

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 506**

51 Int. Cl.:

C07C 275/60 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013** **E 13745620 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.05.2016** **EP 2885272**

54 Título: **Carbamatos**

30 Prioridad:

17.08.2012 US 201261684159 P

17.08.2012 EP 12180823

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

14.10.2016

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)
Carl-Bosch-Strasse 38
67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

DOCHNAHL, MAXIMILIAN;
GÖTZ, ROLAND;
GEBHARDT, JOACHIM;
VOGELBACHER, UWE JOSEF;
FRASSETTO, TIMO;
RACK, MICHAEL;
MAYWALD, VOLKER y
WOLF, BERND

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 586 506 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

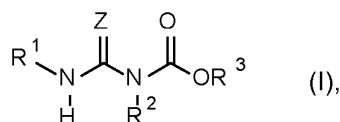
Carbamatos

La invención se refiere a carbamatos de fórmula (I), a un procedimiento para fabricar los mismos y a su uso para fabricar benzoxazinonas.

5 Hay una necesidad continua de compuestos de protección de plantas, por ejemplo herbicidas, puesto que las malas hierbas producen tremendas pérdidas económicas globales reduciendo los rendimientos de los cultivos y disminuyendo la calidad de los cultivos. Por consiguiente, también hay una necesidad de procedimientos de fabricación eficaces y mejorados que permitan la preparación de tales compuestos de protección de plantas, por ejemplo herbicidas.

10 Sorprendentemente, se ha encontrado que los carbamatos de fórmula (I) son posibles productos intermedios para la preparación de principios activos, por ejemplo para la preparación de los principios activos herbicidas tal como se describe en el documento WO 10/145992.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a carbamatos de fórmula (I),



15 en la que

R^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^2 es metilo;

20 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que los anillos de arilo o heteroarilo están no sustituidos, parcial o completamente halogenados, o sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, alcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcoxilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, formilo, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

y

Z es S.

25 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de carbamatos de fórmula (I) haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (II) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) en presencia de una base.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de carbamatos de fórmula (I) en la fabricación de benzoxazinonas de fórmula (VII).

30 Los restos orgánicos mencionados en la definición de los compuestos y los sustituyentes según la invención, especialmente de las variables R^1 a R^3 son, como el término halógeno, términos colectivos para enumeraciones individuales de los miembros individuales del grupo. El término halógeno indica en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo. Todas las cadenas hidrocarbonadas, es decir todos los alquilo, pueden ser de cadena lineal o ramificados, indicando el prefijo $\text{C}_n\text{-C}_m$ en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

35 Ejemplos de tales significados son:

- alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$: por ejemplo CH_3 , C_2H_5 , n-propilo, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, n-butilo, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

40 - alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y también los restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ de cicloalquil $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-

trimetil-propilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo, preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo o n-hexilo;

- haloalquilo C₁-C₄: un radical alquilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente que está parcial o completamente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, bromometilo, yodometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromo-etilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, un radical haloalquilo C₁-C₃ tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 1-(clorometil)-2-cloroetilo, 1-(bromometil)-2-bromoetilo, 4-fluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, nonafluorobutilo, 1,1,2,2-tetrafluoro-etilo y 1-trifluorometil-1,2,2,2-tetrafluoroetilo;

- haloalquilo C₁-C₆: haloalquilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-yodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, 6-yodohexilo y dodecafluorohexilo;

- cicloalquilo C₃-C₆ y también los restos cicloalquilo de cicloalquil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆: hidrocarburos saturados monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- alqueno C₃-C₆: por ejemplo 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metilenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo;

- alqueno C₂-C₆: un radical alqueno C₃-C₆ tal como se mencionó anteriormente, y también etenilo;

- haloalqueno C₃-C₆: un radical alqueno C₃-C₆ tal como se mencionó anteriormente que está parcial o completamente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo 2-cloroprop-2-en-1-ilo, 3-cloroprop-2-en-1-ilo, 2,3-dicloroprop-2-en-1-ilo, 3,3-dicloroprop-2-en-1-ilo, 2,3,3-tricloro-2-en-1-ilo, 2,3-diclorobut-2-en-1-ilo, 2-bromoprop-2-en-1-ilo, 3-bromoprop-2-en-1-ilo, 2,3-dibromoprop-2-en-1-ilo, 3,3-dibromoprop-2-en-1-ilo, 2,3,3-tribromo-2-en-1-ilo o 2,3-dibromobut-2-en-1-ilo;

- alquino C₃-C₆: por ejemplo 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-1-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo y 1-etil-1-metil-2-propinilo;

- alquino C₂-C₆: alquino C₃-C₆ tal como se mencionó anteriormente y también etinilo;

- haloalquino C₃-C₆: alquino C₃-C₆ tal como se mencionó anteriormente que está parcial o completamente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo 1,1-difluoroprop-2-in-1-ilo, 3-cloroprop-2-in-1-ilo, 3-bromoprop-2-in-1-ilo, 3-yodoprop-2-in-1-ilo, 4-fluorobut-2-in-1-ilo, 4-clorobut-2-in-1-ilo, 1,1-difluorobut-2-in-1-ilo, 4-yodobut-3-in-1-ilo, 5-fluoropent-3-in-1-ilo, 5-yodopent-4-in-1-ilo, 6-fluorohex-4-in-1-ilo o 6-yodohex-5-in-1-ilo;

- alcoxilo C₁-C₄: por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, 1-metiletoxilo, butoxilo, 1-metil-propoxilo, 2-metilpropoxilo y 1,1-dimetiletoxilo;

- alcoxilo C₁-C₆ y también los restos alcoxilo C₁-C₆ de alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆: alcoxilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, pentoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metoxilbutoxilo, 1,1-dimetilpropoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, 2,2-dimetilpropoxilo, 1-etilpropoxilo, hexoxilo, 1-metilpentoxilo, 2-metilpentoxilo, 3-metilpentoxilo, 4-metilpentoxilo, 1,1-dimetilbutoxilo, 1,2-dimetilbutoxilo, 1,3-

dimetilbutoxilo, 2,2-dimetilbutoxilo, 2,3-dimetilbutoxilo, 3,3-dimetilbutoxilo, 1-etilbutoxilo, 2-etilbutoxilo, 1,1,2-trimetilpropoxilo, 1,2,2-trimetilpropoxilo, 1-etil-1-metilpropoxilo y 1-etil-2-metilpropoxilo;

5 - haloalcoxilo C₁-C₄: un radical alcoxilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente que está parcial o completamente sustituido con flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, fluorometoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, clorodifluorometoxilo, bromodifluorometoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 2-bromometoxilo, 2-yodoetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 2-cloro-2-fluoroetoxilo, 2-cloro-2,2-difluoroetoxilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxilo, 2,2,2-tricloro-2-fluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, 2-fluoropropoxilo, 3-fluoropropoxilo, 2-cloropropoxilo, 3-cloropropoxilo, 2-bromopropoxilo, 3-bromopropoxilo, 2,2-difluoropropoxilo, 2,3-difluoropropoxilo, 2,3-dicloropropoxilo, 3,3,3-trifluoropropoxilo, 3,3,3-tricloropropoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, heptafluoropropoxilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxilo, 1-(clorometil)-2-cloroetoxilo, 1-(bromometil)-2-bromo-etoxilo, 4-fluorobutoxilo, 4-clorobutoxilo, 4-bromobutoxilo y nonafluorobutoxilo;

- haloalcoxilo C₁-C₆: haloalcoxilo C₁-C₄ tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, 5-fluoropentoxilo, 5-cloropentoxilo, 5-bromopentoxilo, 5-yodopentoxilo, undecafluoropentoxilo, 6-fluoro-hexoxilo, 6-clorohexoxilo, 6-bromohexoxilo, 6-yodohexoxilo y dodecafluorohexoxilo;

15 - arilo y también los restos arilo de arilalquilo C₁-C₆: un carbociclo aromático de mono- a trinuclear que tiene de 6 a 14 miembros de anillo, tal como por ejemplo fenilo, naftilo, antracenilo y fenantrenilo;

- heteroarilo de 5 ó 6 miembros: un heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros que, además de átomos de carbono comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno uno de oxígeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre como miembros de anillo, por ejemplo anillos aromáticos de 5 miembros tales como furilo (por ejemplo 2-furilo, 3-furilo, tienilo (por ejemplo 2-tienilo, 3-tienilo), pirrolilo (por ejemplo pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazolilo (por ejemplo pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazolilo (por ejemplo isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazolilo (por ejemplo isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo), imidazolilo (por ejemplo imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo), oxazolilo (por ejemplo oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo), oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo), tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo), triazolilo (por ejemplo 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo; y por ejemplo anillos aromáticos de 6 miembros tales como piridilo (por ejemplo piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo), pirazinilo (por ejemplo piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo), pirazin-2-ilo, triazinilo (por ejemplo 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo).

Las realizaciones preferidas de la invención mencionadas a continuación en el presente documento han de entenderse como preferidas o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí.

Según una realización preferida de la invención también se da preferencia a aquellos carbamatos de fórmula (I), en la que las variables, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

R¹ es preferiblemente alquilo C₁-C₆; más preferiblemente alquilo C₁-C₄; lo más preferiblemente CH₃;

R² es CH₃;

40 R³ es preferiblemente alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C₁-C₆, en el que el anillo de heteroarilo o arilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃; lo más preferido está no sustituido; también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro; también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

50 de manera particularmente preferida alquilo C₁-C₆ o arilo, en el que el anillo de arilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃; lo más preferido está no sustituido; también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro; también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

5

10

15

20

25

35

40

45

50

también de manera particularmente preferida alquilo C₁-C₆ o bencilo, en el que el anillo de bencilo está no sustituido,

parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃; de manera más preferida está no sustituido; también de manera más preferida está sustituido con un átomo de cloro, también de manera más preferida está sustituido con un grupo CH₃;

de manera especialmente preferida fenilo, en el que el anillo de fenilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃; de manera más preferida está no sustituido; también de manera más preferida está sustituido con un átomo de cloro, también de manera más preferida está sustituido con un grupo CH₃;

Z es S.

También se da preferencia particular a carbamatos de fórmulas (I.5) a (I.8) de la tabla A enumerada a continuación, en la que las variables R¹, R², R³ y Z juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla A (carbamatos de fórmulas I.1 a I.8); y en donde las definiciones de las variables R¹, R², R³ y Z son de particular importancia para los compuestos según la invención no sólo en combinación entre sí sino en cada caso también por sí solo:

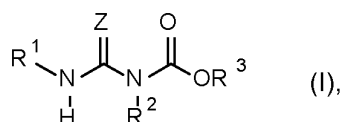
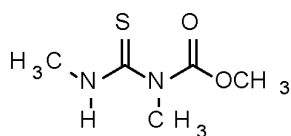


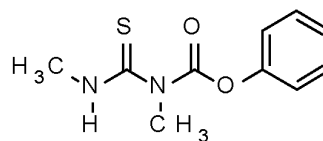
Tabla A

N.º	R ¹	R ²	R ³	Z
I.1.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O
I.2.	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	O
I.3.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	O
I.4.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	O
I.5.	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S
I.6.	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	S
I.7.	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	S
I.8.	CH ₃	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	S

Se da preferencia más particular a los carbamatos de fórmulas (I.5) y (I.7) tal como se definió anteriormente:



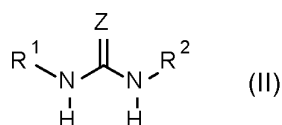
(I.5)



(I.7)

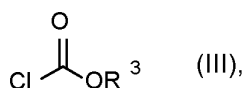
Se da preferencia muy particular al carbamato de fórmula (I.5) tal como se definió anteriormente. También se da preferencia muy particular al carbamato de fórmula (I.7) tal como se definió anteriormente.

Los carbamatos de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (II),



en la que R¹, R² y Z se definen como en la fórmula (I);

con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III)



en la que R^3 se define como en la fórmula (I);

en presencia de una base.

- 5 La reacción de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) con el éster de ácido clorofórmico de fórmula (III), en presencia una base se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de desde -10 hasta 130°C, preferiblemente en el intervalo de desde 15 hasta 110°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 80°C.

En una realización del procedimiento según la invención, los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) se usan en exceso con respecto a los compuestos de (tio)urea de fórmula (II).

- 10 En otra realización del procedimiento según la invención, los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) y el compuesto de (tio)urea de fórmula (II) se usan en cantidades equimolares.

- En otra realización del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) se usan en exceso con respecto a los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III). Preferiblemente, la razón molar de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) con respecto al compuesto de (tio)urea de fórmula (II) está en el intervalo de desde 0,9:1 hasta 1,5:1, preferiblemente desde 1,05:1 hasta 1,15:1, de manera especialmente preferida 1,1:1, de manera más preferida 1,05:1.
- 15

La reacción de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) con el éster de ácido clorofórmico de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base.

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno.

- 20 Ejemplos de bases que contienen metal adecuadas son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros hidróxidos de metal, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de aluminio; óxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros óxidos de metal, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de potasio, óxido de magnesio, óxido de calcio y óxido de magnesio, óxido de hierro, óxido de plata; hidruros de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metal alcalino tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio; acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio y acetato de calcio; carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; fosfatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como fosfato de potasio, fosfato de calcio; compuestos orgánicos de metal, preferiblemente alquilos de metal alcalino tales como metil-litio, butil-litio y fenil-litio, haluros de alquilmagnesio tales como cloruro de metilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio, así como alcóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio y dimetoximagnesio; y además bases orgánicas, tales como aminas terciarias tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas tales como colidina, lutidina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina y también aminas bicíclicas.
- 25
- 30
- 35

- Ejemplos de bases que contienen nitrógeno adecuadas son alquilaminas $\text{C}_1\text{-C}_6$, preferiblemente trialquilaminas, por ejemplo trietilamina, trimetilamina, N-etildiisopropilamina; piridina, lutidina, colidina, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), imidazol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).
- 40

Bases preferidas son carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino y alquilaminas $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Bases especialmente preferidas son carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo e hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino

- 45 El término base tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más, preferiblemente dos de los compuestos anteriores. Se da preferencia particular al uso de una base.

Las bases se emplean generalmente en cantidades equimolares, sin embargo también pueden emplearse en cantidades inferiores a las estequiométricas, en exceso o, si es apropiado, pueden usarse como disolvente.

Preferiblemente, las bases se usan en exceso, más preferiblemente la razón del compuesto de (tio)urea (II) con respecto a la base está en el intervalo de 1:2, preferiblemente de 1:1,8, de manera particularmente preferida 1:1,1 equivalentes molares basándose en el compuesto de (tio)urea de fórmula (II).

Puede ser ventajoso añadir la base compensada a lo largo de un periodo de tiempo.

- 5 La reacción de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) con los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) y una base se lleva a cabo en un disolvente. En principio son adecuados todos los disolventes que puedan disolver los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) al menos parcial y preferiblemente de manera completa en las condiciones de reacción.

- 10 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C₅-C₈; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil-metil éter (TBME), dioxano, anisol y tetrahidrofurano (THF); ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, terc-butil metil cetona, ciclohexanona; así como disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

Disolventes preferidos son éteres, hidrocarburos aromáticos, nitrilos y ésteres tal como se definieron anteriormente. Disolventes particularmente preferidos son THF, tolueno, acetonitrilo, acetato de etilo y acetato de butilo.

- 20 El término disolvente tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más de los disolventes anteriores.

- 25 Para la reacción, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II), los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) y la base pueden ponerse en contacto entre sí de cualquier manera deseada, es decir, los reactantes y la base pueden introducirse en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y hacerse reaccionar. Por ejemplo, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) pueden cargarse inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y luego pueden lograrse las condiciones de reacción deseadas. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y posteriormente añadir los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, al recipiente de reacción.

- 30 Podría ser ventajoso añadir la base poco a poco.

En una realización del procedimiento según la invención, los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden los compuestos de (tio)urea de fórmula (II), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción.

- 35 En una realización preferida del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción.

- 40 Una realización de este tipo es particularmente preferida en caso de que R³ dentro de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) sea alquilo C₁-C₆, de manera especialmente preferida metilo.

- 45 En una realización adicional preferida de la invención, la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y la base se cargan inicialmente, y la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) se añaden al mismo en condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo a lo largo de un periodo de desde 0,5 hasta 20 h y en particular desde 1 hasta 10 h. Para este fin, los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) se disolverán preferiblemente en un disolvente.

- 50 En otra realización preferida del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añade la base al recipiente de reacción; más preferiblemente se añade al recipiente de reacción poco a poco.

Una realización de este tipo es particularmente preferida en caso de que R^3 dentro de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) sea arilo, de manera especialmente preferida fenilo.

- 5 En una realización adicional preferida de la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) se cargan inicialmente y entonces la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%), de la base se añaden al mismo. La reacción puede completarse, si es apropiado, dosificando en base adicional.

La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, presión reducida o a presión elevada, si es apropiado en un gas inerte, de manera continua o discontinua.

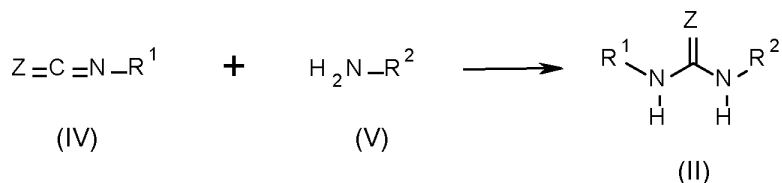
- 10 Tras la finalización o finalización parcial de la reacción, la mezcla de reacción puede someterse a tratamiento final mediante los métodos habituales para el fin por medio de técnicas convencionales. Los ejemplos del mismo incluyen filtración, tratamiento final acuoso y evaporación de disolventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también pueden combinarse entre sí.

- 15 En general el disolvente usado se elimina por métodos habituales, por destilación por ejemplo. El producto en bruto puede entonces someterse a tratamiento final en un disolvente orgánico no miscible con agua, extraerse cualquier impureza con agua acidificada o no acidificada, y el sistema puede secarse entonces y el disolvente eliminarse a presión reducida.

Para purificación adicional es posible emplear los métodos típicos tales como cristalización, precipitación (por ejemplo mediante la adición de un disolvente apolar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de dichos disolventes) o cromatografía.

- 20 Los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) necesarios para la preparación de los carbamatos de fórmula (I) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (IV) con aminas de fórmula (V):



- 25 en las que R^1 , R^2 y Z son tal como se define como en la fórmula (I) anterior.

La reacción de iso(tio)cianatos de fórmula (IV) con aminas de fórmula (V) se lleva a cabo habitualmente a una temperatura en el intervalo de desde -10 hasta 130°C, preferiblemente en el intervalo de desde 15 hasta 110°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 40°C (por ejemplo G. Kaupp *et al.*, Tetrahedron 56, 2000, páginas 6899-6911).

- 30 La reacción de los iso(tio)cianatos de fórmula (IV) con aminas de fórmula (V) se lleva a cabo en un disolvente.

- 35 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C_5 - C_8 ; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter (TBME), dioxano, anisol y tetrahidrofurano (THF); ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, terc-butil metil cetona, ciclohexanona; así como disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

- 40 Disolventes preferidos son éteres, hidrocarburos aromáticos, nitrilos y ésteres tal como se definieron anteriormente. Disolventes particularmente preferidos son THF, acetonitrilo y acetato de etilo.

El término disolvente tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más de los disolventes anteriores.

El tratamiento final puede llevarse a cabo de manera conocida.

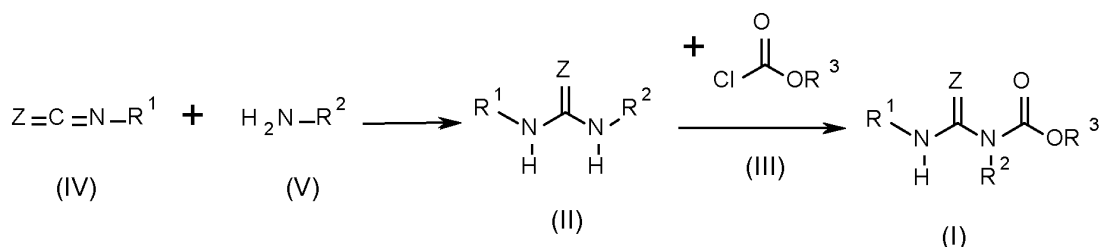
Los iso(tio)cianatos de fórmula (IV) requeridos para la preparación de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) están disponibles comercialmente.

5 Las aminas de fórmula (V) requeridas para la preparación de los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) están disponibles comercialmente.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan carbamatos de fórmula (I),

a) haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (IV) con aminas de fórmula (V) para dar compuestos de (tio)urea de fórmula (II); y

10 b) haciendo reaccionar los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) para dar carbamatos de fórmula (I):



15 En una realización de la presente invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) se aíslan antes de usarse en la etapa b), en el que los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) se hacen reaccionar con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) para dar carbamatos de fórmula (I) tal como se describió anteriormente.

En otra realización, los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) no se aíslan, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se usa directamente en la etapa b) y se hace reaccionar con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) para dar carbamatos de fórmula (I) tal como se describió anteriormente.

20 Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan carbamatos de fórmula (I),

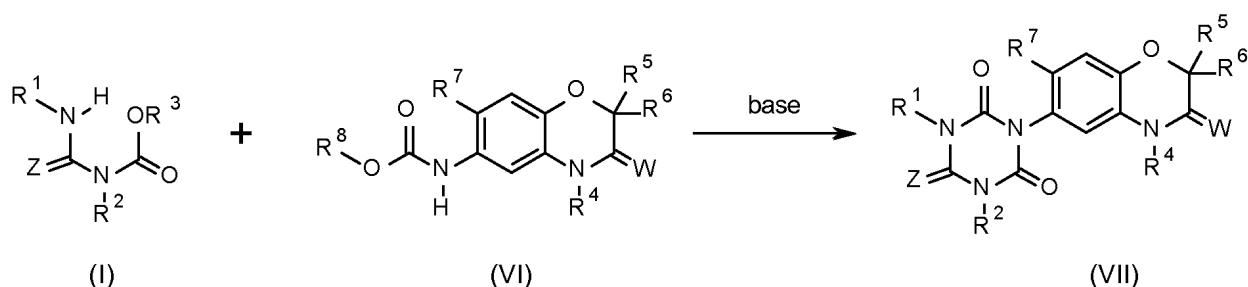
a) haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (IV) con aminas de fórmula (V); y

b) haciendo reaccionar la mezcla de reacción que resulta de la etapa a) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) para dar carbamatos de fórmula (I).

25 Los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III) necesarios para la preparación de los carbamatos de fórmula (I) están disponibles comercialmente.

Los carbamatos de fórmula (I) son útiles en la síntesis de benzoxazinonas de fórmula (VII), que son principios activos herbicidas tal como se describe en el documento WO 10/145992.

Las benzoxazinonas de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar carbamatos de fórmula (I) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) en presencia de una base:



30

en las que

R^1 , R^2 , R^3 y Z tienen los significados, preferiblemente los significados preferidos, tal como se definieron en la fórmula (I) anterior;

5 R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , haloalquino C_3-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

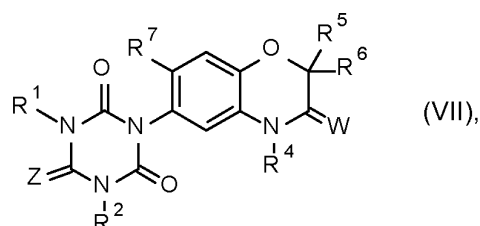
R^7 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

10 R^8 es haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , nitroalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C_1-C_6 , en el que los anillos de arilo o heteroarilo están no sustituidos, parcial o completamente halogenados, o sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , OH, alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 , formilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 , hidroxicarbonilo y alcoxycarbonilo C_1-C_6 ; y

W es O o S.

15 Por consiguiente, en una realización adicional preferida de la invención, los carbamatos de fórmula (I) se usan para la fabricación de benzoxazinonas de fórmula (VII) haciendo reaccionar los carbamatos de fórmula (I) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) para dar benzoxazinonas de fórmula (VII).

Con respecto a los sustituyentes dentro de las benzoxazinonas de fórmula (VII),



20 las realizaciones particularmente preferidas de las benzoxazinonas de fórmula (VII) corresponden, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, a los sustituyentes de R^1 , R^2 y Z de fórmula (I); y

25 R^4 es preferiblemente alquino C_3-C_6 o haloalquino C_3-C_6 , más preferiblemente alquino C_3 o haloalquino C_3 , de manera particularmente preferida $CH_2C\equiv CH$, $CH_2C\equiv CCl$ o $CH_2C\equiv CBr$; también es preferiblemente alquino C_3-C_6 o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , de manera particularmente preferida propargilo o ciclopropilmetilo; también es preferiblemente alquino C_3-C_6 , más preferiblemente alquino C_3 ; de manera particularmente preferida $CH_2C\equiv CH$; también es preferiblemente haloalquino C_3-C_6 , más preferiblemente haloalquino C_3 , de manera particularmente preferida $CH_2C\equiv CCl$ o $CH_2C\equiv CBr$;

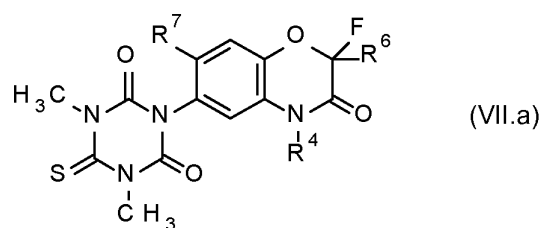
R^5 es preferiblemente halógeno; de manera particularmente preferida Cl o F; de manera especialmente preferida F;

30 R^6 es preferiblemente H, Cl o F; de manera particularmente preferida H o F, de manera especialmente preferida H; también es preferiblemente halógeno, de manera particularmente preferida F o Cl, de manera especialmente preferida F;

R^7 es preferiblemente H o F; de manera particularmente preferida H; también es preferiblemente halógeno; de manera particularmente preferida F o Cl; de manera especialmente preferida F;

W es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

35 También se da preferencia particular a la preparación de benzoxazinonas de fórmula (VII.a), que corresponden a benzoxazinonas de fórmula (VII) en la que R^5 es F, R^1 y R^2 son CH_3 , W es O y Z es S:



5 en la que las variables R^4 , R^6 y R^7 tienen los significados, en particular los significados preferidos, tal como se definieron anteriormente; se da la mayor preferencia a la preparación de benzoxazinonas de fórmulas (VII.a.1) a (VII.a.54) de la tabla B enumerada a continuación, en las que las variables R^4 , R^6 y R^7 juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla A (benzoxazinonas de fórmulas VII.a.1 a VII.a.54); y en donde las definiciones de las variables R^4 , R^6 y R^7 son de particular importancia para el procedimiento y los compuestos según la invención no sólo en combinación entre sí sino en cada caso también por sí solo.

Tabla B

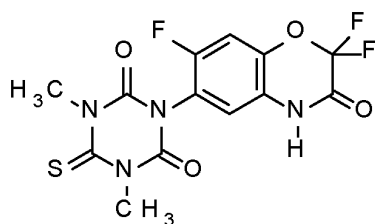
No.	R^4	R^6	R^7
VII.a.1	H	H	H
VII.a.2	CH ₃	H	H
VII.a.3	C ₂ H ₅	H	H
VII.a.4	CH ₂ -C ₂ H ₅	H	H
VII.a.5	CH(CH ₃) ₂	H	H
VII.a.6	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	H
VII.a.7	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H
VII.a.8	CH ₂ C≡CH	H	H
VII.a.9	CH ₂ C≡C-Br	H	H
VII.a.10	H	F	H
VII.a.11	CH ₃	F	H
VII.a.12	C ₂ H ₅	F	H
VII.a.13	CH ₂ -C ₂ H ₅	F	H
VII.a.14	CH(CH ₃) ₂	F	H
VII.a.15	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	F	H
VII.a.16	CH ₂ -CH=CH ₂	F	H
VII.a.17	CH ₂ C≡CH	F	H
VII.a.18	CH ₂ C≡C-Br	F	H
VII.a.19	H	H	F
VII.a.20	CH ₃	H	F
VII.a.21	C ₂ H ₅	H	F
VII.a.22	CH ₂ -C ₂ H ₅	H	F

VII.a.23	CH(CH ₃) ₂	H	F
VII.a.24	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	F
VII.a.25	CH ₂ -CH=CH ₂	H	F
VII.a.26	CH ₂ C≡CH	H	F
VII.a.27	CH ₂ C≡C-Br	H	F
VII.a.28	H	F	F
VII.a.29	CH ₃	F	F
VII.a.30	C ₂ H ₅	F	F
VII.a.31	CH ₂ -C ₂ H ₅	F	F
VII.a.32	CH(CH ₃) ₂	F	F
VII.a.33	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	F	F
VII.a.34	CH ₂ -CH=CH ₂	F	F
VII.a.35	CH ₂ C≡CH	F	F
VII.a.36	CH ₂ C≡C-Br	F	F
VII.a.37	H	H	Cl
VII.a.38	CH ₃	H	Cl
VII.a.39	C ₂ H ₅	H	Cl
VII.a.40	CH ₂ -C ₂ H ₅	H	Cl
VII.a.41	CH(CH ₃) ₂	H	Cl
VII.a.42	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	Cl
VII.a.43	CH ₂ -CH=CH ₂	H	Cl
VII.a.44	CH ₂ C≡CH	H	Cl
VII.a.45	CH ₂ C≡C-Br	H	Cl

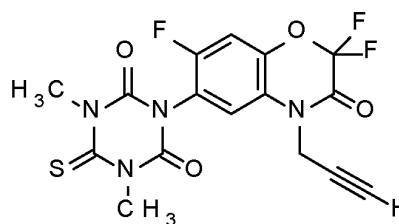
VII.a.46	H	F	Cl
VII.a.47	CH ₃	F	Cl
VII.a.48	C ₂ H ₅	F	Cl
VII.a.49	CH ₂ -C ₂ H ₅	F	Cl
VII.a.50	CH(CH ₃) ₂	F	Cl

VII.a.51	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	F	Cl
VII.a.52	CH ₂ -CH=CH ₂	F	Cl
VII.a.53	CH ₂ C≡CH	F	Cl
VII.a.54	CH ₂ C≡C-Br	F	Cl

Se da preferencia más particular a la preparación de las benzoxazinonas de fórmulas (VII.a.28) y (VII.a.35) tal como se definieron anteriormente:



(VII.a.28)



(VII.a.35)

- 5 Se da preferencia muy particular a la preparación de la benzoxazinona de fórmula (VII.a.28) tal como se definió anteriormente.

También se da preferencia muy particular a la preparación de la benzoxazinona de fórmula (VII.a.35) tal como se definió anteriormente.

- 10 La reacción de los carbamatos de fórmula (I) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) en presencia de una base se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de desde -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferiblemente en el intervalo de desde -20 hasta 150°C, de manera particularmente preferida en el intervalo de desde 0 hasta 120°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 80°C.

En una realización del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (I) y las carbamatbenzoxazinonas de fórmula (VI) se usan en cantidades equimolares.

- 15 En otra realización del procedimiento según la invención, las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) se usan en exceso con respecto a los carbamatos de fórmula (I).

En otra realización del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (I) se usan en exceso con respecto a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI). Se prefiere esta realización.

- 20 Preferiblemente, la razón molar de los carbamatos de fórmula (I) con respecto a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) está en el intervalo de desde 1,5:1 hasta 1:0,9, preferiblemente de 1,1:1 a 1:0,9, de manera especialmente preferida 1:0,9, también de manera especialmente preferida 1:1.

La reacción de los carbamatos de fórmula (I) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) se lleva a cabo en presencia de una base.

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno.

- 25 Ejemplos de bases que contienen metal adecuadas son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros hidróxidos de metal, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de aluminio; óxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros óxidos de metal, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de potasio, óxido de magnesio, óxido de calcio y óxido de magnesio, óxido de hierro, óxido de plata; hidruros de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, formiatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, acetatos y otras sales metálicas de ácidos carboxílicos, tales como formiato de sodio, benzoato de sodio, acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio y acetato de calcio; carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio;
- 30
- 35

fosfatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio y fosfato de calcio; arilóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como fenolato de sodio y fenolato de potasio; y además bases orgánicas, tales como amoniaco, aminas terciarias como alquilaminas C₁-C₆, preferiblemente trialkilaminas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, N-etildisopropilamina; y también N-metilpiperidina, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), imidazol, piridina, piridinas sustituidas tales como colidina, lutidina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina y también aminas bicíclicas, tales como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN)

Bases preferidas son arilóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo y acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tal como se definieron anteriormente.

- 10 Bases especialmente preferidas son arilóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo y acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tal como se definieron anteriormente.

El término base tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más, preferiblemente dos de los compuestos anteriores. Se da preferencia particular al uso de una base.

- 15 Las bases se emplean generalmente en cantidades catalíticas basándose en las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI), sin embargo también pueden emplearse en cantidades equimolares o en exceso.

Preferiblemente, la cantidad de base es de desde 1,5 equivalentes molares hasta cantidades catalíticas, más preferiblemente desde 0,3 hasta 0,01 equivalentes molares, de manera especialmente preferida desde 0,3 hasta 0,1 equivalentes molares basándose en las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI).

- 20 La reacción de los carbamatos de fórmula (I) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) y una base se lleva a cabo habitualmente en un disolvente. Sin embargo, en principio también es posible la reacción en estado fundido.

En principio son adecuados todos los disolventes que puedan disolver los carbamatos de fórmula (I) y las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) al menos parcialmente y preferiblemente de manera completa en las condiciones de reacción.

- 25 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C₅-C₈, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno, éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter (TBME), dioxano, anisol y tetrahidrofurano (THF), ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, terc-butil metil cetona, ciclohexanona; disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

Disolventes preferidos son ésteres y disolventes apróticos dipolares tal como se describió anteriormente. Disolventes más preferidos son acetato de etilo y DMF.

- 35 El término disolvente tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más de los compuestos anteriores.

Para la reacción, los carbamatos de fórmula (I), las carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (VI) y la base pueden ponerse en contacto entre sí de cualquier manera deseada, es decir, los reactantes y la base pueden introducirse en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y hacerse reaccionar.

- 40 Por ejemplo, los carbamatos de fórmula (I) y las carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (VI) pueden cargarse inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y entonces pueden lograrse las condiciones de reacción. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de los carbamatos de fórmula (I) y posteriormente añadir las carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (VI), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, al recipiente de reacción.

- 45 Podría ser ventajoso añadir la base poco a poco.

En una realización del procedimiento según la invención, las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden los carbamatos de fórmula (I) al recipiente de reacción.

En una realización preferida del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (I) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) al recipiente de reacción.

5 En una realización particular adicional del procedimiento según la invención, en el caso de que R^3 dentro del carbamato de fórmula (I) sea alquilo C_1-C_6 , de manera especialmente preferida metilo, los carbamatos de fórmula (I) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción.

10 En una realización adicional preferida de la invención, la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de los carbamatos de fórmula (I) y la base se cargan inicialmente, y la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) se añaden al mismo en condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo a lo largo de un periodo de desde 0,5 hasta 20 h y en particular desde 1 hasta 10 h. Para este fin, las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) se disolverán preferiblemente en un disolvente.

15 En otra realización preferida del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (I) y las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añade la base al recipiente de reacción.

20 La reacción temperatura dentro de una realización preferida de este tipo está preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 120°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 80°C.

Una realización de este tipo es particularmente preferida en el caso de que R^3 dentro del carbamato de fórmula (I) sea arilo, de manera especialmente preferida fenilo.

25 En una realización adicional preferida de la invención, los carbamatos de fórmula (I) y las carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (VI) se cargan inicialmente y entonces la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%), de la base se añaden al mismo. La reacción puede completarse, si es apropiado, dosificando en base adicional.

La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, presión reducida o a presión elevada, si es apropiado en un gas inerte, de manera continua o discontinua.

30 Se da preferencia a eliminar parcial o completamente el compuesto R^3O-H formado en el transcurso de la reacción de los carbamatos de fórmula (I) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI), especialmente cuando el compuesto R^3O-H es un alcohol C_1-C_4 tal como metanol o etanol.

Para este fin, la reacción se llevará a cabo de una manera conocida *per se* a una temperatura y una presión a las que los compuestos R^3O-H , si es apropiado, se separan por destilación parcial o completamente de la mezcla de reacción, opcionalmente como un azeótropo con el disolvente.

35 Si es apropiado, puede introducirse disolvente nuevo en la mezcla para compensar o el disolvente separado por destilación con los compuestos R^3O-H puede recircularse al interior de la reacción tras el empobrecimiento por destilación opcional de los compuestos R^3O-H .

40 Por estos motivos, resulta ventajoso cuando el disolvente usado tiene un punto de ebullición de al menos 10°C, en particular al menos 30°C, por encima del punto de ebullición de los compuestos R^3O-H formados en la reacción (cada uno a presión atmosférica).

45 De manera apropiada, la reacción de los carbamatos de fórmula (I) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) se lleva a cabo en un aparato que está equipado con al menos un aparato de destilación o rectificación, por ejemplo una columna de destilación, que en primer lugar permite que el compuesto R^3O-H , si es apropiado junto con el disolvente, se separe por destilación y simultáneamente permite la eliminación y la recirculación de cualquier disolvente separado por destilación con el compuesto R^3O-H .

Tras la finalización o finalización parcial de la reacción, la mezcla de reacción puede someterse a tratamiento final mediante los métodos habituales para el fin por medio de técnicas convencionales. Los ejemplos del mismo incluyen filtración, tratamiento final acuoso y evaporación de disolventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también pueden combinarse entre sí.

50 En general el disolvente usado se elimina por métodos habituales, por destilación por ejemplo. El producto en bruto

puede entonces someterse a tratamiento final en un disolvente orgánico no miscible con agua, extraerse cualquier impureza con agua acidificada o no acidificada, y el sistema puede secarse entonces y el disolvente eliminarse a presión reducida.

- 5 Para purificación adicional es posible emplear los métodos típicos tales como cristalización, precipitación (por ejemplo mediante la adición de un disolvente apolar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de dichos disolventes) o cromatografía.

- 10 En una realización preferida de la reacción, en el caso de que la reacción se haya llevado a cabo en DMF, la mezcla de reacción generalmente se concentrará y/o se enfriará y/o se añadirá un precipitante. Los precipitantes adecuados son disolventes en los que se disuelven las benzoxazinonas de fórmula (I) sólo en un ligero grado, si lo hacen, al menos a temperaturas por debajo de 25°C.

Estos incluyen en particular alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, terc-butanol, agua, y similares; o mezclas de los mismos; preferiblemente metanol, isobutanol y agua, o mezclas de los mismos.

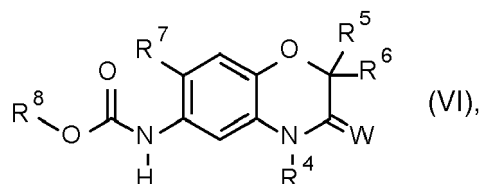
La precipitación o la cristalización pueden ir seguida por medidas de purificación adicionales.

- 15 En otra variante de la reacción en el procedimiento según la invención y dependiendo de la base usada, tras el final de la reacción, podría ser ventajoso diluir la mezcla de reacción mediante la adición de agua y/o ácidos, ajustándose el pH de la fase acuosa a un pH de entre 6 y 8, preferiblemente pH = 7.

Ácidos adecuados para este fin son ácidos orgánicos y ácidos minerales acuosos conocidos por el experto, tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, por ejemplo.

- 20 La mezcla de reacción puede someterse entonces a tratamiento final mediante los métodos habituales para lo mismo. En general, las fases se separan y el disolvente usado se eliminará mediante procedimientos habituales, por ejemplo mediante destilación. Para purificación adicional, pueden emplearse los procedimientos habituales tales como por ejemplo cristalización (por ejemplo también mediante adición de un disolvente no polar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de los disolventes mencionados).

- 25 Con respecto a los sustituyentes dentro de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI),



- 30 necesarios para el uso de los carbamatos de fórmula (I) para preparar las benzoxazinonas de fórmula (VII) según la invención, las realizaciones particularmente preferidas de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) corresponden, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, a los de las variables de R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y W de las benzoxazinonas de fórmula (VII), y

R⁸ es preferiblemente haloalquilo C₁-C₆, arilo o arilalquilo C₁-C₆,

en el que el anillo de arilo está

no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;

- 35 de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃;

- 40 lo más preferido está no sustituido;

también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;

también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

de manera particularmente preferida haloalquilo C₁-C₆ o arilo,

en el que el anillo de arilo está

- 5 no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;

de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

- 10 de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃;

lo más preferido está no sustituido;

también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;

también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

- 15 de manera especialmente preferida haloalquilo C₁-C₆;

también de manera especialmente preferida arilo, en el que el anillo de arilo está

no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;

- 20 de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃;

lo más preferido está no sustituido;

- 25 también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;

también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

más preferido fenilo, en el que el anillo de fenilo está

no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;

- 30 de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃;

- 35 lo más preferido está no sustituido;

también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;

también lo más preferido está sustituido con un grupo CH₃;

también más preferido fenilo, en el que el anillo de fenilo está

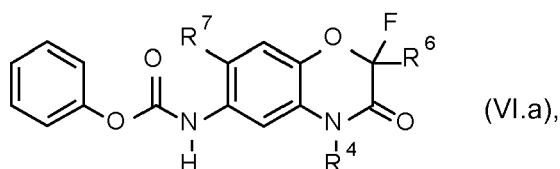
parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxilo C₁-C₆ y haloalcoxilo C₁-C₆;

- 5 de manera particularmente preferida está parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;

de manera especialmente preferida está sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

más preferido está sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH₃.

- 10 Se da preferencia particular a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI.a), que corresponden a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) en la que R⁵ es F, R⁸ es fenilo y W es O:



- 15 en la que las variables R⁴, R⁶ y R⁷ tienen los significados, en particular los significados preferidos, tal como se definieron anteriormente; se da especial preferencia a las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas (VI.a.1) a (VI.a.54) de la tabla C enumerada a continuación, en la que las variables R⁴, R⁶ y R⁷ juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla C (carbamat-benzoxazinonas de formulas VI.a.1 a VI.a.54); y en donde las definiciones de las variables R⁴, R⁶ y R⁷ son de particular importancia para el procedimiento según la invención no sólo en combinación entre sí sino también en cada caso por sí solo:

Tabla C

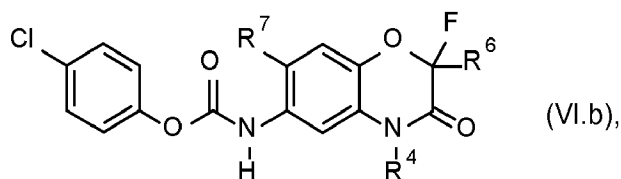
No.	R ⁴	R ⁷	R ⁶
VI.a.1	H	H	H
VI.a.2	CH ₃	H	H
VI.a.3	C ₂ H ₅	H	H
VI.a.4	CH ₂ -C ₂ H ₅	H	H
VI.a.5	CH(CH ₃) ₂	H	H
VI.a.6	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	H
VI.a.7	CH ₂ -CH=CH ₂	H	H
VI.a.8	CH ₂ C≡CH	H	H
VI.a.9	CH ₂ C≡C-Br	H	H
VI.a.10	H	H	F
VI.a.11	CH ₃	H	F
VI.a.12	C ₂ H ₅	H	F
VI.a.13	CH ₂ -C ₂ H ₅	H	F

VI.a.14	CH(CH ₃) ₂	H	F
VI.a.15	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	H	F
VI.a.16	CH ₂ -CH=CH ₂	H	F
VI.a.17	CH ₂ C≡CH	H	F
VI.a.18	CH ₂ C≡C-Br	H	F
VI.a.19	H	F	H
VI.a.20	CH ₃	F	H
VI.a.21	C ₂ H ₅	F	H
VI.a.22	CH ₂ -C ₂ H ₅	F	H
VI.a.23	CH(CH ₃) ₂	F	H
VI.a.24	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	F	H
VI.a.25	CH ₂ -CH=CH ₂	F	H
VI.a.26	CH ₂ C≡CH	F	H
VI.a.27	CH ₂ C≡C-Br	F	H

VI.a.28	H	F	F
VI.a.29	CH ₃	F	F
VI.a.30	C ₂ H ₅	F	F
VI.a.31	CH ₂ -C ₂ H ₅	F	F
VI.a.32	CH(CH ₃) ₂	F	F
VI.a.33	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	F	F
VI.a.34	CH ₂ -CH=CH ₂	F	F
VI.a.35	CH ₂ C≡CH	F	F
VI.a.36	CH ₂ C≡C-Br	F	F
VI.a.37	H	Cl	H
VI.a.38	CH ₃	Cl	H
VI.a.39	C ₂ H ₅	Cl	H
VI.a.40	CH ₂ -C ₂ H ₅	Cl	H
VI.a.41	CH(CH ₃) ₂	Cl	H

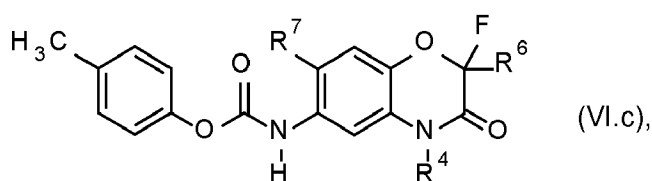
VI.a.42	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	Cl	H
VI.a.43	CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	H
VI.a.44	CH ₂ C≡CH	Cl	H
VI.a.45	CH ₂ C≡C-Br	Cl	H
VI.a.46	H	Cl	F
VI.a.47	CH ₃	Cl	F
VI.a.48	C ₂ H ₅	Cl	F
VI.a.49	CH ₂ -C ₂ H ₅	Cl	F
VI.a.50	CH(CH ₃) ₂	Cl	F
VI.a.51	CH ₂ -CH ₂ -(CH ₃) ₂	Cl	F
VI.a.52	CH ₂ -CH=CH ₂	Cl	F
VI.a.53	CH ₂ C≡CH	Cl	F
VI.a.54	CH ₂ C≡C-Br	Cl	F

También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula VI.b, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.b.1 a VI.b.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.a.1 a VI.a.54 sólo en que R⁸ es 4-clorofenilo:

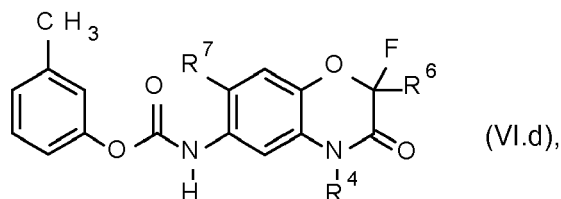


5

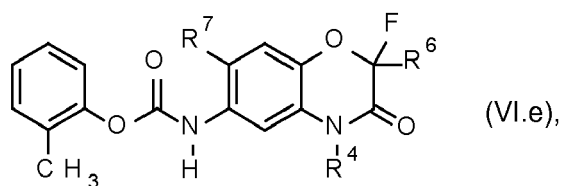
También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula VI.c, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.c.1 a VI.c.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.a.1 a VI.a.54 sólo en que R⁸ es 4-CH₃-fenilo:



10 También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula VI.d, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.d.1 a VI.d.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.a.1 a VI.a.54 sólo en que R⁸ es 3-CH₃-fenilo:



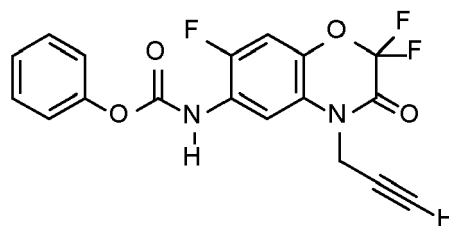
15 También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula VI.e, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.e.1 a VI.e.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas VI.a.1 a VI.a.54 sólo en que R⁸ es 2-CH₃-fenilo:



Se da preferencia más particular a las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas (VI.a.28) y (VI.a.35), tal como se definieron anteriormente:



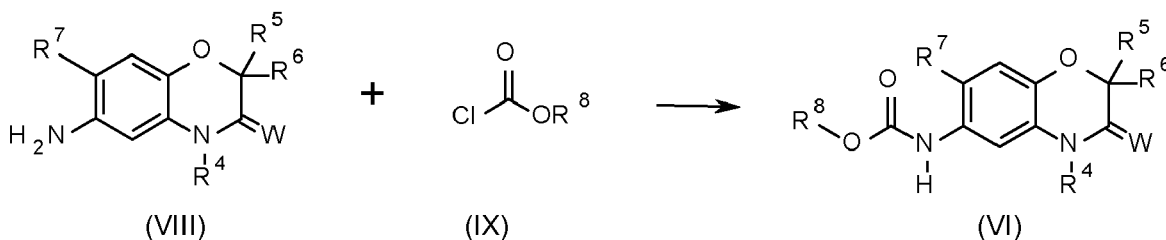
(VI.a.28)



(VI.a.35)

- 5 Se da preferencia muy particular a la carbamat-benzoxazinona de fórmula (VI.a.28). También se da preferencia muy particular a la carbamat-benzoxazinona de fórmula (VI.a.35).

Las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) necesarias para el uso de los carbamatos de fórmula (I) para preparar las benzoxazinonas de fórmula (VII) pueden prepararse haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX), opcionalmente en presencia de una base:



10

En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX) se realice en presencia de una base, la reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de desde -40°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, por ejemplo, desde -40 hasta 150°C, preferiblemente en el intervalo de desde -20 hasta 100°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 70°C.

15

En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX) se realice en ausencia de una base, la reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo de desde -40°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado, por ejemplo desde -40 hasta 150°C, preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 150°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 50 hasta 130°C.

20

En el caso de que se use THF como disolvente, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 20°C.

En una realización del procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula (IX) se usan en exceso con respecto a las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII).

En otra realización del procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula (IX) y las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) se usan en cantidades equimolares.

25

En otra realización del procedimiento según la invención, las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) se usan en exceso con respecto a los compuestos de fórmula (IX).

Preferiblemente la razón molar de los compuestos de fórmula (IX) con respecto a las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) está en el intervalo de desde 0,9:1 hasta 1,5:1, preferiblemente desde 1,0:1 hasta 1,1:1.

En una realización la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (VIII) con los compuestos de fórmula (IX) se

lleva a cabo en presencia de una base.

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno. Ejemplos de bases que contienen metal adecuadas son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros hidróxidos de metal, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio e hidróxido de aluminio; óxido de metal alcalino y metal alcalinotérreo, y otros óxidos de metal, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de potasio, óxido de magnesio, óxido de calcio y óxido de magnesio, óxido de hierro, óxido de plata; hidruros de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio y acetato de calcio; carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; fosfatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como fosfato de potasio, fosfato de calcio; compuestos orgánicos de metal, preferiblemente alquilos de metal alcalino tales como metil-litio, butil-litio y fenil-litio; haluros de alquil magnesio tales como cloruro de metilmagnesio y cloruro de isopropilmagnesio así como alcóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, terc-pentóxido de potasio y dimetoximagnesio.

Ejemplos de bases que contienen nitrógeno adecuadas son alquilaminas C_1-C_6 , preferiblemente trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, N-etildiisopropilamina, amoniaco, N-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas tales como lutidina, colidina y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), N-metilmorfolina, imidazol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN).

Bases preferidas son aminas terciarias y carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tal como se mencionó anteriormente.

Bases especialmente preferidas son trietilamina y carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tal como se mencionó anteriormente.

El término base tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más, preferiblemente dos de los compuestos anteriores. Se da preferencia particular al uso de una base.

Las bases se emplean generalmente en cantidades equimolares; sin embargo, también pueden emplearse en cantidades catalíticas, en exceso o, si es apropiado, pueden usarse como disolvente.

En otra realización la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (VIII) con los compuestos de fórmula (IX) se lleva a cabo en ausencia de una base. Se prefiere tal realización.

La reacción puede llevarse a cabo en principio en lo esencial. Sin embargo, se da preferencia a hacer reaccionar las aminobenzoxazinonas (VIII) con los compuestos de fórmula (IX), y opcionalmente una base, en un disolvente orgánico. Son adecuados en principio todos los disolventes que puedan disolver las amino-benzoxazinonas (VIII) y los compuestos de fórmula (IX), y opcionalmente una base al menos parcialmente y preferiblemente de manera completa en las condiciones de reacción.

Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C_5-C_8 ; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, terc-butil metil éter (TBME), dioxano, anisol y tetrahidrofurano (THF); ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, terc-butil metil cetona, ciclohexanona; así como disolventes apróticos dipolares tales como sulfolano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

Disolventes preferidos son éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos tal como se describió anteriormente. Disolventes particularmente preferidos son THF, acetato de etilo, tolueno y acetonitrilo.

Disolventes especialmente preferidos son acetato de etilo y tolueno.

El término disolvente tal como se usa en el presente documento también incluye mezclas de dos o más de los disolventes anteriores.

Para la reacción, las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII), los compuestos de fórmula (IX) y opcionalmente la

- base pueden ponerse en contacto entre sí de cualquier manera deseada, es decir, los reactantes y opcionalmente la base pueden introducirse en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y hacerse reaccionar. Por ejemplo, las aminobenzoxazinonas de fórmula (VIII) y los compuestos de fórmula (IX) pueden cargarse inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y luego pueden lograrse las condiciones de reacción deseadas. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) y posteriormente añadir los compuestos de fórmula (IX), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, al recipiente de reacción.
- En una realización del procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula (IX) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden las aminobenzoxazinonas de fórmula (VIII), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción.
- En otra realización del procedimiento según la invención, las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) y opcionalmente la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y posteriormente se añaden los compuestos de fórmula (IX), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción. Se prefiere tal realización.
- En una realización adicional preferida de la invención, la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) y opcionalmente la base se cargan inicialmente, y la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%) de los compuestos de fórmula (IX) se añaden al mismo en condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo a lo largo de un periodo de desde 0,5 hasta 20 h y en particular desde 1 hasta 10 h. Para este fin, los compuestos de fórmula (IX) se disolverán preferiblemente en un disolvente.
- La reacción puede llevarse a cabo a presión atmosférica, presión reducida o a presión elevada, si es apropiado bajo un gas inerte, de manera continua o discontinua.
- Podría ser ventajoso eliminar parcialmente, casi completamente o completamente el HCl formado en el transcurso de la reacción.
- Tras la finalización o finalización parcial de la reacción, la mezcla de reacción puede someterse a tratamiento final mediante los métodos habituales para el fin por medio de técnicas convencionales. Los ejemplos del mismo incluyen filtración, tratamiento final acuoso y evaporación de disolventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también pueden combinarse entre sí.
- En general el disolvente usado se elimina por métodos habituales, por destilación por ejemplo. El producto en bruto puede entonces someterse a tratamiento final en un disolvente orgánico no miscible con agua, extraerse cualquier impureza con agua acidificada o no acidificada, y el sistema puede secarse entonces y el disolvente eliminarse a presión reducida.
- En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX) se realice en ausencia de una base, preferiblemente el disolvente y opcionalmente el exceso de compuestos de fórmula (IX) se eliminan mediante métodos habituales, por ejemplo mediante destilación.
- Otra opción para el tratamiento final es eliminar el HCl desarrollado durante la reacción a vacío por medio de un flujo de gas inerte, y luego usar la disolución obtenida sin purificación adicional en la reacción posterior.
- En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VIII) con compuestos de fórmula (IX) se realice en presencia de una base, tras el final de la reacción, preferiblemente en una etapa adicional la mezcla de reacción, se diluye mediante adición de agua seguido por separación de fases. El disolvente puede eliminarse entonces mediante métodos habituales.
- Generalmente el producto se obtiene con alta pureza. Si es necesario, para lograr una purificación adicional es posible emplear los métodos típicos tales como cristalización, precipitación (por ejemplo, mediante adición de un disolvente apolar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de dichos disolventes) o cromatografía.
- La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarse a los mismos o por los mismos.

Ejemplos

- Los rendimientos de los carbamatos de fórmula (I), las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) y las benzoxazinonas de fórmula (VIII), a menos que se estableciera otra cosa, se determinaron por medio de HPLC

cuantitativa:

Método A

Preparación de muestras:

- 5 Se pesaron las muestras de los productos que iban a determinarse en un matraz convencional de 100 ml que se enrasó hasta 100 ml con acetonitrilo.

Condiciones cromatográficas:

Columna: Zorbax Eclipse XDB-C18 1,8 µm 50 x 4,6 mm de Agilent®

Longitud de onda: 210 nm

- 10 Eluyente: gradiente de A (el 0,1% en volumen de H₃PO₄ en H₂O) y B (el 0,1% en volumen de H₃PO₄ en acetonitrilo); comenzando con el 2% de B, luego B enjuagando desde el 2% hasta el 30% en el plazo de 2 min, luego B enjuagando desde el 30% hasta el 100% en el plazo de 6 min, luego 2 min el 100% de B, luego de nuevo al 2% en el plazo de 0,1 min.

Velocidad de flujo: 1,4 ml/min

Presión: aproximadamente 210 bar

- 15 Calibración:

- 20 Se efectuó la calibración con un patrón externo. Para establecer el patrón, se pesó un total de 5 muestras de las sustancias puras en las siguientes concentraciones (precisión +/- 0,1 mg): aproximadamente 0,02 g/l, aproximadamente 0,04 g/l, aproximadamente 0,06 g/l, aproximadamente 0,08 g/l, aproximadamente 0,10 g/l. Con la ayuda de un programa de PC adecuado, se estableció una línea de calibración. Para las sustancias detalladas anteriormente, era una función lineal. Se calcularon la desviación estándar, el coeficiente de correlación y la ecuación de línea recta. Para cada uno de los componentes, su concentración puede determinarse, por tanto, basándose en el patrón externo particular.

Método B

Preparación de muestras:

- 25 Se pesaron las muestras de los productos que iban a determinarse en un matraz convencional de 100 ml que se enrasó hasta 100 ml con acetonitrilo.

Condiciones cromatográficas:

Columna: Zorbax SB-Phenyl 1,8 µm 50 x 4,6 mm de Agilent®

Longitud de onda: 210 nm

- 30 Eluyente: gradiente de A (el 0,1% en volumen de H₃PO₄ en H₂O) y B (acetonitrilo); comenzando con el 15% de B, luego B enjuagando desde el 15% hasta el 50% en el plazo de 5 min, luego B enjuagando desde el 50% hasta el 100% en el plazo de 5 min, luego 2 min el 100% de B, luego de nuevo al 15% en el plazo de 0,1 min.

Velocidad de flujo: 1,3 ml/min

- 35 Presión: aproximadamente 365 bar

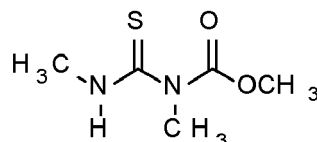
Calibración:

- 40 Se efectuó la calibración con un patrón externo. Para establecer el patrón, se pesó un total de 5 muestras de las sustancias puras en las siguientes concentraciones (precisión +/- 0,1 mg): aproximadamente 0,01 g/l, aproximadamente 0,05 g/l, aproximadamente 0,10 g/l, aproximadamente 0,15 g/l, aproximadamente 0,20 g/l. Con la ayuda de un programa de PC adecuado, se estableció una línea de calibración. Para las sustancias detalladas

anteriormente, era una función lineal. Se calcularon la desviación estándar, el coeficiente de correlación y la ecuación de línea recta. Para cada uno de los componentes, su concentración puede determinarse, por tanto, basándose en el patrón externo particular.

1. Preparación de carbamatos de fórmula (I)

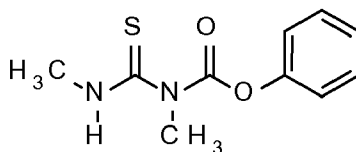
5 Ejemplo 1.1: N-Metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de metilo



Se cargaron 420,9 g (4,00 mol) de N,N-dimetiltiourea con una pureza del 99% en 2000 g de tolueno. Se añadieron 507 g (4,78 mol) de carbonato de sodio y se calentó la suspensión hasta 65°C. Después de eso se dosificaron 432,2 g (4,60 mol) de cloroformiato de metilo al largo de 5 h a 65°C. Se agitó posteriormente la mezcla a la misma temperatura a lo largo de 0,5 h. Para el tratamiento final, se añadió agua desmineralizada con agitación y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con 800 g de tolueno y se combinaron las fases orgánicas. Se determinó que el contenido en producto de la disolución orgánica era del 15,15% mediante HPLC cuant. (método de HPLC A; t_R = 3,6 min), que corresponde a un rendimiento químico del 90,3%.

^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,1-10,3 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,17 (3H, d).

15 Ejemplos 1.2 y 1.3: N-Metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo



Ejemplo 1.2:

Se disolvió N,N'-dimetiltiourea del ejemplo 2.1 (0,66 mol) en acetato de etilo. Se añadieron 106,0 g (1,00 mol) de carbonato de sodio y se dosificaron 156,6 g (1,00 mol) de cloroformiato de fenilo a lo largo de un periodo de 30 min elevándose la temperatura hasta 63°C. Se agitó posteriormente la mezcla a 66°C durante 0,5 h. Se añadió agua desmineralizada con agitación a la misma temperatura y se separaron las fases. Se aplicó un vacío a la fase orgánica y se retiraron por destilación 200 ml de un líquido de dos fases. Se enfrió el recipiente hasta 5°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó una vez con ciclohexano. Se secó el sólido resultante para producir 114,0 g (0,50 mol) de cristales incoloros con una pureza del 98% (método de HPLC B; t_R = 5,93 min) y un punto de fusión de 133-135°C (rendimiento químico correspondiente: 75%).

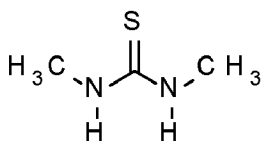
^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10,5-10,6 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,09-7,17 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,17 (3H, d).

Ejemplo 1.3:

Se añadieron 50,0 g (0,66 mol) de isotiocianato de metilo con una pureza del 98% a acetato de etilo. Se introdujeron 22,0 g (0,71 mol) de metilamina a 20-30°C con un tubo de inmersión. Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 14 h. Se añadieron 106,0 g (1,00 mol) de carbonato de sodio y se dosificaron 156,6 g (1,00 mol) de cloroformiato de fenilo a lo largo de un periodo de 30 min elevándose la temperatura desde 30°C hasta 60°C. Se agitó posteriormente la mezcla a 70°C durante 0,5 h. Se añadió agua desmineralizada con agitación a la misma temperatura y se separaron las fases. Se aplicó un vacío a la fase orgánica y se retiraron por destilación 100 ml de un líquido de dos fases. Se enfrió el recipiente hasta 5°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó una vez con 50 g de ciclohexano. Se secó el sólido resultante para producir 124,0 g (0,54 mol) de cristales incoloros con una pureza del 98% (método de HPLC B; t_R = 5,93 min; rendimiento químico correspondiente: 82,1%).

2. Preparación de precursores y productos intermedios para los carbamatos de fórmula (I)

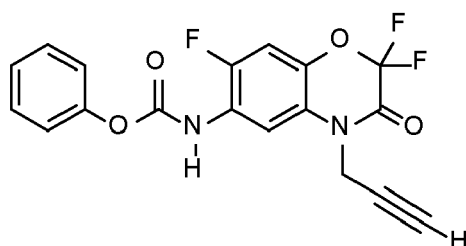
40 Ejemplo 2.1: N,N'-Dimetiltiourea



Se añadieron 50,0 g (0,66 mol) de isotiocianato de metilo con una pureza del 97% a xileno (mezcla isomérica). Se introdujeron 20,6 g (0,66 mol) de metilamina a 20-30°C con un tubo de inmersión dando como resultado la formación de dos capas. Se separó la capa ligeramente amarilla inferior, se transfirió a un evaporador rotatorio y se trató con un vacío de 10 mbar a 50°C durante 30 min. La analítica cuantitativa (HPLC, CG) mostró la conversión completa en N,N'-dimetiltiourea (sin MITC detectable), la composición era el 88% de DMTU y el 12% de xileno (% de área de CG).

3. Preparación de carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI)

Ejemplos 3.1 a 3.5: N-(2,2,7-Trifluoro-3-oxo-4-prop-2-inil-1,4-benzoxazin-6-il)carbamato de fenilo



Ejemplo 3.1:

Se disolvieron 182,9 g (0,700 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con una pureza del 98,1% en 521,1 g de tolueno y se calentaron hasta reflujo (110°C) con agitación. Se añadieron 122,1 g (0,780 mol) de cloroformiato de fenilo a lo largo de 1 h a 107 - 112°C (reflujo) y después de eso se agitó posteriormente la mezcla a lo largo de 1 h a la misma temperatura (gas de escape HCl). Se eliminaron los compuestos de bajo punto de ebullición con un evaporador rotatorio a vacío. Se obtuvieron 281,3 g (0,707 mol) del producto con una pureza del 94,6% determinada mediante el método de HPLC cuantitativa A (t_R = 5,7 min; rendimiento químico correspondiente del 100%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,31 (t, 1 H), 4,76 (d, 2H), 7,07 (d, 1 H), 7,19-7,31 (m, 4H), 7,43 (t, 2H), 8,28 (d, 1 H).

Ejemplo 3.2:

Se disolvieron 53,2 g (0,200 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con una pureza del 96,3% en 500 ml de acetonitrilo. Se añadieron 18,48 g (0,22 mol) de bicarbonato de sodio. Se añadieron lentamente 34,4 g (0,22 mol) de cloroformiato de fenilo lentamente a 22°C y se mantuvo la temperatura constante mediante un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se añadieron 500 ml de diclorometano a la disolución y se lavó la fase orgánica tres veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se trituró el residuo con ciclohexano caliente. Se retiró el residuo mediante filtración y se lavó con ciclohexano. Se obtuvieron 74,0 g del producto como un sólido blanquecino, con una pureza del 96,3% determinada mediante el método de HPLC cuantitativa A (t_R = 5,7 min), que corresponde a un rendimiento químico del 94,7%.

Ejemplo 3.3:

Se disolvieron 1,5 g (5,8 mmol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con una pureza del 98,4% en 6 g de THF. Se añadieron 0,95 g (6,1 mmol) de cloroformiato de fenilo. Se observó una elevación de la temperatura desde 23°C hasta 32°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se obtuvieron 2,2 g del producto con una pureza del 96,2% determinada mediante el método de HPLC cuantitativa A (t_R = 5,7 min), que corresponde a un rendimiento químico del 97%.

Ejemplo 3.4:

Se disolvieron 6,5 g (24,9 mmol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona con una pureza del 98,1% en 18,8 g de acetato de etilo. Se calentó la disolución hasta 77°C y se añadieron 4,3 g (27,5 mmol) de

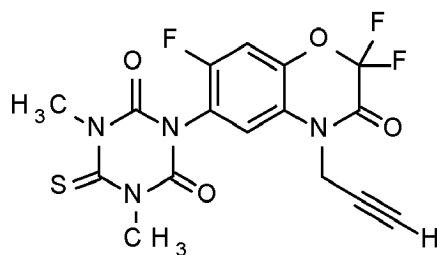
cloroformiato de fenilo en el plazo de 30 min. Se agitó la mezcla durante 1 h a 77°C y se evaporó hasta sequedad. Se obtuvieron 9,95 g del producto con una pureza del 94,6% determinada mediante el método de HPLC cuantitativa A (t_R = 5,7 min), que corresponde a un rendimiento químico del 100%.

Ejemplo 3.5:

- 5 En un reactor con agitación, inertizado con nitrógeno, se precargaron 119,8 g de acetato de etilo seco (100%) y 119,8 g (0,758 mol) de cloroformiato de fenilo (99%) y se calentaron hasta 85°C (condiciones de reflujo). Se precalentaron hasta 60°C 868,8 g (0,702 mol) de una disolución al 20,7% de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en acetato de etilo y se dosificaron a lo largo de 2,5 h. Durante la dosificación se formó gas HCl como coproducto y se envió a un lavador químico que funcionaba con NaOH (10%). Tras un tiempo de reacción posterior de 0,5 h a 79°C (condiciones de reflujo), se eliminaron por destilación 634 g del disolvente a presión normal. Posteriormente se añadieron 698 g de acetato de etilo nuevo (100%) y se eliminaron por destilación 647 g de nuevo. Se añadieron 876,9 g de DMF seca (100%) y se eliminaron por destilación 280,8 g de disolvente (principalmente acetato de etilo) a 120 - 10 mbar y temperaturas internas de hasta 50°C. Se obtuvieron 1112,0 g de una disolución en DMF que contenía el 23,4% del producto determinado mediante el método de HPLC cuantitativa B (t_R = 6,9 min), correspondiente a un rendimiento químico del 98,5%.

4. Preparación de las benzoxazinonas de fórmula (VII)

Ejemplos 4.1 a 4.7: 1,5-Dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona



20 Ejemplo 4.1:

- Se disolvieron 4,49 g (20,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo y 7,84 g (20,0 mmol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza del 96%) en 40 ml de N,N-dimetilformamida (DMF), se añadieron 0,33 g (4,0 mmol) de acetato de sodio y se calentó la mezcla hasta 60°C. Después de 3,5 h, se eliminaron mediante destilación 32 ml de DMF a 50°C a presión reducida. El producto precipitó tras la adición de una mezcla de 25 ml de metanol y 25 ml de H₂O. Se recogieron los sólidos y se lavaron con 10 ml de agua y 10 ml de metanol. Se obtuvieron 7,8 g (pureza mediante HPLC cuant. del 97,8% en peso correspondiente a un rendimiento químico del 93%; método de HPLC A; t_R = 5,9 min) del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7,27 (1 H, d), 7,18 (1 H, d), 4,76 (2H, s), 3,80 (6H, s), 2,38 (1 H, s).

Ejemplo 4.2:

- 30 Se disolvieron 0,56 g (2,5 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo y 0,98 g (2,5 mmol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza del 96%) en 20 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadieron 49 mg (0,50 mmol) de acetato de potasio y se calentó la mezcla hasta 60°C. Tras 4 h se eliminó el disolvente. El producto solidificó tras la adición de 10 g de metanol acuoso al 60%. Se recogieron los sólidos y se lavaron dos veces con 2 ml de metanol acuoso al 60%. Se obtuvieron 0,95 g (pureza mediante HPLC cuant. del 99,5% en peso correspondiente a un rendimiento químico del 92%; método de HPLC A; t_R = 5,9 min) del compuesto del título.

Ejemplo 4.3:

- 40 Se disolvieron 1,03 g (4,02 mmol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-ona en 20 ml de THF. Se añadió una disolución de 0,63 g (4,02 mmol) de cloroformiato de fenilo en THF a 55°C. Se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura. Se separó el HCl formado mediante una corriente de nitrógeno. Se añadieron 8 ml de DMF y se eliminó por destilación el THF a vacío. Se añadieron 65 mg (0,79 mmol) de acetato de sodio y 0,97 g (4,02 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo (pureza del 93%) y se agitó la mezcla a 45°C hasta que la HPLC mostró conversión completa. Se eliminaron por destilación 6 g de DMF a presión reducida y el producto precipitó tras la adición de 8 g de metanol acuoso al 60%. Se recogieron los sólidos, se lavaron dos

veces con metanol acuoso al 60% y se secaron a vacío. Se obtuvieron 1,51 g (pureza mediante HPLC cuant. del 97,3% correspondiente a un rendimiento químico del 97%; método de HPLC A; t_R = 5,9 min) del compuesto del título.

Ejemplo 4.4:

- 5 Se disolvieron 3,24 g (20,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de metilo en 30 g de DMF y se añadieron 0,21 g (2,0 mmol) de Na_2CO_3 . Se redujo la presión hasta 12 mbar y se calentó la mezcla hasta reflujo (40-42°C). Se añadieron 7,96 g (20,0 mmol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza del 94,5%) en 20 g de DMF de manera continua a lo largo de 60 min. Se eliminó por codestilación con DMF el metanol formado en el transcurso de la reacción. El volumen de disolvente se mantuvo constante mediante la adición de DMF pura de un segundo recipiente de alimentación. Se agitó la mezcla durante otros 30 min a esta temperatura y durante 90 min a 25°C. La disolución resultante (39,5 g) contenía el 20,2% en peso del compuesto del título correspondiente a un rendimiento químico del 96,5% (método de HPLC A; t_R = 5,9 min).

Ejemplo 4.5:

- 15 En un reactor con agitación, inertizado con nitrógeno, se precargaron 118,7 g de acetato de etilo seco (100%) y 59,3 g (0,375 mol) de clorofornio de fenilo (99%) y se calentaron hasta 85°C (condiciones de reflujo). Se precalentó hasta 60°C una disolución de 100 g (0,354 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-ona (90,7%) en 400 g de acetato de etilo y se dosificó a lo largo de 2,5 h. Durante la dosificación se formó gas HCl como coproducto y se envió a un lavador químico que funcionaba con NaOH (10%).
- 20 Tras un tiempo de reacción posterior de 0,5 h a 79°C (condiciones de reflujo), se eliminaron por destilación 400 g del disolvente a presión normal. Posteriormente, se añadieron 400 g de acetato de etilo nuevo y se eliminaron por destilación de nuevo. Se añadieron 441,4 g de DMF y se eliminaron por destilación 162,8 g de disolvente (principalmente acetato de etilo) a 120-10 mbar y temperaturas internas de hasta 50°C. Se añadieron a 50°C 80,1 g (0,350 mol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo (98,1%) seguido por 5,8 g (0,071 mol) de acetato de sodio seco (100%). Se agitó la mezcla 3,5 h a 50°C. Después de eso se eliminaron por destilación 258,0 g de DMF a 5-10 mbar y temperaturas internas de hasta 55°C. Para la precipitación del compuesto del título se precargaron 601,8 g de una mezcla de metanol/agua 3:2 en un segundo reactor y se calentó hasta 50°C.

- 30 Se añadieron a 50°C 1,8 g (0,0044 mol) de 1,5-dimetil-6-tioxo-3-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]-1,3,5-triazinano-2,4-diona. Entonces se dosificó la disolución en DMF concentrada del producto de partida en 1,5 h a 50°C. Después de eso se enfrió la mezcla hasta 10°C y se agitó 0,5 h a 10°C. Se aisló el producto precipitado mediante filtración y se lavó dos veces con 150 g de una mezcla de metanol/agua 3:2 preenfriada hasta 0°C. Se secó la torta de filtro húmeda en un horno de secado a vacío. Se obtuvieron 134,9 g (0,315 mol) del compuesto del título (pureza del 96,3% en peso determinada mediante HPLC cuant. (método de HPLC B; t_R = 7,1 min) (correspondiente a un rendimiento químico del 89%).

Ejemplo 4.6:

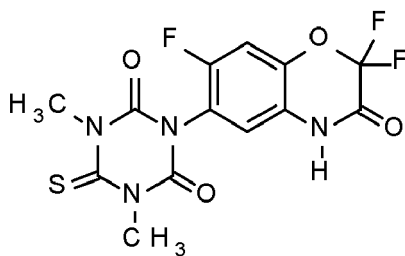
- 40 Se cargaron 44 g (0,27 mol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de metilo, pureza del 94,1%, en 414 g de DMF en un recipiente de vidrio de laboratorio. Se añadieron 4,64 g (44 mmol) de Na_2CO_3 . Se calentó la mezcla hasta reflujo a 10 mbar/40°C. Después de eso se dosificaron 111 g (0,27 mol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza del 91,6%) en 372 g de DMF a 40°C bajo reflujo de DMF a lo largo de 4 h (40°C, 10 mbar). El metanol generado no se condensó junto con la DMF y, por tanto, se eliminó de la mezcla. Tras la agitación posterior de 30 min, se eliminó por destilación la parte principal de la DMF (10-20 mbar, 50°C). Se enfrió el contenido del recipiente hasta 20°C y se añadió una mezcla de 487 g de MeOH y 487 g de agua desmineralizada para la precipitación. Se enfrió la suspensión resultante hasta 3°C y se filtró el producto, se lavó con agua y se secó en una cabina de vacío a 50°C.

- 45 Se han obtenido 107 g (0,255 mol) del producto con una pureza del 98,4% determinada mediante HPLC cuant. (método de HPLC A; t_R = 5,9 min) (correspondiente a un rendimiento químico del 94,5%).

Ejemplo 4.7:

- 50 Se añadieron 0,38 g (2,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de etilo con una pureza del 91,9% a 3,5 g de DMF. Con agitación, se añadieron 0,76 g (2,0 mmol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza del 98,5%) y 0,01 g (0,14 mmol) de polvo de NaOH a 35°C. Tras un periodo de agitación posterior de 2 h, se determinó un rendimiento químico del 70,1% mediante analítica de HPLC cuantitativa (método de HPLC A; t_R = 5,9 min) de la disolución de producto.

Ejemplo 4.8: 1,5-Dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona

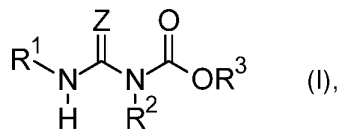


5 Se disolvieron 0,97 g (5,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotiil)carbamato de metilo con una pureza del 83,3% en 4,2 g de DMF. Se añadieron 0,14 g (1,7 mmol) de acetato de sodio. Se agitó la mezcla a 60°C a una presión de 25 mbar. Por medio de una jeringa se añadió una disolución de 1,32 g (3,7 mmol) de N-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)carbamato de fenilo (pureza del 95,7%) en 4,2 g de DMF en el plazo de 2 h. De vez en cuando se añadió DMF nueva para mantener el volumen de disolvente. Tras un periodo de agitación posterior de 1 h, se determinó un rendimiento químico del 73% mediante analítica de HPLC cuantitativa (método de HPLC A; $t_R = 4,9$ min) de la disolución de producto.

^1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz): 11,98 (1 H, a), 10,07 (1 H, a), 7,54 (1 H, d), 7,40-7,49 (3H, m), 7,20-7,30 (3H, m).

REIVINDICACIONES

1. Carbamatos de fórmula (I),



en la que

5 R^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^2 es metilo;

10 R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cianoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, nitroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que los anillos de arilo o heteroarilo están no sustituidos, parcial o completamente halogenados, o sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OH, alcóxido $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalcóxido $\text{C}_1\text{-C}_6$, formilo, alquilcarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxycarbonilo y alcóxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

y

Z es S.

15 2. Carbamatos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o arilo, en el que el anillo de arilo está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

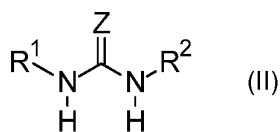
3. Carbamatos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

4. Carbamatos de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que R^1 es metilo.

5. Carbamato de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R^1 y R^3 son ambos metilo.

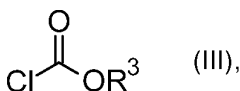
6. Carbamato de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que R^1 es metilo y R^3 es fenilo.

20 7. Procedimiento para la preparación de carbamatos de fórmula (I) según la reivindicación 1, en el que se hacen reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (II),



en la que R^1 , R^2 y Z se definen como en la reivindicación 1;

con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (III)



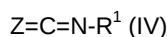
25

en la que R^3 se define como en la reivindicación 1;

en presencia de una base.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) se preparan

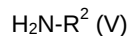
a) haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (IV)



30

en la que R^1 y Z se definen como en la reivindicación 1;

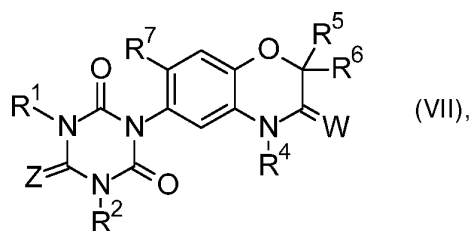
con aminas de fórmula (V)



en la que R^2 se define como en la reivindicación 1.

- 5 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los compuestos de (tio)urea de fórmula (II) no se aíslan, y la mezcla de reacción obtenida en la etapa a) se usa directamente en la reacción para dar carbamatos de fórmula (I).

10. Uso de carbamatos de fórmula (I) para la preparación de benzoxazinonas de fórmula (VII)



en la que

- 10 R^1 , R^2 y Z son tal como se define en la reivindicación 1;

R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , haloalquino C_3-C_6 , alcoilo C_1-C_6 o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 ;

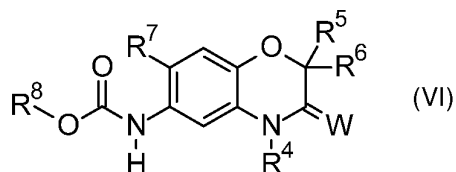
R^5 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

- 15 R^7 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ; y

W es O o S;

en el que los carbamatos de fórmula (I) según la reivindicación 1 se hacen reaccionar con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI)



- 20 en la que

R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_3-C_6 , haloalqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , haloalquino C_3-C_6 , alcoilo C_1-C_6 o cicloalquil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 ;

R^5 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^6 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

- 25 R^7 es H, halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^8 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , nitroalquilo C_1-C_6 , arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C_1-C_6 , en el que los anillos de arilo o heteroarilo están no sustituidos, parcial o completamente halogenados, o sustituidos con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , OH, alcoilo C_1-C_6 , haloalcoilo C_1-C_6 , formilo, alquilcarbonilo C_1-C_6 ,

hidroxicarbonilo y alcoxycarbonilo C₁-C₆; y W es O o S;
en presencia de una base.