A razão molar do composto nitro de fórmula (II) em relação ao ácido situa-se em geral na faixa de 1:0.5-10, preferencialmente 1:1-2, mais preferencialmente 1:1.

[076] A razão molar do composto nitro de fórmula (II) em relação ao ácido em geral situa-se na faixa de 1:0.5 para 1:10, preferencialmente 1:1 para 1:2, mais preferencialmente 1:1.

[077] Preferencialmente, a etapa (ii) é feita em um solvente.

[078] Solventes adequados para o uso na etapa (ii) são, por exemplo, são aqueles adequados para o uso na etapa (i).

[079] Solventes preferidos incluem metanol, etanol, isopropanol, tolueno, xilenos e água.

[080] Solventes mais preferidos incluem metanol, tolueno e água.

[081] O termo solvente, conforme usado aqui, também inclui misturas de dois ou mais dos compostos acima.

[082] É particularmente preferido o uso de misturas de

metanol/tolueno/água.

[083] Em uma concretização particular, o solvente não é trocado entre as etapas (i) e (ii).

[084] Etapa (ii) em geral é realizada a uma temperatura na faixa de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, preferencialmente na faixa de 25 a 80°C, mais preferencialmente na faixa de 50 a 65°C.

[085] Em uma concretização o composto amino de fórmula (III) é isolado antes de ser usado na etapa (ii).

[086] Em outra concretização, o composto amino de fórmula (III) não é isolado, e a mistura de reação obtida na etapa (i) é diretamente usada na etapa (ii).

[087] Em uma concretização preferida, com o agente redutor sendo um hidrogênio molecular em combinação com um catalisador, uma mistura de composto (II), do catalisador e de um solvente é agitada sob uma temperatura na faixa de 20 a 60°C, preferencialmente 40 a 45°C, por 2 a 8 hs, preferencialmente 3 a 4 hs, na presença de hidrogênio a uma pressão na faixa de 0 a 20 bar, preferencialmente 0 a 5 bar. Após finalização ou finalização parcial da etapa (i), a fonte de hidrogênio é removida. O catalisador é opcionalmente removido por filtração. O ácido é em seguida adicionado e a mistura de reação é agitada sob uma temperatura na faixa de 20 a 65°C, preferencialmente 50 a 65°C, para 0.5 a 5 h, preferencialmente 0.5 a 2 hs.

[088] Após finalização ou finalização parcial da reação de ciclização a respectiva mistura pode ser preparada por meio de técnicas padrões. Exemplos destes incluem extração, filtração, preparação aquosa, remoção de solvente por destilação e/ou outros compostos voláteis. Esses métodos podem ser combinados entre si.

[089] Em uma concretização preferida a mistura de reação é colocada sob temperatura ambiente e o catalisador é removido por filtração. O

pH do filtrado é ajustado para levemente básico, preferencialmente 7 a 10, mais preferencialmente 9, e o solvente é parcialmente ou completamente removido por destilação. O produto precipita após resfriamento, preferencialmente a uma temperatura na faixa de 0 a 30°C e /ou adição de água. O produto precipitado pode ser isolado por filtração.

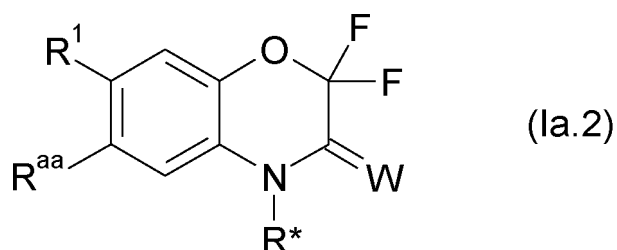
[090] Em uma concretização preferida o catalisador é removido por filtração da mistura de reação em uma faixa de temperatura de 50 a 60°C. O bolo filtrado é lavado com metanol até três vezes. O pH do filtrado é ajustado para ligeiramente básico preferencialmente 7 a 10, mais preferencialmente 9. Após adição de água o produto precipita em uma faixa de temperatura 0 a 30°C. O produto precipitado pode ser isolado por filtração.

[091] Em uma concretização preferida o catalisador é removido por filtração da mistura de reação e o filtrado é colocado a temperatura ambiente. O pH do filtrado é ajustado para ligeiramente básico, preferencialmente 7 a 10, mais preferencialmente 9. Após adição de água o produto precipita em uma faixa de temperatura 0 a 30°C. O produto precipitado pode ser isolado por filtração.

[092] O produto pode ser usado sem purificação adicional com uso de técnicas padrões, por exemplo precipitação, recristalização ou cromatografia por coluna.

[093] Em uma concretização preferida, o produto é isolado por precipitação.

[094] Em um outro aspecto da invenção são providas benzoxazinonas de fórmula (Ia.2), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^2 e R^3 são F e R^a é R^{aa} é halogênio ou NH_2 :



em que

R¹ é H ou halogênio;

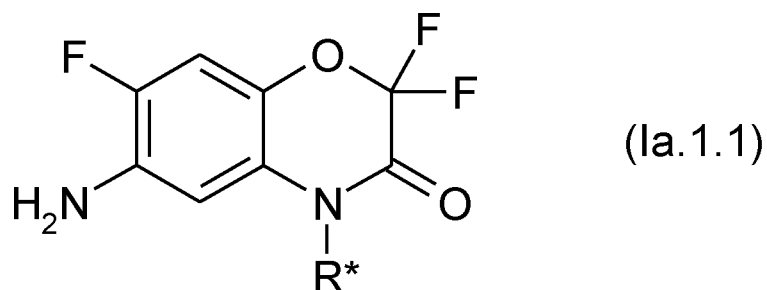
Rªª é halogênio ou NH₂; preferencialmente halogênio; também preferencialmente NH₂;

R* é H ou OH; e

W é O ou S.

[095] Com relação às variáveis dentro dos compostos de fórmula (Ia.2), as concretizações particularmente preferidas dos compostos de fórmula (Ia.2) correspondem, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, àquelas das variáveis R¹, R* e W de fórmula (I).

[096] Em um outro aspecto da invenção são providas benzoxazinonas de fórmula (Ia.1.1), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R¹, R² e R³ são F, Rª é NH₂ e W é O:



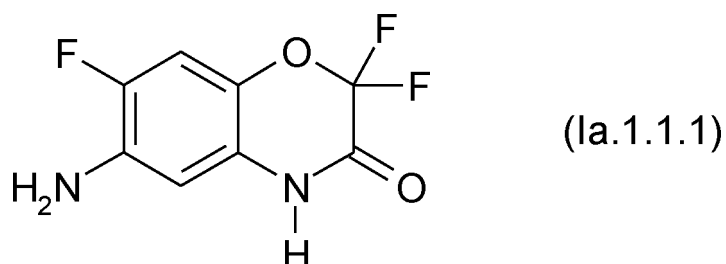
em que

R* é H ou OH.

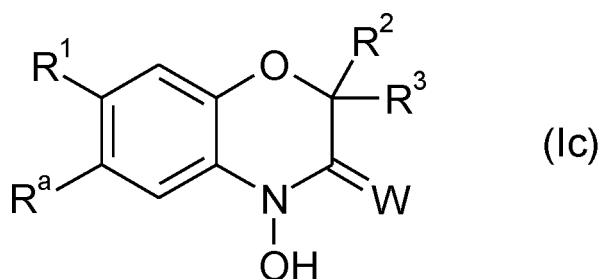
[097] Com relação às variáveis dentro dos compostos de fórmula (Ia.1.1), as concretizações particularmente preferidas dos compostos de fórmula (Ia.1.1) correspondem, seja independentemente entre si ou em combinação

entre si , àquelas da variável R^* de fórmula (I).

[098] Em um outro aspecto da invenção é provida a benzoxazinona de fórmula (Ia.1.1.1), que corresponde à benzoxazinona de fórmula (I) em que R^1 , R^2 e R^3 são F, R^a é NH_2 , R^* é H e W é O:



[099] Em um outro aspecto da invenção são providas benzoxazinonas de fórmula (Ic), que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^* é OH:



em que

R^1 é H ou halogênio;

R^2 é halogênio;

R^3 é H ou halogênio;

R^a é H, halogênio ou NH_2 ; e

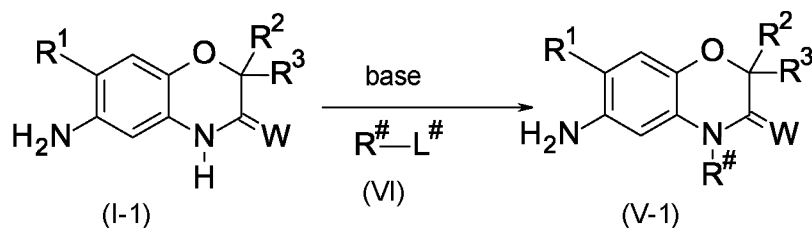
W é O ou S.

[100] Com relação às variáveis dentro dos compostos de fórmula (Ic), as concretizações particularmente preferidas dos compostos de fórmula (Ic) correspondem, seja independentemente entre si ou em combinação entre si , àquelas das variáveis R^1 , R^2 , R^3 , R^a e W de fórmula (I).

[101] NH-benzoxazinonas de fórmula (I-1) (que correspondem a benzoxazinonas de fórmula (I) em que R^a é NH_2 e R^* é H) são úteis na síntese

de amino-benzoxazinonas 4-substituídas de fórmula (V-1):

[102] Amino-benzoxazinonas 4-substituídas de fórmula (V-1) podem ser preparadas pela reação de NH-benzoxazinonas de fórmula (I-1) com uma base e um composto de fórmula (VI), $R^{\#}L^{\#}$.



em que

$R^{\#}$ é C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₃-C₆-cicloalquila, C₃-C₆-alquenila, C₃-C₆-haloalquenila, C₃-C₆-alquinila, C₃-C₆-haloalquinila, C₁-C₆-alcoxi ou C₃-C₆-cicloalquila-C₁-C₆-alquila;

$L^{\#}$ é halogênio ou OS(O)₂R⁷;

R^7 é C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₁-C₆-nitroalquila, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, fenila ou fenil-C₁-C₆-alquila, em que cada anel fenila independentemente entre si é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, NO₂, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila ou C₁-C₆-alcoxi; e

R^1 , R^2 , R^3 e W são conforme definidos na fórmula(I) acima.

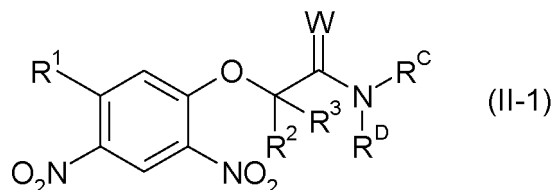
[103] A NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) que é convertida na amino-benzoxazinona 4-substituída de fórmula (V-1) também pode ser usada na forma de um sal, por exemplo na forma de seu sal de metal álcali ou sal de metal alcalino, preferencialmente na forma de seu sal de lítio, sódio ou potássio. Se um sal da NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) for usado, a adição de uma base não será necessária.

[104] Os compostos de fórmula (VI), $R^{\#}L^{\#}$, necessários para a preparação da amino-benzoxazinona 4-substituída de fórmula (V-1), estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos conhecidos

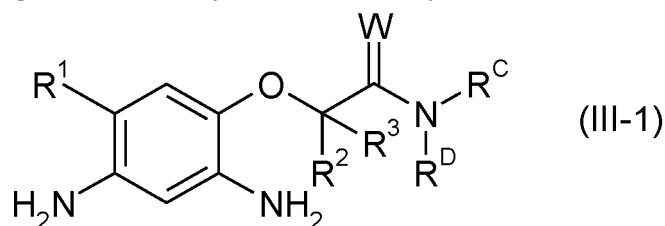
no estado da técnica, por exemplo Houben-Weyl 1985, E11-2, p. 1084.

[105] Correspondentemente, em uma outra concretização preferida do processo da invenção amino-benzoxazinonas 4-substituídas de fórmula (V-1) são preparadas por

- i) reação de compostos dinitro de fórmula (II-1),



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^C , R^D e W são conforme definidos na fórmula(II) acima; com um agente redutor para obter compostos diamino de fórmula (III-1),

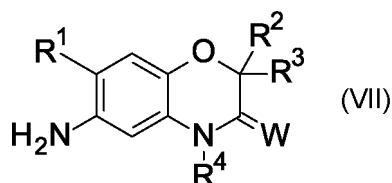


em que R^1 , R^2 , R^3 , R^C , R^D e W são conforme definidos na fórmula(III) acima;

- ii) tratamento dos compostos diamino de fórmula (III-1) com um ácido para obter NH-benzoxazinonas de fórmula (I-1); e

- iii) reação da NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) com uma base e um composto de fórmula (VI) para obter a amino-benzoxazinona 4-substituída de fórmula (V-1).

[106] O termo “amino-benzoxazinonas de fórmula (VII)” combina NH-benzoxazinonas de fórmula (I-1) e amino-benzoxazinonas 4-substituídas de fórmula (V-1):



em que

R^4 é hidrogênio, C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_3 - C_6 -cicloalquila, C_3 - C_6 -alquenila, C_3 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila, C_3 - C_6 -haloalquinila, C_1 - C_6 -alcoxi ou C_3 - C_6 -cicloalquila- C_1 - C_6 -alquila; e

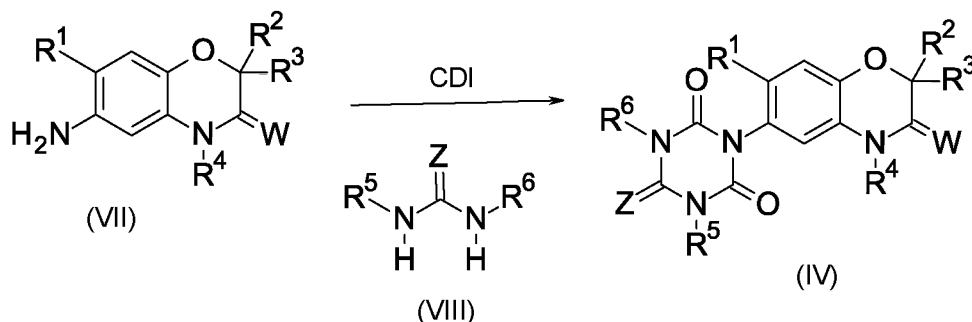
R^1 , R^2 , R^3 e W são conforme definidos na fórmula (I) acima.

[107] Correspondentemente, NH-benzoxazinonas de fórmula (I-1) correspondem a amino-benzoxazinonas de fórmula (VII), em que R^4 é hidrogênio.

[108] Correspondentemente, amino-benzoxazinonas 4-substituídas de fórmula (V-1) correspondem a amino-benzoxazinonas de fórmula (VII), em que R^4 é $R^\#$, que é C_1 - C_6 -alquila, C_1 - C_6 -haloalquila, C_3 - C_6 -cicloalquila, C_3 - C_6 -alquenila, C_3 - C_6 -haloalquenila, C_3 - C_6 -alquinila, C_3 - C_6 -haloalquinila, C_1 - C_6 -alcoxi ou C_3 - C_6 -cicloalquila- C_1 - C_6 -alquila.

[109] Amino-benzoxazinonas de fórmula (VII) são úteis na síntese de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV):

[110] Triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV) podem ser preparadas pela reação de amino-benzoxazinonas de fórmula (VII), em que R^4 é H ou $R^\#$ conforme definido na fórmula (VI), com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) e um composto de (tio)uréia de fórmula (VIII):



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , W e Z são conforme definidos na fórmula (IV) acima.

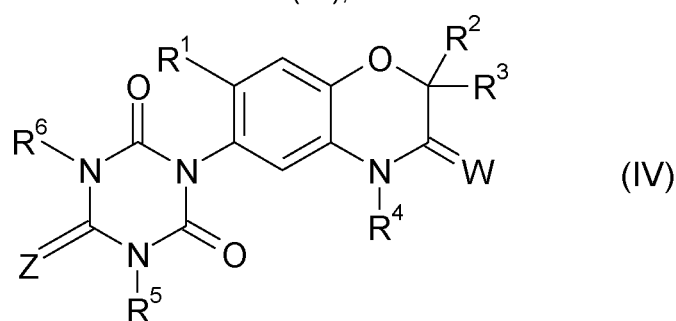
[111] Preferencialmente, a reação da amino-benzoxazinona de fórmula (VII) com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) e o composto de (tio)uréia de

fórmula (VIII) para obter a triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV) é feita na presença de uma base.

[112] Correspondentemente, em uma outra concretização do processo da invenção triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV) são obtidas por

- i) reação de um composto dinitro de fórmula (II-1) com um agente redutor para obter a compostos diamino de fórmula (III-1);
- ii) tratamento dos compostos diamino de fórmula (III-1) com um ácido para obter uma amino-benzoxazinona de fórmula (I-1);
- iii) opcionalmente, reação da NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) com uma base e um composto de fórmula (VI) para obter a amino-benzoxazinona 4-substituída de fórmula (V-1); e
- iv) reação da amino-benzoxazinona de fórmula (VII), em que R^4 é H ou $R^\#$, com 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) e um composto de (tio)uréia de fórmula (VIII).

[113] Em outra concretização do processo de acordo com a invenção, a NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) é também convertida em uma triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV),



em que

- R^1 é H ou halogênio;
- R^2 é halogênio;
- R^3 é H ou halogênio;
- R^4 é H, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 haloalquila, C_3 - C_6 cicloalquila, C_3 -

C₆ alquenila, C₃-C₆ haloalquenila, C₃-C₆ alquinila, C₃-C₆ haloalquinila, C₁-C₆ alcoxi ou C₃-C₆-cicloalquila-C₁-C₆-alquila;

R⁵ é H, NH₂, C₁-C₆ alquila ou C₃-C₆ alquinila;

R⁶ é H ou C₁-C₆ alquila;

W é O ou S; e

Z é O ou S;

por

iii) opcionalmente reação da NH-benzoxazinona de fórmula (I-1) com uma base e um composto de fórmula (VI),

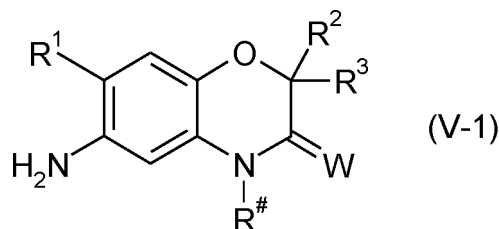


em que

R[#] é C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₃-C₆-cicloalquila, C₃-C₆-alquenila, C₃-C₆-haloalquenila, C₃-C₆-alquinila, C₃-C₆-haloalquinila, C₁-C₆-alcoxi ou C₃-C₆-cicloalquila-C₁-C₆-alquila;

L[#] é halogênio ou OS(O)₂R⁷; e

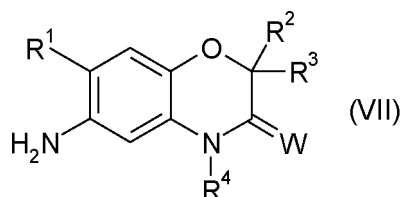
R⁷ é C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila, C₁-C₆-nitroalquila, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, fenila ou fenil-C₁-C₆-alquila, em que cada anel fenila independentemente entre si é não substituído ou substituído por 1 a 5 substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, NO₂, C₁-C₆-alquila, C₁-C₆-haloalquila ou C₁-C₆-alcoxi; para obter a amino-benzoxazinona 4-substituída de fórmula (V-1),



em que R₁, R₂, R₃ e W são conforme definidos na fórmula (IV); e

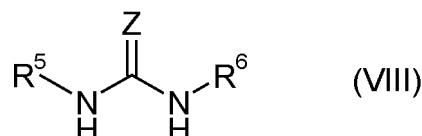
R[#] é definido como na fórmula (VI); e

iv) reação da amino-benzoxazinona de fórmula (VII),



em que R^1 , R^2 , R^3 e W são conforme definidos na fórmula (IV); e

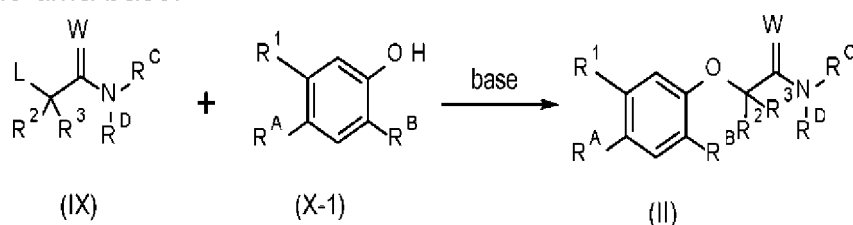
R^4 é H ou $R^\#$ conforme definido na fórmula (VI); com 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI) e um composto de (tio)uréia de fórmula (VIII),



em que R^5 , R^6 e Z são conforme definidos na fórmula (IV); para obter a triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV).

[114] Em uma concretização preferida a etapa iv) é realizada na presença de uma base.

[115] Os compostos nitro de fórmula (II) podem ser obtidos pela reação de haloacetamidas de fórmula (IX) com fenóis de fórmula (X-1) na presença de uma base:



em que

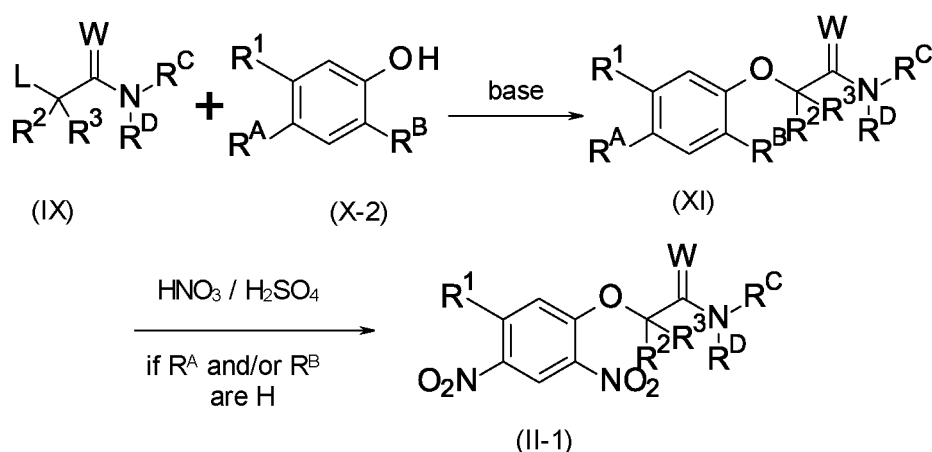
L é halogênio; e

R^1 , R^2 , R^3 , R^A , R^B , R^C , R^D e W são conforme definidos na fórmula (II) acima.

[116] O fenol de fórmula (X-1) que é convertido no composto nitro de fórmula (II) também pode ser usado na forma de um sal, por exemplo na forma de seu sal de metal alcalino, ou sal de metal alcalino, preferencialmente na forma de seu sal de sódio, de potássio, magnésio ou cálcio. Se um sal do fenol de fórmula (X-1) for usado, a adição de uma base não será necessária.

[117] Em uma concretização preferida da invenção, os compostos nitro de fórmula (II) são compostos dinitro de fórmula (II-1), que correspondem a compostos nitro de fórmula (II) em que R^A é NO_2 .

[118] Os compostos dinitro de fórmula (II-1) podem ser preparados pela reação de haloacetamidas de fórmula (IX) com fenóis de fórmula (X-2) na presença de uma base para produzir ariloxiacetamidas de fórmula (XI) e, se R^A na fórmula (XI) for H, em seguida o tratamento das ariloxiacetamidas de fórmula (XI) com $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$:



em que

R^A é H ou NO_2 ;

L é halogênio; e

R^1 , R^2 , R^3 , R^B , R^C , R^D e W são conforme definidos na fórmula (II)

acima.

[119] O fenol de fórmula (X-2) que é convertido na ariloxiacetamida de fórmula (XI) também pode ser usado na forma de um sal, por exemplo na forma de seu sal de metal alcali ou sal de metal alcalino, preferencialmente na forma de seu sal de sódio, de potássio, de magnésio ou de cálcio. Se um sal do fenol de fórmula (X-2) for usado, a adição de uma base não será necessária.

[120] Correspondentemente, em uma outra concretização preferida do processo da invenção compostos dinitro de fórmula (II-1) são preparados por

a) reação de haloacetamidas de fórmula (IX) com um fenol de fórmula (X-2) na presença de uma base para obter ariloxiacetamidas de fórmula (XI); e,

b) se R^A e/ou R^B na fórmula (XI) são H, reação das ariloxiacetamidas de fórmula (XI) com HNO_3/H_2SO_4 .

[121] Com relação às variáveis dentro dos compostos das fórmulas (I-1), (II-1), (III-1), (IV), (V-1), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X-1), (X-2) ou (XI), as concretizações particularmente preferidas dos compostos das fórmulas (I-1), (II-1), (III-1), (IV), (V-1), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X-1), (X-2) ou (XI) correspondem, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, àquelas das variáveis de R^1 , R^2 , R^3 , R^C , R^D e W das fórmulas (I), (II) ou (III), ou apresentam, seja independentemente entre si ou em combinação entre si, os seguintes significados:

L é preferencialmente Cl, Br ou I, particularmente preferido Cl ou Br, especialmente preferido Br;

R^4 é preferencialmente C_3 - C_6 -alquinil ou C_3 - C_6 -haloalquinila, mais preferencialmente C_3 -alquinila ou C_3 -haloalquinila, particularmente preferido $CH_2C\equiv CH$, $CH_2C\equiv CCl$ ou $CH_2C\equiv CBr$;

é também preferencialmente C_3 - C_6 -alquinila ou C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_6 -alquila, particularmente preferido propargila ou ciclopropilmetila;

é também preferencialmente C_3 - C_6 -alquinila, mais preferencialmente C_3 -alquinila; particularmente preferido $CH_2C\equiv CH$;

é também preferencialmente C_3 - C_6 -haloalquinila, mais preferencialmente C_3 -haloalquinila, particularmente preferido $CH_2C\equiv CCl$ ou $CH_2C\equiv CBr$;

R^5 é preferencialmente NH_2 , C_1 - C_6 -alquila ou C_3 - C_6 -alquinila;

também preferencialmente H ou C₁-C₆-alquila; mais preferencialmente C₁-C₆-alquila; o mais preferencialmente C₁-C₄-alquila; particularmente preferido CH₃;

R⁶ é preferencialmente C₁-C₆-alquila; mais preferencialmente C₁-C₄-alquila; o mais preferencialmente CH₃;

Z é preferencialmente O, é também preferencialmente S;

R[#] é preferencialmente C₃-C₆-alquinil ou C₃-C₆-haloalquinila, mais preferencialmente C₃-alquinil ou C₃-haloalquinila, particularmente preferido CH₂C≡CH, CH₂C≡CCl ou CH₂C≡CBr; é também preferencialmente C₃-C₆-alquinila ou C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquila, particularmente preferido propargila ou ciclopropilmetila; é também preferencialmente C₃-C₆-alquinila, mais preferencialmente C₃-alquinila; particularmente preferido CH₂C≡CH; é também preferencialmente C₃-C₆-haloalquinila, mais preferencialmente C₃-haloalquinila, particularmente preferido CH₂C≡CCl ou CH₂C≡CBr;

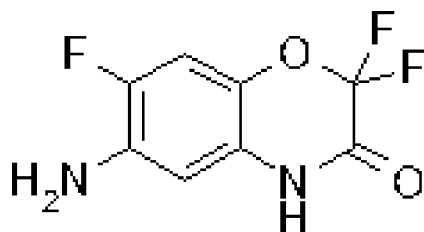
[122] L[#] é preferencialmente halogênio ou OS(O₂)R⁷, em que R⁷ é C₁-C₆-alquila, fenila ou fenil-C₁-C₆-alquila, em que cada anel fenila independentemente entre si é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes C₁-C₆-alquila; particularmente preferido halogênio ou OS(O₂)R⁷, em que R⁷ é C₁-C₆-alquila ou fenila, em que o anel fenila é não substituído ou substituído por 1 a 3 substituintes C₁-C₆-alquila substituintes; especialmente preferido Cl, Br, OS(O)₂CH₃ ou OS(O)₂(C₆H₄)CH₃.

[123] A invenção é ilustrada pelos seguintes exemplos sem ser limitada a eles ou por eles.

1. PREPARAÇÃO DE BENZOXAZINONAS DE FÓRMULA (I)

EXEMPLO 1.1

[124] Síntese de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona de 2,2-difluoro-2(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)]-N,N-dimetil-acetamida



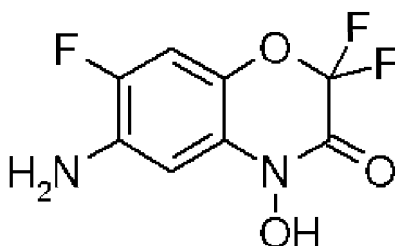
[125] A uma solução de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluorofenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (60.0 g, 186 mmol) em tolueno (432 g) foi adicionado Pd sobre carvão (5% Pd, 50% teor de água, 1.1 mmol). Em seguida MeOH (492 g) foi adicionado e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (sobre pressão 0.1 bar) a 45°C por 2 hs. Após finalização da reação a pressão foi liberada, HCl concentrado (36.5%, 22 g, 220 mmol) adicionado e a mistura de reação aquecida para refluxar por mais 1 h. O catalisador foi removido por filtração, o pH ajustado com NaOH para 9 e o MeOH removido por destilação sob pressão reduzida. Após adição de água (200 g) e agitação por 1 h o precipitado foi removido por destilação, lavado duas vezes com água (100 g) e secado a 50°C sob pressão reduzida. O produto foi obtido com um sólido ceroso (38.9 g, 90% puro por NMR, 160 mmol, 86% rendimento).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) = 11.9 (bs, 1 H); 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 5.28 (bs, 2 H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ (ppm) = 153.7 (t, J = 38 Hz); 146.1 (d, J = 235 Hz); 133.9 (d, J = 15 Hz); 127.3 (d, J = 11 Hz); 120.9 (d, J = 3 Hz); 113.1 (t, J = 260 Hz); 104.9 (d, J = 24 Hz); 102.4 (d, J = 5 Hz).

EXEMPLO 1.2

[126] Síntese de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-hidroxi-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluorofenoxi)]-*N,N*-dimetil-acetamida



[127] A uma solução de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (22.6 g, 70 mmol) em tolueno (57 g) foi adicionado Pd sobre carvão (5% Pd, 50% teor de água, 1.3 mmol). Em seguida MeOH (79 g) e ácido sulfúrico (20.5g) foram adicionados e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (sobre pressão 0.1 bar) a 25°C por 3 hs. Após finalização da reação a pressão foi liberada e o catalisador foi removido por filtração. O filtrado foi evaporado até a secura. O resíduo foi dissolvido em água (300g), o pH ajustado com NaOH to 6.2 a 10°C e três vezes extraído com acetato de etila. Após secagem sobre MgSO₄ o acetato de etila foi removido por destilação sob pressão reduzida. O produto foi obtido como um sólido ceroso (15.3 g, 50% puro por NMR, 33 mmol, 49% rendimento). O produto pode ser purificado por cromatografia de coluna.

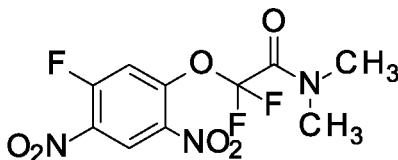
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) = 11.75 (bs, 1 H); 7.20 (d, 1 H); 6.85 (d, 1 H); 6.10 (s, 2 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) = 149.6 (s); 146.0 (s); 134.1 (s); 124.9 (s); 123.2 (s); 114.5 (s); 104.8 (d); 100.2 (d).

2. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS NITRO DE FÓRMULA (II)

EXEMPLO 2.1

[128] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida



Alternativa 1:

[129] A uma mistura de H₂SO₄ (98%, 34.5 g, 345 mmol) e HNO₃ (100%, 11.0 g, 175 mmol) sob temperatura ambiente foi adicionado 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (8.7 g, 37 mmol). A temperatura subiu 40°C e foi mantida naquela temperatura por mais 3 hs. A mistura foi depois

derramada sobre 100 g de água gelada. O precipitado foi incorporado em 50 g de tolueno e a fase aquosa foi extraída com 25 g de tolueno. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO_3 saturada e água. O produto bruto (11.5 g, 82% de pureza pela quant. HPLC, 29 mmol, 78% rendimento) foi obtido após remoção de todos os voláteis como um sólido amarelado. Material analiticamente puro o material bruto pode ser obtido após recristalização de ciclohexano/EtOAc (80:20).

Alternativa 2:

[130] Uma solução de 61.5 g HNO_3 (100%, 0.976 mol) e 433.7 g H_2SO_4 (96%, 4.245 mol) foi preparada a 0 - 20°C pela adição de HNO_3 ao ácido sulfúrico (quantidade de ácido misturado: 495.2 g). 100 g de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (99%, 0,425 mol) foram colocados no recipiente de reação sob 0°C. 236.9 g do ácido misturado (porção 1) foram adicionados a uma taxa para manter a temperatura entre 0 e 10°C.

[131] 258.3 do ácido misturado (portion 2) foram dosados a 40°C. Após adição completa a mistura foi mantida a 40°C por mais 9 horas. Depois, ela foi resfriada a 25°C e derramada em uma mistura de 1000 g de água gelada e 500 ml de tolueno. O reator foi lavado com 100 g de água e 50 g de tolueno. As fases foram separadas a 20°C. A camada aquosa foi extraída com 240 g de tolueno e depois desprezada. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas 4 vezes com 400 g de água respectivamente (valor de pH final da fase orgânica: 3). A água na fase orgânica remanescente foi removida por destilação de tolueno/água sob pressão reduzida. O produto foi obtido como uma solução em tolueno: 541.3 g (concentração de composto nitro pela quant. HPLC: 22.3%; rendimento: 88.1%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.52 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 3.26 (s, 3 H); 3.11 (s, 3 H).

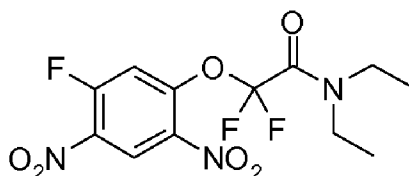
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 157.1 (d, J = 276 Hz); 156.7

(d, $J = 34$ Hz); 147.6 (td, $J = 3$ Hz, $J = 11$ Hz); 136.9; 132.9 (d, $J = 9$ Hz); 124.2; 115.3 (t, $J = 281$ Hz); 111.7 (td, $J = 3$ Hz, $J = 26$ Hz); 36.8; 36.7.

Ponto de fusão: 66°C

EXEMPLO 2.2

[132] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida



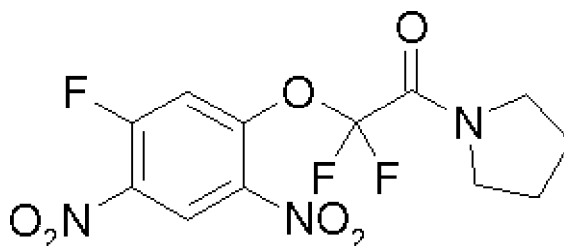
[133] A uma mistura de H_2SO_4 (98%, 261 g, 2.61 mol) e HNO_3 (100%, 107 g, 1.7 mol) a 0°C foi adicionado 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida (34 g, 130 mmol) sob resfriamento. A mistura foi em seguida foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por mais 3 hs. Depois, a mistura foi derramada em 750 g de água gelada. TBME (250 mL) foi adicionado e a fase aquosa foi extraída com TBME (200 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (300 mL), solução de NaHCO_3 saturada e salmoura. Secagem sobre Na_2SO_4 e evaporação de todos os voláteis produziram o produto como um sólido amarelo.

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, $J = 7.5$ Hz); 7.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H); 3.57 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H); 3.45 (q, $J = 7.0$ Hz, 2 H); 1.27 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H); 1.18 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 157.6 (d, $J = 268$ Hz); 156.6 (t, $J = 34$ Hz); 148.2 (d, $J = 11$ Hz); 137.3; 133.3 (d, $J = 8$ Hz); 124.7; 115.8 (t, $J = 281$ Hz); 112.3 (d, $J = 26$ Hz); 42.3; 42.0; 14.1; 12.2.

EXEMPLO 2.3

[134] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidina-1-il-etanona



[135] A uma mistura de H_2SO_4 (98%, 22.0 g, 220 mmol) e HNO_3 (100%, 8.5 g, 135 mmol) a 0°C foi adicionado 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidina-1-il-etanona (3.3 g, 12.7 mmol). A temperatura subiu para 10°C e foi mantida naquela temperatura por mais 16 hs. A mistura foi depois derramada sobre 150 g de água gelada e 80 mL de TBME. A fase aquosa foi extraída com 50 mL de TBME. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO_3 saturada e água. O produto bruto (3.6 g, >98% de pureza pela HPLC, 10.3 mmol, 81% rendimento) foi obtido após remoção de todos os voláteis como um sólido amarelo.

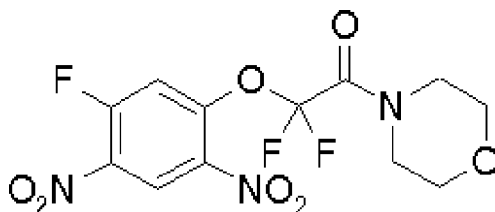
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.81 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.54 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 3.72-3.78 (m, 4 H); 3.54-3.59 (m, 4 H); 2.02-2.09 (m, 4 H); 1.92-1.98 (m, 4 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 157.6 (d, J = 274 Hz); 155.7 (t, J = 34 Hz); 148.2 (d, J = 11 Hz); 137.4; 133.3 (d, J = 8 Hz); 124.7; 115.6 (t, J = 280 Hz); 112.5 (d, J = 32 Hz); 47.9; 47.0; 26.4; 23.5.

[136] Ponto de fusão: 78°C

Exemplo 2.4

[137] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona



[138] A uma mistura de H_2SO_4 (96%, 68.8 g, 701 mmol) e HNO_3 (100%, 13.3 g, 210 mmol) a 0°C foi adicionado 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona (18.3 g, 90% puro, 60 mmol). A temperatura foi eventualmente aumentada para 40°C e mantida sob temperatura ambiente por 60 min. A mistura foi depois derramada sobre 160 g de água gelada e 80 g de clorobenzeno. A fase aquosa foi extraída com clorobenzeno ($2 \times 40 \text{ mL}$). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução de NaHCO_3 saturada e água. O produto bruto (12.3 g, >90% de pureza pela HPLC) foi obtido após remoção de todos os voláteis como um sólido vermelho. Recristalização de *n*-BuOH (150 mL) forneceu o produto como um sólido amarelo.

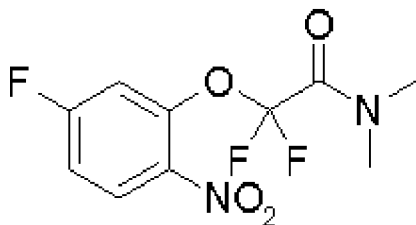
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1 H); 7.52 (d, $J = 10.5 \text{ Hz}$, 1 H); 3.68-3.78 (m, 8 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 157.5 (d, $J = 274 \text{ Hz}$); 155.8 (t, $J = 34 \text{ Hz}$); 147.6 (d, $J = 11 \text{ Hz}$); 137.2; 135.3; 124.7; 115.4 (t, $J = 281 \text{ Hz}$); 112.1 (d, $J = 26 \text{ Hz}$); 66.5; 66.4; 46.6; 43.8.

[139] Ponto de fusão: 96°C

EXEMPLO 2.5

[140] Síntese de 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida



[141] Ácido nítrico (100%, 200 mL, 4.8 mol) foi resfriado para -5°C . 2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (19.0 g, 81.5 mmol) foi adicionado a taxa para manter uma temperatura abaixo de -2°C . Após completa adição agitação foi continuada por 30 min. A mistura de reação foi em seguida derramada em 450 mg de água gelada. A fase aquosa foi extraída com TBME

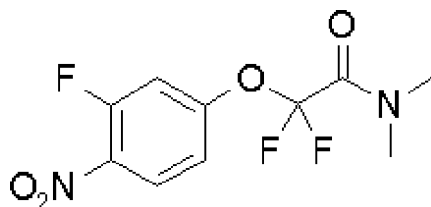
(3 × 100 mL); As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL) e secadas sobre MgSO₄. Evaporação do solvente forneceu o produto bruto que foi purificado por HPLC preparatória. O produto (5.4 g, 72% por HPLC, 5% rendimento) foi obtido como um sólido amarelo. Cromatografia repetida forneceu material mais puro.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 8.04 (dd, J = 5.5 Hz, J = 9.0 Hz, 1 H); 7.26-7.29 (m, 1 H); 7.13 (dd, J = 2.5 Hz, J = 7.5 Hz, 1 H); 3.25 (s, 3 H); 3.09 (s, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) = 164.5 (d, J = 258 Hz); 157.9 (t, J = 34 Hz); 143.9 (d, J = 11 Hz); 138.9; 127.9 (d, J = 11 Hz); 115.5 (t, J = 278 Hz); 113.6 (d, J = 10 Hz); 110.9 (d, J = 28 Hz); 37.2; 37.1.

EXEMPLO 2.6

[142] Síntese de 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-4-nitro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



[143] Ácido nítrico (100%, 200 mL, 4.8 mol) foi resfriado para -5°C. 2,2-Difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (19.0 g, 81.5 mmol) foi adicionado a taxa para manter uma temperatura abaixo de -2°C. Após completa adição agitação foi continuada por 30 min. A mistura de reação foi em seguida derramada em 450 mg de água gelada. A fase aquosa foi extraída com TBME (3 × 100 mL); As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (100 mL) e salmoura (100 mL) e secadas sobre MgSO₄. Evaporação do solvente forneceu o produto bruto que foi purificado por HPLC preparatória. O produto (6.5 g, >98% by HPLC, 28% rendimento) foi obtido como um sólido amarelo.

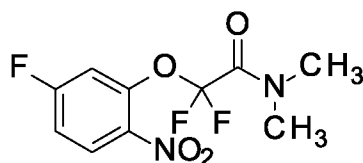
¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) = 8.31 (t, J = 9.0 Hz, 1 H);

7.68 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 12.0$ Hz, 1 H); 7.38-7.41 (m, 1 H); 3.21 (s, 3 H), 3.00 (m, 3 H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ (ppm) = 157.1 (t, $J = 34$ Hz); 155.4 (d, $J = 262$ Hz); 153.6 (d, $J = 11$ Hz); 134.7 (d, $J = 7$ Hz); 128.2 (d, $J = 2$ Hz); 116.8 (d, $J = 4$ Hz); 115.3 (t, $J = 274$ Hz); 111.0 (d, $J = 25$ Hz); 36.8; 36.4.

EXEMPLO 2.7

[144] Síntese de 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida



[145] Uma mistura de 2-nitro-5-fluoro-fenol (3.0 g, 19.1 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-*N,N*-dimetil-acetamida (3.9 g, 19.1 mmol) e Na_2CO_3 (2.1 g, 19.8 mmol) em 30 mL of DMAC foi aquecida a 100°C durante a noite. A mistura foi depois derramada sobre 50 mL de H_2O e extraída com TBME (2×50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 10% NaOH (50 mL) e secadas sobre Na_2SO_4 . O produto bruto foi obtido após evaporação de todos os voláteis. Purificação por cromatografia sobre sílica forneceu o produto (1.8 g, 6.4 mmol, 38% rendimento) como um óleo amarelo que solidificou após repouso.

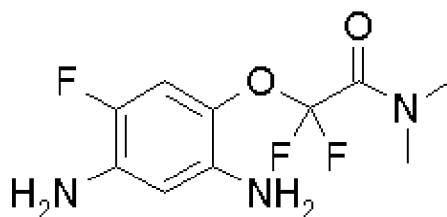
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.04 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1 H); 7.26-7.29 (m, 1 H); 7.13 (dd, $J = 2.5$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1 H); 3.25 (s, 3 H); 3.09 (s, 3 H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 164.5 (d, $J = 258$ Hz); 157.9 (t, $J = 34$ Hz); 143.9 (d, $J = 11$ Hz); 138.9; 127.9 (d, $J = 11$ Hz); 115.5 (t, $J = 278$ Hz); 113.6 (d, $J = 10$ Hz); 110.9 (d, $J = 28$ Hz); 37.2; 37.1.

3. PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS AMINO DE FÓRMULA (III)

EXEMPLO 3.1

[146] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida



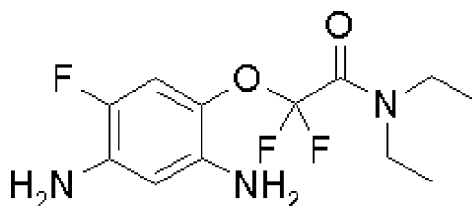
[147] A uma solução de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (22.0 g, 68.1 mmol) em tolueno (200 g) obtida de acordo com exemplo 2.1 alternativo 2 Pd/C (10% Pd, catalisador seco, 0.7 g, 0.7 mmol) foi adicionado. Em seguida, MeOH (80 g) foi adicionado e a mistura foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de 0.1 bar) a 45°C por 90 min. Após finalização da reação a pressão foi liberada, O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado até a secura. O produto (17.3 g, 84% puro por NMR, 55.2 mmol, 81% rendimento) foi obtido como sólido branco desbotado. Se desejado, a pureza pode ser aumentada por cromatografia (misturas SiO₂, ciclohexano/EtOAc).

¹H NMR (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) = 6.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H); 6.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H); 4.95 (bs, 2 H); 4.60 (bs, 2 H); 3.19 (s, 3 H); 2.96 (bs, 3 H).

¹³C NMR (DMSO-d₆, 125 MHz): δ (ppm) = 158.3 (t, *J* = 35 Hz); 141.7 (d, *J* = 278 Hz); 137.6; 134.9 (d, *J* = 14 Hz); 123.9 (d, *J* = 9 Hz); 115.8 (t, *J* = 272 Hz); 109.2 (d, *J* = 22 Hz); 102.0 (d, *J* = 4 Hz); 36.9; 36.2.

EXEMPLO 3.2

[148] Síntese de 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida



[149] Uma solução de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida (13.5 g, 38.4 mmol) obtida de acordo com Exemplo 2.1

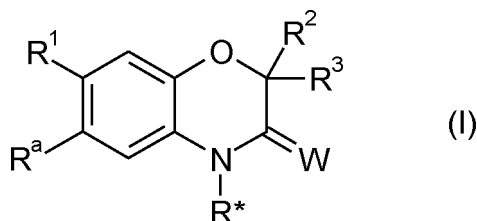
alternativo 2, e Pd/C (10% Pd, catalisador seco, 2.0 g, 1.9 mmol) em MeOH (395) foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (pressão de 0.1 bar) a 50°C por 2 hs. Após finalização da reação a pressão foi liberada, O catalisador foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado até a secura. O produto foi purificado por cromatografia de coluna (misturas SiO₂, ciclohexano/EtOAc). O produto foi obtido como sólido branco desbotado (11.0 g, 88% puro por NMR, 33.2 mmol, 86% rendimento).

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ (ppm) = 6.85 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 6.19 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 3.71 (bs, 4 H); 3.58 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ (ppm) = 158.8 (t, J = 35 Hz); 143.7 (d, J = 231 Hz); 136.5; 133.5 (d, J = 14 Hz); 126.9 (d, J = 9 Hz); 116.1 (t, J = 273 Hz); 110.3 (d, J = 23 Hz); 103.8 (d, J = 3 Hz); 42.4; 41.6; 14.1; 12.6.

REIVINDICAÇÕES

1. PROCESSO DE FABRICAÇÃO DE UMA BENZOXAZINONA DE FÓRMULA (I),



em que:

R¹ é H ou halogênio;

R² é halogênio;

R³ é H ou halogênio;

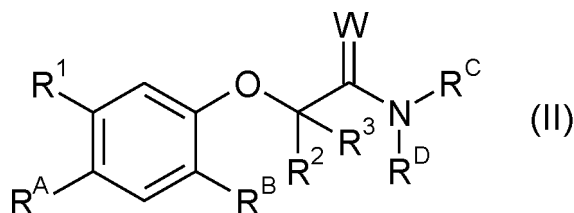
R⁴ é H, halogênio ou NH₂;

R⁵ é H ou OH; e

W é O ou S;

caracterizado por compreender:

etapa (i): reação de um composto nitro de fórmula (II),



em que:

R¹, R², R³, W são conforme definidos na fórmula (I);

R⁴ é H, halogênio, NH₂ ou NO₂;

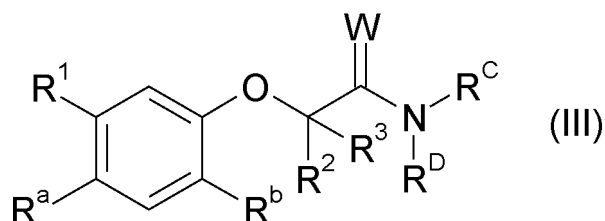
R⁵ é NO₂; e

R⁶, R⁷ são, independentemente entre si, C₁-C₆-alquila, C₂-C₆-alquenila, C₂-C₆-alquinila, C₁-C₆-haloalquila, C₁-C₆-cianoalquila, C₁-C₆-nitroalquila, C₁-C₆-hidroxialquila, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquila, amino-C₁-C₆-alquila, (C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila, di(C₁-C₆-alquil)amino-C₁-C₆-alquila, C₃-C₆-cicloalquila, fenila ou benzila, em que o anel fenila e o anel benzila são

independentemente entre si não substituídos ou substituídos por 1 a 5 substituintes, selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, NO₂, C₁-C₆-alquila ou C₁-C₆-alcoxi,

ou R^C e R^D juntos com o átomo N ao qual eles são ligados, representam um anel de 3 a 6 membros aromáticos ou saturados, contendo opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionais do grupo O, S e N, em que o anel é opcionalmente substituído por 1 a 3 substituintes C₁-C₆-alquila;

com um agente redutor para obter um composto amino de fórmula (III),



em que:

R¹, R², R³, R^a, W, R^C e R^D são conforme definidos nas fórmulas (I)

ou (II); e

R^b é NH₂ ou NHOH;

seguida pela etapa (ii): reação do composto amino de fórmula (III) com um ácido.

2. PROCESSO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por R¹ e R³ serem halogênio.

3. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por:

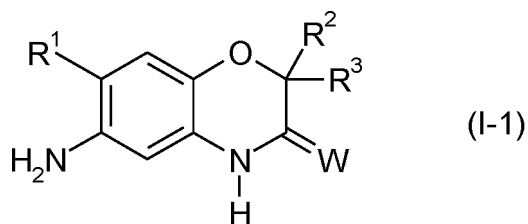
R^A ser NO₂;

R^a ser NH₂;

R^b ser NH₂; e

R^{*} ser H;

para a fabricação de uma NH-benzoxazinona de fórmula (I-1),



em que:

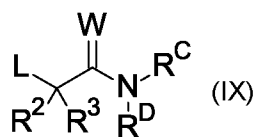
R¹ é H ou halogênio;

R² é halogênio;

R³ é H ou halogênio; e

W é O ou S.

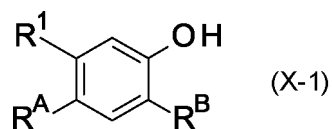
4. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelos compostos nitro de fórmula (II) serem preparados pela reação de haloacetamidas de fórmula (IX)



em que:

L é halogênio; e

R², R³, R^C, R^D e W são conforme definidos na reivindicação 1, com fenóis de fórmula (X-1)



em que:

R¹, R^A e R^B são conforme definidos na reivindicação 1, na presença de uma base.

5. PROCESSO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pela etapa (i) ser realizada a um pH abaixo de 7.