

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 553**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.08.2013 PCT/EP2013/066719**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14026928**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2013 E 13747408 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2885296**

54 Título: **Procedimiento para fabricar benzoxazinonas**

30 Prioridad:

**17.08.2012 US 201261684160 P**  
**17.08.2012 EP 12180843**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.12.2016**

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 2 594 553 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

Procedimiento para fabricar benzoxazinonas

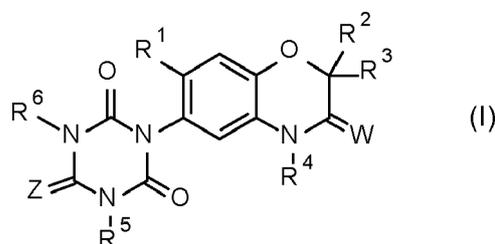
La invención se refiere a un procedimiento para fabricar benzoxazinonas de fórmula (I), que son compuestos activos herbicidas.

- 5 El documento WO 2010/145992 da a conocer una síntesis de benzoxazinonas herbicidas a partir de amino-benzoxazinonas por medio de los correspondientes isocianatos. Este procedimiento requiere el uso de difosgeno. Por tanto, hay todavía espacio para la mejora, específicamente en vista de aspectos económicos y ecológicos.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento eficaz para fabricar benzoxazinonas de fórmula (I) que también ofrece una alternativa al uso de difosgeno.

- 10 Sorprendentemente, se ha encontrado que las benzoxazinonas de fórmula (I) pueden prepararse haciendo reaccionar carbamatos de fórmula (II) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) en presencia de una base.

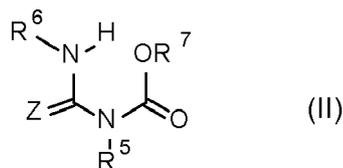
Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar benzoxazinonas de fórmula (I),



en la que

- 15 R<sup>1</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenoilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 20 R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>6</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 W es O o S; y  
 Z es O o S;

en el que se hacen reaccionar carbamatos de fórmula (II),

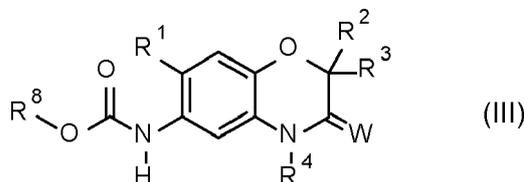


- 25 en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se definen como en la fórmula (I); y

R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

en los 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<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III),



5

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y W se definen como en la fórmula (I); y

R<sup>8</sup> es haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en los 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<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, formilo, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxicarbonilo y alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10

en presencia de una base.

Además la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar benzoxazinonas de fórmula (I) partiendo de carbamatos de fórmula (II), que se han preparado haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) en presencia de una base.

15 Además la presente invención se refiere a un procedimiento para fabricar benzoxazinonas de fórmula (I) partiendo de carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), que se han preparado haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII), opcionalmente en presencia de una base.

Los restos orgánicos mencionados en la definición de los compuestos y los sustituyentes según la invención, especialmente de las variables R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> 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 C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

20

Ejemplos de tales significados son:

- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: por ejemplo CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, n-propilo, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-butilo, CH(CH<sub>3</sub>)-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

25 - alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y también los restos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilcarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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;

30

- haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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;

35

- haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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;

40

- cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y también los restos cicloalquilo de cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: hidrocarburos saturados monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros de anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

5 - alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>: 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 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>: un radical alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> tal como se mencionó anteriormente, y también etenilo;

20 - haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>: un radical alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 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;

25 - alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>: 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 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>: alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> tal como se mencionó anteriormente y también etinilo;

30 - haloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>: alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: por ejemplo metoxilo, etoxilo, propoxilo, 1-metiletoxilo, butoxilo, 1-metil-propoxilo, 2-metilpropoxilo y 1,1-dimetiletoxilo;

35 - alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y también los restos alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como se mencionó anteriormente, y también, por ejemplo, pentoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxilo, 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;

45 - haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>: un radical alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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-etoxilo, 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;

50 - haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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;

- arilo y también los restos arilo de arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>: un carbociclo aromático de mono- a trinuclear que tiene de 6 a

14 miembros de anillo, tal como por ejemplo fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno;

- 5 - 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 y 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).

La reacción de los carbamatos de fórmula (II) con las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) 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, particularmente preferido en el intervalo de desde 0 hasta 120°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 80°C.

- 20 En una realización del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (II) y las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) se usan en cantidades equimolares.

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

- 25 En otra realización del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (II) se usan en exceso con respecto a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III). Esta realización se prefiere.

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

- 30 La reacción de los carbamatos de fórmula (II) con las carbamat-benzoxazinonas 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.

- 35 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; formiatos, acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo y otras sales de metal 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;
- 40 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 de metal alcalino (bicarbonatos) tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; 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
- 45 además bases orgánicas, tales como amoniaco, aminas terciarias como alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente trialquilaminas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-etildiisopropilamina; 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).

- 50 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.

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.

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

- 5 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, especialmente preferido desde 0,3 hasta 0,1 equivalentes molares basándose en las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III).

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

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

15 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>, 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).

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

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

30 Para la reacción, los carbamatos de fórmula (II), los carbamatos-benzoxazinonas 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 carbamatos de fórmula (II) y los carbamatos-benzoxazinonas 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 carbamatos de fórmula (II) y posteriormente añadir los carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (III), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, en el recipiente de reacción.

Puede ser ventajoso añadir la base poco a poco.

- 35 En una realización del procedimiento según la invención, las carbamat-benzoxazinonas 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 carbamatos de fórmula (II) al recipiente de reacción.

40 En una realización preferida del procedimiento según la invención, los carbamatos 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 las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) al recipiente de reacción. En una realización particular adicional del procedimiento según la invención, en el caso en el que R<sup>7</sup> dentro de los carbamatos de fórmula (II) es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, especialmente preferido metilo, los carbamatos 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 las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción. 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 (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 las carbamat-benzoxazinonas 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, las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) se disolverán preferiblemente en un disolvente.

50 En otra realización preferida del procedimiento según la invención, los carbamatos de fórmula (II) y las carbamat-benzoxazinonas 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. La temperatura de reacción dentro de tal realización preferida está preferiblemente en el intervalo de desde 0 hasta 120°C, más preferiblemente en el intervalo de desde 20 hasta 80°C. Tal realización se prefiere particularmente en el caso en el que R<sup>7</sup> dentro de los carbamatos de fórmula (II) es arilo, especialmente preferido fenilo. En una realización adicional preferida de la invención, los carbamatos de fórmula (II) y los carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (III) se cargan inicialmente y luego la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o prácticamente la totalidad (> 95%), de la base se añade al mismo. La reacción, si es apropiado, puede completarse mediante dosificación en base adicional.

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 semicontinua.

Se da preferencia a retirar parcial o completamente el compuesto R<sup>7</sup>O-H formado en el transcurso de la reacción de los carbamatos de fórmula (II) con carbatat-benzoxazinonas de fórmula (III), especialmente cuando el compuesto R<sup>7</sup>O-H es un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 la que los compuestos R<sup>7</sup>O-H, si es apropiado, se retiran por destilación parcial o completamente de la mezcla de reacción, opcionalmente como un azeótropo con el disolvente.

Si es apropiado, puede introducirse disolvente nuevo en la mezcla para compensar o el disolvente retirado por destilación con los compuestos R<sup>7</sup>O-H puede recircularse a la reacción tras el agotamiento por destilación opcional de los compuestos R<sup>7</sup>O-H. Por estos motivos, es ventajoso que el disolvente usado tenga 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<sup>7</sup>O-H formados en la reacción (cada uno a presión atmosférica).

Apropiadamente, la reacción de los carbamatos de fórmula (II) con carbatat-benzoxazinonas de fórmula (III) 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 permite en primer lugar que el compuesto R<sup>7</sup>O-H, si es apropiado junto con el disolvente, se retire por destilación y simultáneamente permite la retirada y recirculación de cualquier disolvente retirado por destilación con el compuesto R<sup>7</sup>O-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 de los mismos 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 retira por métodos habituales, por destilación por ejemplo. El producto en bruto puede llevarse entonces a un disolvente orgánico no miscible con agua, extraerse cualquier impureza con agua acidificada o no acidificada, y el sistema puede secarse entonces y the disolvente retirarse a presión reducida. Para la 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.

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 se concentrará generalmente y/o se enfriará y/o se añadirá un precipitante. Precipitantes adecuados son disolventes en los que las benzoxazinonas de fórmula (I) se disuelven sólo en un grado ligero, 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 cristalización puede ir seguida por medidas de purificación adicionales.

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 pH de entre 6 y 8, preferiblemente pH = 7. Ácidos adecuados para este fin son ácidos orgánicos y ácidos minerales acuosos conocidos por el trabajador experto, tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, por ejemplo.

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 la adición de un disolvente no polar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de los disolventes mencionados).

Ha de entenderse que las realizaciones preferidas de la invención mencionadas a continuación en el presente documento son preferidas o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí.

Según una realización preferida de la invención se da preferencia también a la preparación de las benzoxazinonas

de fórmula (I), en la que las variables, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, tienen los siguientes significados:

R<sup>1</sup> es preferiblemente H o F; particularmente preferido H; también es preferiblemente halógeno; particularmente preferido F o Cl; especialmente preferido F;

5 R<sup>2</sup> es preferiblemente halógeno; particularmente preferido Cl o F; especialmente preferido F;

R<sup>3</sup> es preferiblemente H, Cl o F; particularmente preferido H o F, especialmente preferido H; también es preferiblemente halógeno, particularmente preferido F o Cl, especialmente preferido F;

10 R<sup>4</sup> es preferiblemente alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o haloalquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente alquino C<sub>3</sub> o haloalquino C<sub>3</sub>, particularmente preferido CH<sub>2</sub>C≡CH, CH<sub>2</sub>C≡CCl o CH<sub>2</sub>C≡CBr; también es preferiblemente alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, particularmente preferido propargilo o ciclopropilmetilo; también es preferiblemente alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente alquino C<sub>3</sub>; particularmente preferido CH<sub>2</sub>C≡CH; también es preferiblemente haloalquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, más preferiblemente haloalquino C<sub>3</sub>, particularmente preferido CH<sub>2</sub>C≡CCl o CH<sub>2</sub>C≡CBr;

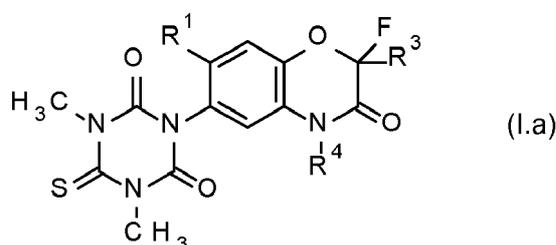
R<sup>5</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; lo más preferiblemente CH<sub>3</sub>;

R<sup>6</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; lo más preferiblemente CH<sub>3</sub>;

15 W es preferiblemente O, también es preferiblemente S;

Z es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

También se da preferencia particular a la preparación de benzoxazinonas de fórmula (I.a), que corresponden a benzoxazinonas de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es F, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son CH<sub>3</sub>, W es O y Z es S:



20 en la que las variables R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados, en particular los significados preferidos, tal como se definieron anteriormente; con la mayor preferencia a la preparación de benzoxazinonas de fórmulas (I.a.1) a (I.a.54) de la tabla A enumerada a continuación, en la que las variables R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla A (benzoxazinonas de fórmulas I.a.1 a I.a.54); y en la que las definiciones de las variables R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son de particular importancia para el procedimiento y los compuestos según la invención no sólo en  
25 combinación entre sí sino en cada caso también por sí mismo:

Tabla A

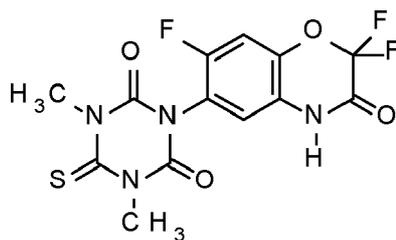
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
l.a.1	H	H	H
l.a.2	H	H	CH <sub>3</sub>
l.a.3	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.4	H	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.5	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.6	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.7	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
l.a.8	H	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.9	H	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
l.a.10	H	F	H
l.a.11	H	F	CH <sub>3</sub>
l.a.12	H	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.13	H	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.14	H	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.15	H	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.16	H	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
l.a.17	H	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.18	H	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
l.a.19	F	H	H
l.a.20	F	H	CH <sub>3</sub>
l.a.21	F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

l.a.44	Cl	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.45	Cl	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
l.a.46	Cl	F	H
l.a.47	Cl	F	CH <sub>3</sub>
l.a.48	Cl	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.49	Cl	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

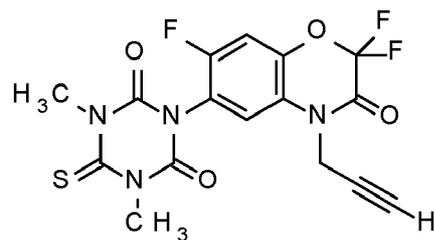
l.a.22	F	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.23	F	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.24	F	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.25	F	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
l.a.26	F	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.27	F	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
l.a.28	F	F	H
l.a.29	F	F	CH <sub>3</sub>
l.a.30	F	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.31	F	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.32	F	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.33	F	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.34	F	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
l.a.35	F	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.36	F	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
l.a.37	Cl	H	H
l.a.38	Cl	H	CH <sub>3</sub>
l.a.39	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.40	Cl	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
l.a.41	Cl	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.42	Cl	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.43	Cl	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>

l.a.50	Cl	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.51	Cl	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
l.a.52	Cl	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
l.a.53	Cl	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
l.a.54	Cl	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br

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



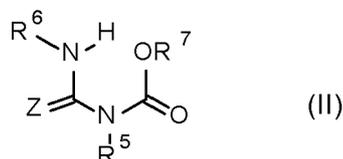
(l.a.28)



(l.a.35)

Se da preferencia muy particular a la preparación de la benzoxazinona de fórmula (I.a.28) tal como se definió anteriormente. También se da preferencia muy particular a la preparación de la benzoxazinona de fórmula (I.a.35) tal como se definió anteriormente.

5 Con respecto a los sustituyentes dentro de los carbamatos de fórmula (II) necesarios para el procedimiento según la invención,



las realizaciones particularmente preferidas de los carbamatos de fórmula (II) corresponden, o bien independientemente de entre sí o bien en combinación entre sí, a las de las variables de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Z de fórmula (I); y

R<sup>7</sup> es preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, heteroarilo de 5 ó 6 miembros o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

10 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

20 de manera particularmente preferida alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

25 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 CH<sub>3</sub>;

también de manera particularmente preferida arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

30 de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

lo más preferido está no sustituido;

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

también lo más preferido está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;

también de manera particularmente preferida alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

5 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 CH<sub>3</sub>;

de manera especialmente preferida alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera más preferida CH<sub>3</sub>;

10 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15 de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

20 también de manera especialmente preferida arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en el que el anillo de arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

25 de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

R<sup>7</sup> es también preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o bencilo,

30 más preferiblemente metilo, etilo, fenilo o bencilo,

de manera especialmente preferible metilo, fenilo o bencilo,

en el que el anillo de bencilo o fenilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

de manera particularmente preferida alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, en el que el anillo de fenilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

5 de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

10 también de manera particularmente preferida fenilo o bencilo, en el que el anillo de bencilo o fenilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

de manera más preferida está no sustituido;

15 también de manera más preferida está sustituido con un átomo de cloro,

también de manera más preferida está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;

también de manera particularmente preferida alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo, en el que el anillo de bencilo está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

20 de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

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 CH<sub>3</sub>;

25 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

de manera particularmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera especialmente preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;

de manera más preferida está no sustituido;

30 también de manera más preferida está sustituido con un átomo de cloro,

también de manera más preferida está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;

Z es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

35 También se da preferencia particular a carbamatos de fórmulas (II.1) a (II.8) de la tabla B enumerada a continuación, en la que las variables R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y Z tienen juntas los significados facilitados en una fila de la tabla B (carbamatos de fórmulas II.1 a II.8); y en la que las definiciones de las variables R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> 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 mismo:



exceso con respecto a los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV).

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

5 En otra realización del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) se usan en exceso con respecto a los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V).

Preferiblemente la razón molar de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) con respecto al compuesto de (tio)urea de fórmula (IV) está en el intervalo de desde 0,9:1 hasta 1,5:1, preferiblemente desde 1,05:1 hasta 1,15:1, especialmente preferido 1,1:1, más preferido 1,05:1.

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

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

15 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, amida 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.

30 Ejemplos de bases que contienen nitrógeno adecuadas son alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, 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).

Bases preferidas son carbonatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo, hidrogenocarbonatos (bicarbonatos) de metal alcalino y alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

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

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.

40 Las bases se emplean generalmente en cantidades equimolares, sin embargo también pueden emplearse 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 (IV) 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 (IV).

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

45 La reacción de los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) con los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) 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 (IV) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) al menos parcial y preferiblemente de manera completa en las

condiciones de reacción.

5 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>; 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'-  
10 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 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.

15 Para la reacción, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV), los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) 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 (IV) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) pueden cargarse inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el disolvente deseado, y luego pueden  
20 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 (IV) y posteriormente añadir los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, al recipiente de reacción.

Podría ser ventajoso añadir la base poco a poco.

25 En una realización del procedimiento según la invención, los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) 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 (IV), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción.

30 En una realización preferida del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) 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 (V), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción. Una realización de este tipo es particularmente preferida en caso de que R<sup>7</sup> dentro de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) sea alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de manera especialmente preferida metilo.

35 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 (IV) 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 (V) 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 (V) se disolverán preferiblemente en un disolvente.

40 En otra realización preferida del procedimiento según la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) 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.

45 Una realización de este tipo es particularmente preferida en caso de que R<sup>7</sup> dentro de los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) sea arilo, de manera especialmente preferida fenilo.

En una realización adicional preferida de la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) y los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) 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.

50 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.

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.

- 5 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.

- 10 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.

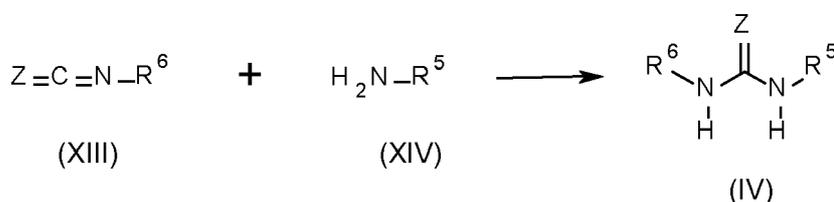
Por consiguiente, en una realización adicional del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I)

- 15 a) haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) para dar carbamatos de fórmula (II); y

b) haciendo reaccionar los carbamatos de fórmula (II) de la etapa a) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

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

- 20 Los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (XIII) con aminas de fórmula (XIV):



en las que  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y Z son tal como se definen en las fórmulas (I) y (II) anteriormente.

- 25 La reacción de iso(tio)cianatos de fórmula (XIII) con aminas de fórmula (XIV) 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).

La reacción de los iso(tio)cianatos de fórmula (XIII) con aminas de fórmula (XIV) se lleva a cabo en un disolvente.

- 30 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos  $\text{C}_5$ - $\text{C}_8$ ; 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, hidrocarburos aromáticos, nitrilos y ésteres tal como se definieron anteriormente. Disolventes particularmente preferidos son THF, acetonitrilo y acetato de etilo.

- 40 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 (XIII) requeridos para la preparación de los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) están disponibles comercialmente.

Las aminas de fórmula (XIV) requeridas para la preparación de los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) están disponibles comercialmente.

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

a) haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (XIII) con aminas de fórmula (XIV) para dar compuestos de (tio)urea de fórmula (IV);

10 b) haciendo reaccionar los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) de la etapa a) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) para dar carbamatos de fórmula (II); y

c) haciendo reaccionar los carbamatos de fórmula (II) de la etapa b) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

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

En otra realización, los compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) 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 (V) para dar carbamatos de fórmula (II) tal como se describió anteriormente.

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

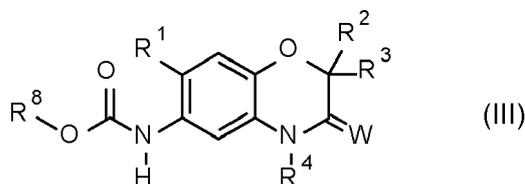
a) haciendo reaccionar iso(tio)cianatos de fórmula (XII) con aminas de fórmula (XIV);

b) haciendo reaccionar la mezcla de reacción que resulta de la etapa a) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) para dar carbamatos de fórmula (II); y

25 c) haciendo reaccionar los carbamatos de fórmula (II) de la etapa b) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

Los ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) necesarios para la preparación de los carbamatos de fórmula (II) están disponibles comercialmente.

Con respecto a las variables dentro de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III),



30 las realizaciones particularmente preferidas de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) corresponden, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, a las de las variables de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y W de fórmula (I) y

R<sup>8</sup> es preferiblemente haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo o arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

en el que el anillo de arilo está

35 no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

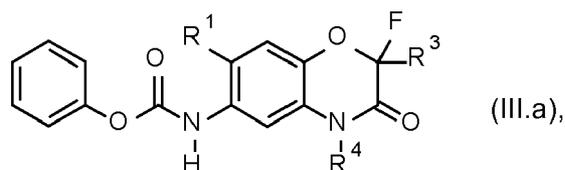
- de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;
- lo más preferido está no sustituido;
- 5 también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;
- también lo más preferido está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;
- de manera particularmente preferida haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo,
- en el que el anillo de arilo está
- 10 no sustituido, parcial o completamente halogenado, o sustituido con de uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 15 de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;
- 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 CH<sub>3</sub>;
- de manera especialmente preferida haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 20 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 25 de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>;
- lo más preferido está no sustituido;
- también lo más preferido está sustituido con un átomo de cloro;
- 30 también lo más preferido está sustituido con un grupo CH<sub>3</sub>;
- 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera particularmente preferida está no sustituido, parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;
- 35 de manera especialmente preferida está no sustituido o sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; de manera más preferida está no sustituido, sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>; 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 CH<sub>3</sub>;
- 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

de manera particularmente preferida está parcial o completamente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

- 5 de manera especialmente preferida está sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; más preferido está sustituido con un átomo de cloro o con un grupo CH<sub>3</sub>.

Se da preferencia particular a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III.a), que corresponden a las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) en la que R<sup>2</sup> es F, R<sup>8</sup> es fenilo y W es O:



- 10 en la que las variables R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen los significados, en particular los significados preferidos, tal como se definieron anteriormente; se da especial preferencia a las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas (III.a.1) a (III.a.54) de la tabla C enumerada a continuación, en las que las variables R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla C (carbamat-benzoxazinonas de formulas III.a.1 a III.a.54); y en donde las definiciones de las variables R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son de particular importancia para el procedimiento según la invención no sólo en combinación
- 15 entre sí sino también en cada caso por sí mismo:

Tabla C

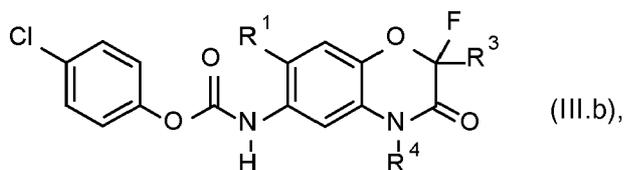
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
III.a.1	H	H	H
III.a.2	H	H	CH <sub>3</sub>
III.a.3	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.4	H	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.5	H	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.6	H	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.7	H	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.8	H	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.9	H	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
III.a.10	H	F	H
III.a.11	H	F	CH <sub>3</sub>

## ES 2 594 553 T3

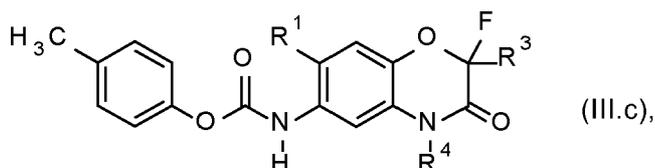
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
III.a.12	H	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.13	H	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.14	H	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.15	H	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.16	H	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.17	H	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.18	H	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
III.a.19	F	H	H
III.a.20	F	H	CH <sub>3</sub>
III.a.21	F	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.22	F	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.23	F	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.24	F	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.25	F	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.26	F	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.27	F	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
III.a.28	F	F	H
III.a.29	F	F	CH <sub>3</sub>
III.a.30	F	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.31	F	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.32	F	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.33	F	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.34	F	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.35	F	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.36	F	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
III.a.37	Cl	H	H
III.a.38	Cl	H	CH <sub>3</sub>
III.a.39	Cl	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.40	Cl	H	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.41	Cl	H	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.42	Cl	H	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.43	Cl	H	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.44	Cl	H	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.45	Cl	H	CH <sub>2</sub> C≡C-Br
III.a.46	Cl	F	H
III.a.47	Cl	F	CH <sub>3</sub>
III.a.48	Cl	F	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
III.a.49	Cl	F	CH <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>

No.	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
III.a.50	Cl	F	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.51	Cl	F	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
III.a.52	Cl	F	CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>
III.a.53	Cl	F	CH <sub>2</sub> C≡CH
III.a.54	Cl	F	CH <sub>2</sub> C≡C-Br

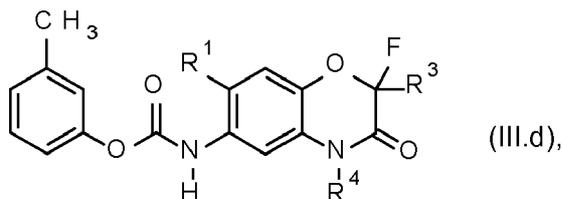
También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula III.b, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.b.1 a III.b.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.a.1 a III.a.54 sólo en que R<sup>8</sup> es 4-clorofenilo:



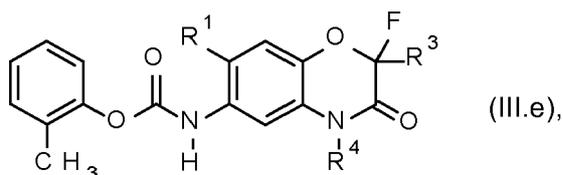
También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula III.c, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.c.1 a III.c.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.a.1 a III.a.54 sólo en que R<sup>8</sup> es 4-CH<sub>3</sub>-fenilo:



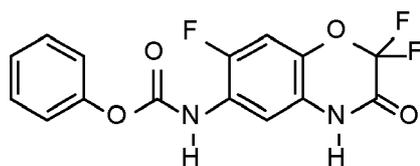
También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula III.d, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.d.1 a III.d.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.a.1 a III.a.54 sólo en que R<sup>8</sup> es 3-CH<sub>3</sub>-fenilo:



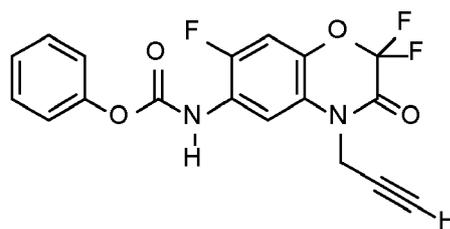
También se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmula III.e, se prefieren particularmente las carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.e.1 a III.e.54, que difieren de las correspondientes carbamat-benzoxazinonas de fórmulas III.a.1 a III.a.54 sólo en que R<sup>8</sup> es 2-CH<sub>3</sub>-fenilo:



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



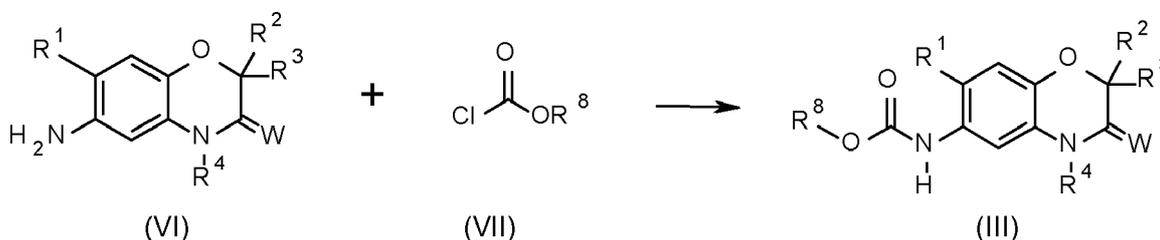
(III.a.28)



(III.a.35)

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

- 5 Las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI) necesarias para el procedimiento según la invención pueden prepararse haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII), opcionalmente en presencia de una base:



- 10 En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) 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.

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 (VII) se usan en exceso con respecto a las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI).

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

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

- 25 Preferiblemente la razón molar de los compuestos de fórmula (VII) con respecto a las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) 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 (VI) con los compuestos de fórmula (VII) se lleva a cabo en presencia de una base.

- 30 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  
35 alcalino y metal alcalinotérreo tales como acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio

5 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.

10 Ejemplos de bases que contienen nitrógeno adecuadas son alquilaminas C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, preferiblemente trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, N-etildisopropilamina, 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.

15 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.

20 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 (VI) con los compuestos de fórmula (VII) se lleva a cabo en ausencia de una base. Se prefiere tal realización.

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

30 Ejemplos de disolventes adecuados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>; 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.

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

45 Para la reacción, las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI), los compuestos de fórmula (VII) 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 (VI) y los compuestos de fórmula (VII) 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 (VI) y posteriormente añadir los compuestos de fórmula (VII), si es apropiado en un disolvente, en condiciones de reacción, al recipiente de reacción.

50 En una realización del procedimiento según la invención, los compuestos de fórmula (VII) y opcionalmente 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 (VI), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de

reacción.

5 En otra realización del procedimiento según la invención, las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) 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 (VII), más preferiblemente se añaden poco a poco, al recipiente de reacción. Se prefiere tal realización.

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 las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) 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 (VII) 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 (VII) 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.

15 Podría ser ventajoso eliminar parcialmente, casi completamente o completamente el HCl formado en el transcurso de la reacción.

20 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.

25 En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) se realice en ausencia de una base, preferiblemente el disolvente y opcionalmente el exceso de compuestos de fórmula (VII) 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.

30 En el caso de que la reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) 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.

35 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.

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

40 a) haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III); y

b) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) de la etapa a) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

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

a) haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (IV) con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V) para dar carbamatos de fórmula (II);

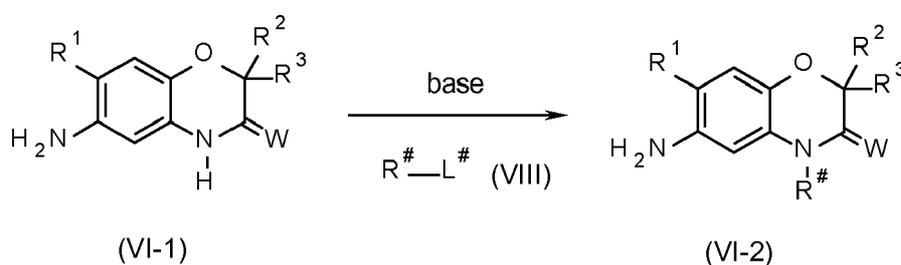
b) haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III); y

c) haciendo reaccionar los carbamatos de fórmula (II) de la etapa a) con carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) de la etapa b) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

5 Las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) necesarias para la preparación de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) pueden prepararse tal como sigue:

El término "amino-benzoxazinonas de fórmula (VI)" se combina con NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) (correspondientes a amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) en la que  $R^4$  es H), y amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) (correspondientes a amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) en la que  $R^4$  es  $R^\#$ ).

10 Las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) necesarias para la preparación de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ , pueden prepararse haciendo reaccionar NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^\#L^\#$ :



en la que

15  $R^\#$  es 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  $C_3-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  o cicloalquil  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ ;

$L^\#$  es halógeno u  $OS(O)_2R^9$ ;

20  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , nitroalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_1-C_6$ , en el que cada anillo de fenilo independientemente entre sí está no sustituido o sustituido con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN,  $NO_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ ; y

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y W se definen como en la fórmula (I) anterior.

25 Las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) que se convierten en las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) también pueden usarse en forma de una sal, por ejemplo en forma de su sal de metal alcalino y metal alcalinotérreo, preferiblemente en forma de sus sales de litio, sodio o potasio.

Si se usa una sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (VI-1), la adición de una base no es necesaria.

Los compuestos de fórmula (VIII),  $R^\#L^\#$ , necesarios para la preparación de las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2), están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, véase por ejemplo Houben-Weilo 1985, E11-2, página 1084.

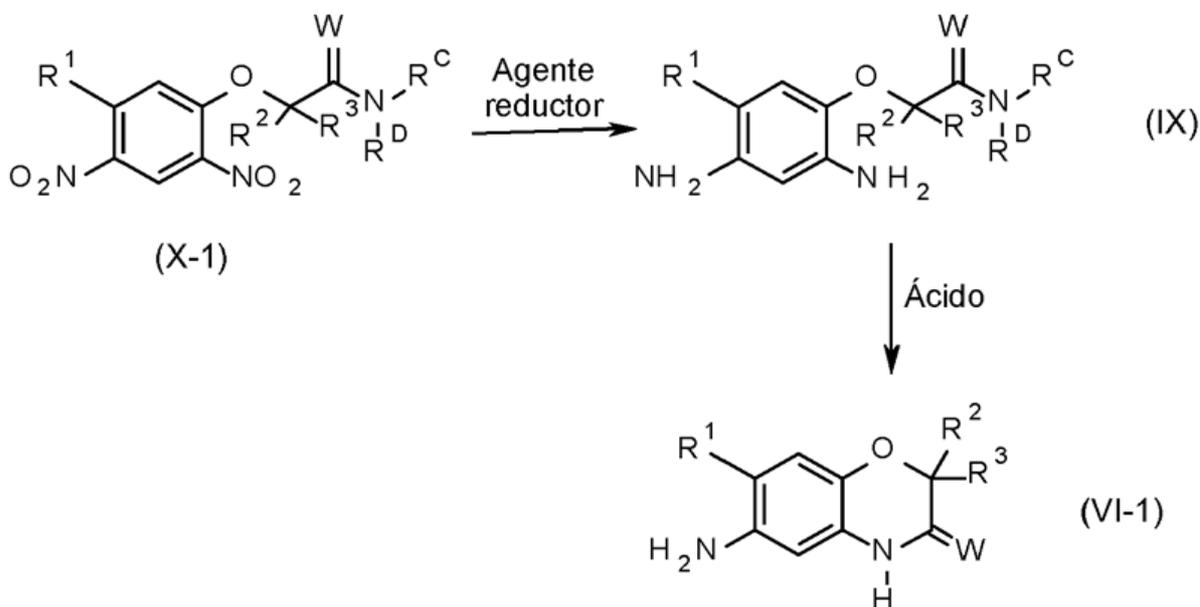
30 Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ ,

a) haciendo reaccionar NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^\#L^\#$ , para dar amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2);

35 b) haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) de la etapa a) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ ; y

c) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ , de la etapa b) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ .

5 The NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) (correspondientes a amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) en la que R<sup>4</sup> es H) necesarias para la preparación de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que R<sup>4</sup> es H, o para las benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2), pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX) y posteriormente tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido:



en las que

10 R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup> son independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cianoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, nitroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, di(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-aminoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o bencilo, en el que el anillo de fenilo y el anillo de bencilo están independientemente entre sí no sustituidos o sustituidos con de 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo de 3 a 6 miembros saturado o aromático, que contiene  
 15 opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, estando el anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y W se definen como en la fórmula (I) anterior.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I) en la que R<sup>4</sup> es H,

- 20 a) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX);
- b) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1);
- c) haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que R<sup>4</sup> es H; y
- 25 d) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que R<sup>4</sup> es H, de la etapa c) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es H.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I), en la que R<sup>4</sup> es R<sup>#</sup>,

- 30 a) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX);
- b) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula

(VI-1);

c) haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^{\#}L^{\#}$ , para dar amino-benzoxazinona 4-sustituida de fórmula (VI-2);

5 d) haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^{\#}$ ; y

e) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^{\#}$ , de la etapa d) con carbamatos de fórmula (II) con para dar benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es  $R^{\#}$ .

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (I) se preparan

10 a) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX);

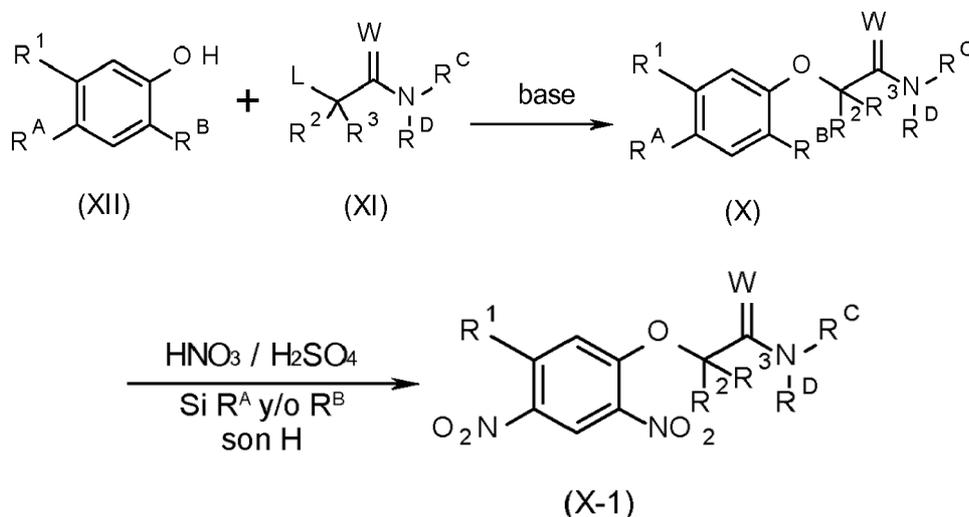
b) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1);

15 c) opcionalmente haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^{\#}L^{\#}$ , para dar amino-benzoxazinona 4-sustituida de fórmula (VI-2);

d) haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III); y

e) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), de la etapa d) con carbamatos de fórmula (II) con para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

20 Los compuestos de dinitro de fórmula (X-1) necesarios para preparar los compuestos de diamino de fórmula (IX) pueden obtenerse haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (XI) con fenoles de fórmula (XII) en presencia de una base para dar ariloxiacetamidas de fórmula (X) y, si  $R^A$  y/o  $R^B$  en la fórmula (X) son H, posteriormente tratando las ariloxiacetamidas de fórmula (X) con  $HNO_3/H_2SO_4$ :



25

en las que

$R^A$ ,  $R^B$  son independientemente H o  $NO_2$ ;

L es halógeno;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y W se definen como en la fórmula (I) anterior; y

30  $R^C$  y  $R^D$  se definen como anteriormente.

Las haloacetamidas de fórmula (XI) y los fenoles de fórmula (XII) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica.

5 Los fenoles de fórmula (XII) que se convierten en las ariloxiacetamidas de fórmula (X) también pueden usarse en forma de una sal, por ejemplo en forma de su sal de metal alcalino y metal alcalinotérreo, preferiblemente en forma de su sal de sodio, potasio, magnesio o calcio. Si se usa una sal del fenol de fórmula (XII), la adición de una base no es necesaria.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I) en la que  $R^4$  es H

10 a) haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (XI) con fenoles de fórmula (XII) en presencia de una base para obtener ariloxiacetamidas de fórmula (X);

b) si  $R^A$  y/o  $R^B$  en la fórmula (X) son H, haciendo reaccionar las ariloxiacetamidas de fórmula (X) con  $HNO_3/H_2SO_4$  para obtener compuestos de dinitro de fórmula (X-1);

c) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX);

15 d) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1);

e) haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es H; y

20 f) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es H, de la etapa e) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es H.

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención se preparan benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es  $R^\#$

a) haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (XI) con fenoles de fórmula (XII) en presencia de una base para obtener ariloxiacetamidas de fórmula (X);

25 b) si  $R^A$  y/o  $R^B$  en la fórmula (X) son H, haciendo reaccionar las ariloxiacetamidas de fórmula (X) con  $HNO_3/H_2SO_4$  para obtener compuestos de dinitro de fórmula (X-1);

c) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de diamino de fórmula (IX);

30 d) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1);

e) haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^\#L^\#$ , para dar amino-benzoxazinona 4-sustituida de fórmula (VI-2);

f) haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas 4-sustituidas de fórmula (VI-2) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ ; y

35 g) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ , de la etapa d) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I), en la que  $R^4$  es  $R^\#$ .

Por consiguiente, en una realización adicional preferida del procedimiento de la invención las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (I) se preparan

40 a) haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (XI) con fenoles de fórmula (XII) en presencia de una base para obtener ariloxiacetamidas de fórmula (X);

b) si  $R^A$  y/o  $R^B$  en la fórmula (X) son H, haciendo reaccionar las ariloxiacetamidas de fórmula (X) con  $HNO_3/H_2SO_4$  para obtener compuestos de dinitro de fórmula (X-1);

c) haciendo reaccionar compuestos de dinitro de fórmula (X-1) con un agente reductor para dar compuestos de

diamino de fórmula (IX);

d) tratando los compuestos de diamino de fórmula (IX) con un ácido para obtener NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1);

5 e) opcionalmente haciendo reaccionar las NH-benzoxazinonas de fórmula (VI-1) con una base y compuestos de fórmula (VIII),  $R^{\#}L^{\#}$ , para dar amino-benzoxazinona 4-sustituida de fórmula (VI-2);

f) haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas de fórmula (VI) con compuestos de fórmula (VII) para dar carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III); y

g) haciendo reaccionar las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), de la etapa d) con carbamatos de fórmula (II) para dar benzoxazinonas de fórmula (I).

10 Con respecto a las variables dentro de los compuestos de fórmulas (VI-1), (VI-2), (VIII), (IX), (X), (X-1), (XI) o (XII), las realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de fórmulas (VI-1), (VI-2), (VIII), (IX), (X), (X-1), (XI) o (XII) corresponde, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, a las de los sustituyentes de fórmulas (I), (II) o (III), o tienen, o bien independientemente entre sí o bien en combinación entre sí, los siguientes significados:

15  $R^C$  y  $R^D$  preferiblemente son independientemente entre sí alquilo  $C_1-C_6$ , cianoalquilo  $C_1-C_6$ , hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , fenilo o bencilo, en el que el anillo de fenilo y el anillo de bencilo están independientemente entre sí no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que  
20 consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_6$  o alcoxi  $C_1-C_6$ , o  $R^C$  y  $R^D$  junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo de 5 a 6 miembros saturado o aromático, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional del grupo O y N, estando el anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes alquilo  $C_1-C_6$ ; particularmente  
25 preferido son independientemente entre sí alquilo  $C_1-C_4$ , hidroxialquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_6$ -alquilo  $C_1-C_4$  o bencilo, en el que el anillo de bencilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_1-C_4$  o alcoxi  $C_1-C_4$ , especialmente preferido el anillo de bencilo está no sustituido, o  
30  $R^C$  y  $R^D$  junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo de 5 a 6 miembros saturado, que contiene opcionalmente 1 átomo de oxígeno adicional, estando el anillo opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes alquilo  $C_1-C_6$ ;

L es preferiblemente Cl, Br o I; particularmente preferido Cl o Br; especialmente preferido Br;

30  $R^{\#}$  es preferiblemente alquilo  $C_3-C_6$  o haloalquilo  $C_3-C_6$ ; más preferiblemente alquilo  $C_3$  o haloalquilo  $C_3$ ; particularmente preferido  $CH_2C\equiv CH$ ,  $CH_2C\equiv CCl$  o  $CH_2C\equiv CBr$ ; también es preferiblemente alquilo  $C_3-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ -alquilo  $C_1-C_6$ ; particularmente preferido propargilo o ciclopropilmetilo; también es preferiblemente alquilo  $C_3-C_6$ ; más preferiblemente alquilo  $C_3$ ; particularmente preferido  $CH_2C\equiv CH$ ; también es preferiblemente haloalquilo  $C_3-C_6$ ; más preferiblemente haloalquilo  $C_3$ ; particularmente preferido  $CH_2C\equiv CCl$  o  $CH_2C\equiv CBr$ ;

35  $L^{\#}$  es preferiblemente halógeno u  $OS(O_2)R^9$ ; en el que  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fenilo o fenil-alquilo  $C_1-C_6$ ; en el que cada anillo de fenilo independientemente entre sí está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes alquilo  $C_1-C_6$ ; se prefiere particularmente halógeno u  $OS(O_2)R^9$ , en el que  $R^9$  es alquilo  $C_1-C_6$  o fenilo, en el que el anillo de fenilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 sustituyentes alquilo  $C_1-C_6$ ; se prefiere especialmente Cl, Br,  $OS(O)_2CH_3$  u  $OS(O)_2(C_6H_4)CH_3$ .

40 Los compuestos de fórmula (VII) necesarios para la preparación de las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III), están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica, véase por ejemplo J.-P.-G. Senet, Science of Synthesis, 2005,18, página 334.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarse a los mismos o por los mismos.

### Ejemplos

45 Los rendimientos de las benzoxazinonas de fórmula (I), los carbamatos de fórmula (II) y las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) se determinaron, a menos que se estableciese otra cosa, por medio de HPLC cuantitativa:

#### Método A

Preparación de muestras: 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.

## ES 2 594 553 T3

Condiciones cromatográficas:

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

Longitud de onda: 210 nm

5 Eluyente: gradiente de A (el 0,1% en volumen de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O) y B (el 0,1% en volumen de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 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

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

20 Condiciones cromatográficas:

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

Longitud de onda: 210 nm

25 Eluyente: gradiente de A (el 0,1% en volumen de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> en H<sub>2</sub>O) 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

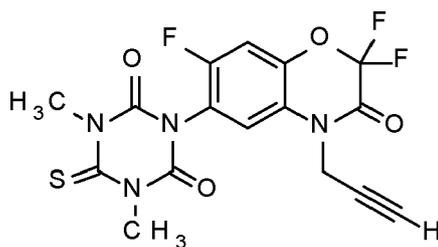
Presión: aproximadamente 365 bar

Calibración:

30 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 benzoxazinonas de fórmula (I)

**Ejemplos 1.1 a 1.7: 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**

**Ejemplo 1.1:**

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. Tras 3,5 h se eliminaron 32 ml de DMF mediante destilación a 50°C a presión reducida. Precipitó el producto tras la adición de una mezcla de 25 ml de metanol y 25 ml de H<sub>2</sub>O. 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%; HPLC-método A; t<sub>R</sub> = 5,9 min) del compuesto del título. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,27 (1H, d), 7,18 (1H, d), 4,76 (2H, s), 3,80 (6H, s), 2,38 (1H, s).

**Ejemplo 1.2:**

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%; HPLC-método A; t<sub>R</sub> = 5,9 min) del compuesto del título.

**Ejemplo 1.3:**

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 el THF por destilación 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 6 g de DMF mediante destilación a presión reducida y precipitó el producto 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%; HPLC-método A; t<sub>R</sub> = 5,9 min) del compuesto del título.

**Ejemplo 1.4:**

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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se redujo la presión hasta 12 mbar y se calentó la mezcla hasta reflujo (40-42°C). Se añadieron de manera continua 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 a lo largo de 60 min. Se eliminó el metanol formado en el transcurso de la reacción mediante codestilación con DMF. Se mantuvo el volumen de disolvente constante mediante adición de DMF pura a partir 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% (HPLC-método A; t<sub>R</sub> = 5,9 min).

**Ejemplo 1.5:**

En un reactor inertizado con nitrógeno, con agitación, se precargaron 118,7 g de acetato de etilo seco (100%) y 59,3 g (0,375 mol) de cloroformiato 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%). 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. A 50°C se añadieron 80,1 g (0,350 mol) de N-metil-N-(metilcarbamoil)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 calentaron hasta 50°C.

A 50°C se añadieron 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 sin procesar 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. (HPLC-método B; tR = 7,1 min) (correspondiente a un rendimiento químico del 89%).

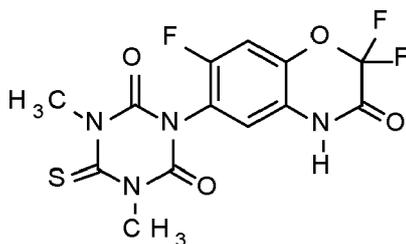
### 15 Ejemplo 1.6:

Se cargaron 44 g (0,27 mol) de N-metil-N-(metilcarbamoil)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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. 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 se eliminó así de la mezcla. Tras la agitación posterior de 30 min, se eliminó por destilación la mayor parte 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. Se han obtenido 107 g (0,255 mol) del producto con una pureza del 98,4% determinada mediante HPLC cuant. (HPLC-método A; tR = 5,9 min) (correspondiente a un rendimiento químico del 94,5%).

### Ejemplo 1.7:

Se añadieron 0,38 g (2,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamoil)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 (HPLC-método A; tR = 5,9 min) de la disolución de producto.

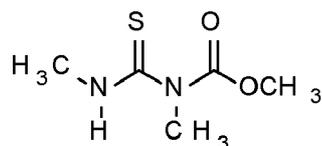
### Ejemplo 1.8: 1,5-dimetil-6-tioxo-3-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-1,3,5-triazinano-2,4-diona



Se disolvieron 0,97 g (5,0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamoil)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. Mediante jeringa se añadió en el plazo de 2 h 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. De cuando 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 (HPLC-método A; tR = 4,9 min) de la disolución de producto. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 11,98 (1H, a), 10,07 (1H, a), 7,54 (1H, d), 7,40-7,49 (3H, m), 7,20-7,30 (3H, m).

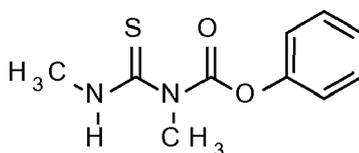
### 2. Preparación de carbamatos de fórmula (II)

#### 45 Ejemplo 2.1: N-metil-N-(metilcarbamoil)carbamato de metilo



5 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%.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 10,1-10,3 (1H, s), 3,82 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,17 (3H, d).

### 10 Ejemplos 2.2 y 2.3: N-metil-N-(metilcarbamiol)carbamato de fenilo



#### Ejemplo 2.2:

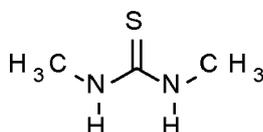
15 Se añadieron 50,0 g (0,66 mol) de isotiocianato de metilo con una pureza del 97% a xileno (mezcla isomérica). Se introdujeron 20,6 g (0,66 mol) de metilamina a 20-30°C con un tubo de inmersión dando como resultado la formación de dos fases. Se separó la fase ligeramente amarilla inferior, se transfirió a un evaporador rotatorio, y se trató con un vacío de 10 mbar a 50°C durante 30 min. La analítica cualitativa (HPLC, CG) mostró 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). Se disolvió la N,N'-dimetiltiourea (0,66 mol) obtenida 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 eliminaron 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% (HPLC-método B;  $t_R = 5,93$  min) y un punto de fusión de 133-135°C (rendimiento químico correspondiente: 75%).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 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 2.3:

30 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 burbujó 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%).

### 3. Preparación de precursores y productos intermedios para los carbamatos de fórmula (II)

#### Ejemplo 3.1: N,N'-Dimetiltiourea

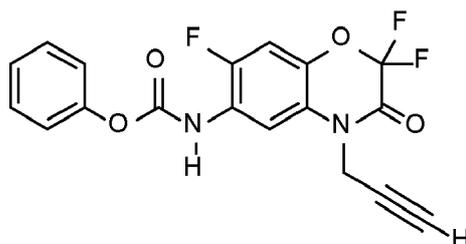


40

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 fases. Se separó la fase 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 conversión completa en N,N'-dimetiltiurea (sin MITC detectable), la composición era el 88% de DMTU y el 12% de xileno (% de área de CG).

#### 4. Preparación de carbamat-benzoxazinonas de fórmula (VI)

#### Ejemplos 4.1 a 4.5: N-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-prop-2-inil-1,4-benzoxazin-6-il)carbamato de fenilo



#### Ejemplo 4.1:

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%).  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (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 4.2:

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 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  $\text{MgSO}_4$  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 4.3:

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 4.4:

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%.

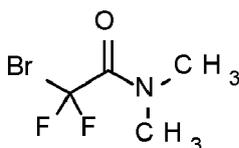
#### Ejemplo 4.5:

En un reactor inertizado con nitrógeno, con agitación, 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%.

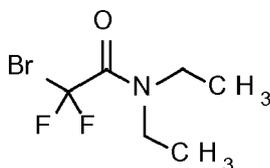
5. Preparación de precursores y productos intermedios para las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (I).

10 **Ejemplo 5.1: 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida**



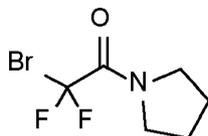
15 A una disolución de bromodifluoroacetato de etilo (370 g, 1,82 mol) en 1000 ml de THF se le añadió una disolución de Me<sub>2</sub>NH en THF (2,0 M, 1000 ml, 2,0 mol). Se produjo una reacción ligeramente exotérmica. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se eliminó cuidadosamente el disolvente mediante destilación y se purificó el residuo mediante rectificación. Se obtuvo el producto como un líquido incoloro (343 g, >99% puro mediante CG, 1,7 mol, rendimiento del 93%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 3,18 (s, 3 H), 3,02 (s, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,6 (t, J = 25 Hz); 110,5 (t, J = 311 Hz); 37,3; 36,7. Punto de ebullición: 71-76°C (56 mbar).

**Ejemplo 5.2: 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-diethyl-acetamida**



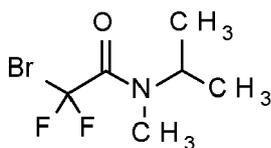
20 Se añadió Et<sub>2</sub>NH (7,9 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20,1 g, 99 mmol) a 30°C. Se agitó la mezcla durante 60 min; entonces se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida. Al residuo se le añadieron otros 7,9 g de Et<sub>2</sub>NH y se agitó la mezcla otros 60 min. De nuevo, se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida y se usó el residuo (16,3 g, >90% de pureza mediante RMN) en etapas posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 3,53 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,43 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,20 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,7 (t, J = 26 Hz); 111,2 (t, J = 313 Hz); 43,0; 42,1; 13,9; 11,9.

**Ejemplo 5.3: 2-bromo-2,2-difluoro-1-pirrolidin-1-il-etanona**



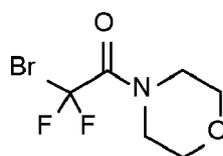
30 Se añadió pirrolidina (7,7 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20,2 g, 100 mmol) a 30°C. Se agitó la mezcla durante 60 min; luego se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida y se usó el residuo (24,0 g, >90% de pureza mediante RMN) en etapas posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 3,66 (t, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,58 (t, J = 7,0 Hz, 2 H); 2,03 (tt, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2 H); 1,92 (tt, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,0 (t, J = 28 Hz); 111,4 (t, J = 313 Hz); 48,0; 47,7; 26,5; 23,4.

**Ejemplo 5.4: 2-bromo-2,2-difluoro-N-isopropil-N-metil-acetamida**



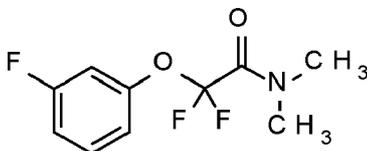
- 5 Se añadió metilisopropilamina (7,9 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20,0 g, 99 mmol) a 30°C. Se agitó la mezcla durante 60 min; luego se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida. Se usó el residuo (10,4 g, >90% de pureza mediante RMN) en etapas posteriores sin purificación adicional. Mezcla 52:48 de rotámeros. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 4,54-4,56 (m, 1 H); 4,48-4,50 (m, 1 H); 3,01 (s, 3 H); 2,88 (s, 3 H); 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 6 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,8 (t, J = 26 Hz); 111,4 (t, J = 313 Hz); 110,8 (t, J = 313 Hz); 49,0; 47,1; 29,0; 27,6; 19,9; 18,8.

**Ejemplo 5.5: 2-bromo-2,2-difluoro-1-morfolina-1-il-etanona**



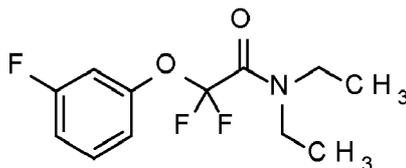
- 10 Se añadió morfolina (9,4 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20,0 g, 99 mmol) a 30°C. Se agitó la mezcla durante 60 min; entonces se eliminaron todos los compuestos volátiles a presión reducida y se usó el residuo (13,0 g, >90% de pureza mediante RMN) en etapas posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 3,75-3,82 (m, 4 H); 3,63-3,69 (m, 4 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 157,1 (t, J = 26 Hz); 110,2 (t, J = 310 Hz); 65,7; 65,4; 46,8; 43,4.

**15 Ejemplo 5.6: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida a partir de 3-fluorofenol**



- 20 Se calentó una mezcla de 3-fluoro-fenol (9,8 g, 87,4 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida (18,3 g, 89,6 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,3 g, 96,2 mmol) en 75 g de DMAC hasta 100°C durante 1 h y luego se calentó hasta 120°C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en 250 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de tolueno. Se extrajo la fase acuosa con 25 g de tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH al 5% (20 g) y H<sub>2</sub>O (2x20 g) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se obtuvo el producto (18,5 g, >98% de pureza mediante HPLC cuant., 77,8 mmol, rendimiento del 89%) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles a presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material pudo usarse en etapas posteriores sin purificación adicional o se purificó mediante destilación fraccionada. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 7,52-7,57 (m, 1 H); 7,18-7,26 (m, 3 H); 3,27 (s, 3 H); 3,04 (s, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 162,9 (d, J = 245 Hz); 158,3 (t, J = 35 Hz); 150,3 (d, J = 11 Hz); 131,6 (d, J = 9 Hz); 117,6 (d, J = 3 Hz); 115,7 (t, J = 271 Hz); 113,8 (d, J = 21 Hz); 109,5 (d, J = 25 Hz); 37,1; 36,5. Punto de ebullición: 102°C (0,5 mbar).

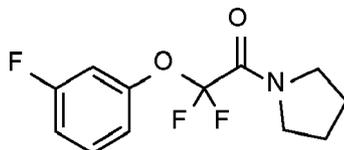
**Ejemplo 5.7: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dietil-acetamida a partir de 3-fluorofenol**



- 30 A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4,9 g, 43,5 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,6 g, 47,8 mmol) en 43 g de DMAC a 100°C se le añadió 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dietil-acetamida (10 g, 43,5 mmol). Se mantuvo la mezcla a esa temperatura durante 1 h y luego se calentó hasta 120°C durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en 120 ml de H<sub>2</sub>O y 50 ml de tolueno. Se extrajo la fase acuosa con 25 g de tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH al 5% (20 g) y H<sub>2</sub>O (2x20 g) y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se obtuvo el producto (10,2 g, >90% de pureza mediante RMN) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles a

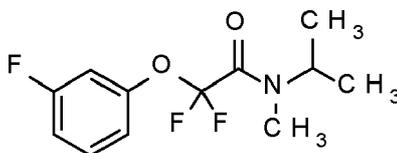
presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material pudo usarse en etapas posteriores sin purificación adicional.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,31-7,36 (m, 1 H); 7,02-7,05 (m, 1 H); 6,95-6,99 (m, 2 H); 3,58 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,45 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 162,8 (d, J = 246 Hz); 158,3 (t, J = 31 Hz); 150,4 (d, J = 10 Hz); 130,5 (d, J = 9 Hz); 116,8 (d, J = 3 Hz); 115,4 (t, J = 273 Hz); 113,1 (d, J = 21 Hz); 109,2 (d, J = 25 Hz); 42,2; 41,5; 14,0; 12,2.

#### Ejemplo 5.8: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona a partir de 3-fluorofenol



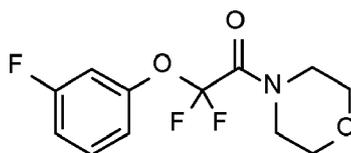
A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4,5 g, 40,0 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,1 g, 44,0 mmol) en 40 g de DMAC a  $100^\circ\text{C}$  se le añadió 2-bromo-2,2-difluoro-1-pirrolidin-1-il-etanona (9,1 g, 40,0 mmol). Se mantuvo la mezcla a esa temperatura durante 1 h y luego se calentó hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en 120 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 30 ml de tolueno. Se extrajo la fase acuosa con 25 g de tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH 10% (10 g) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2x15 g) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se obtuvo el producto (8,3 g, >90% de pureza mediante RMN) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles a presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material pudo usarse en etapas posteriores sin purificación adicional.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,32-7,36 (m, 1 H); 7,02-7,06 (m, 1 H); 6,95-7,00 (m, 2 H); 3,76 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 3,59 (t, J = 6,5 Hz, 2 H); 1,98-2,03 (m, 2 H); 1,88-1,94 (m, 2 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 162,8 (d, J = 246 Hz); 157,6 (t, J = 35 Hz); 150,4 (d, J = 10 Hz); 130,5 (d, J = 10 Hz); 117,0 (d, J = 4 Hz); 115,3 (t, J = 273 Hz); 113,2 (d, J = 21 Hz); 109,3 (d, J = 25 Hz); 47,4; 47,0; 26,4; 23,5.

#### Ejemplo 5.9: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N-isopropil-N-metil-acetamida a partir de 3-fluorofenol



A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4,9 g, 43,5 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,6 g, 47,8 mmol) en 46 ml de DMF a  $100^\circ\text{C}$  se le añadió 2-bromo-2,2-difluoro-N-isopropil-N-metil-acetamida (10 g, 43 mmol). Se mantuvo la mezcla a esa temperatura durante 1 h y luego se calentó hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en 120 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 30 ml de tolueno. Se extrajo la fase acuosa con 30 ml de tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH al 10% (16 g) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2x15 g) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Se obtuvo el producto (8,6 g, >90% de pureza mediante RMN) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles a presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material pudo usarse en etapas posteriores sin purificación adicional. Mezcla 51:49 de rotámeros.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,31-7,36 (m, 2 H); 7,02-7,05 (m, 2 H); 6,94-6,99 (m, 4 H); 4,79 (sept., J = 7,0 Hz, 1 H); 4,53 (sept., J = 7,0 Hz, 1 H); 3,05 (s, 3 H); 2,90 (s, 3 H); 1,26 (d, J = 7,0 Hz, 6 H); 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 6 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 162,9 (d, J = 246 Hz); 162,8 (d, J = 246 Hz); 158,6 (t, J = 35 Hz); 158,5 (t, J = 35 Hz); 150,5; 150,4; 130,6 (d, J = 9 Hz); 130,5 (d, J = 9 Hz); 116,8 (d, J = 3 Hz); 116,6 (d, J = 3 Hz); 115,6 (t, J = 273 Hz); 115,5 (t, J = 273 Hz); 113,2 (d, J = 21 Hz); 113,1 (d, J = 21 Hz); 109,2 (d, J = 25 Hz); 109,1 (d, J = 25 Hz); 48,4; 46,4; 28,2; 27,3; 20,3; 18,9.

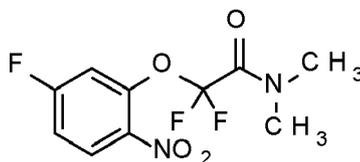
#### Ejemplo 5.10: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-morfolino-1-il-etanona a partir de 3-fluorofenol



Se calentó una mezcla de 3-fluoro-fenol (5,6 g, 48,3 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-1-morfolina-1-il-etanona (11,7 g, 48 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (8,0 g, 57,9 mmol) en 50 g de DMAC hasta  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h y luego se calentó hasta  $120^\circ\text{C}$  durante 2 h. Entonces se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en 250 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y 50 ml de tolueno. Se extrajo la fase acuosa con 25 g de tolueno. Se extrajeron las fases orgánicas combinadas con NaOH al 5% (20 g) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20 g) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se obtuvo el producto en bruto tras la eliminación de todos los compuestos volátiles a presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material pudo usarse en

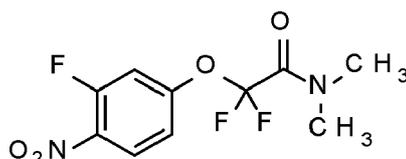
etapas posteriores sin purificación adicional.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 7,31-7,36 (m, 1 H); 7,01-7,04 (m, 1 H); 6,94-6,99 (m, 2 H); 3,68-3,78 (m, 8 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 162,9 (t, J = 246 Hz); 157,6 (t, J = 35 Hz); 150,3 (d, J = 11 Hz); 130,7 (d, J = 9 Hz); 116,7 (d, J = 4 Hz); 115,3 (t, J = 273 Hz); 113,3 (d, J = 20 Hz); 109,0 (d, J = 25 Hz); 66,7; 66,6; 46,8; 43,6.

#### 5 Ejemplo 5.11: 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



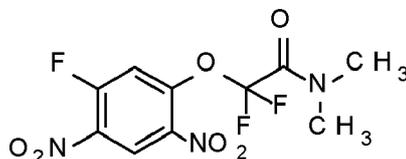
Se calentó una mezcla de 2-nitro-5-fluoro-fenol (3,0 g, 19,1 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetilacetamida (3,9 g, 19,1 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2,1 g, 19,8 mmol) en 30 ml de DMAC hasta 100°C durante la noche. Entonces se vertió la mezcla en 50 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con TBME (2x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 10% (50 ml) y se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se obtuvo el producto en bruto tras la evaporación de todos los compuestos volátiles. La purificación mediante cromatografía sobre sílice dio el producto (1,8 g, 6,4 mmol, rendimiento del 38%) como un aceite amarillo que solidificó tras reposar.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8,04 (dd, J = 5,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,26-7,29 (m, 1 H); 7,13 (dd, J = 2,5 Hz, J = 7,5 Hz, 1 H); 3,25 (s, 3 H); 3,09 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz):  $\delta$  (ppm) = 164,5 (d, J = 258 Hz); 157,9 (t, J = 34 Hz); 143,9 (d, J = 11 Hz); 138,9; 127,9 (d, J = 11 Hz); 115,5 (t, J = 278 Hz); 113,6 (d, J = 10 Hz); 110,9 (d, J = 28 Hz); 37,2; 37,1.

#### Ejemplo 5.12: 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-4-nitro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



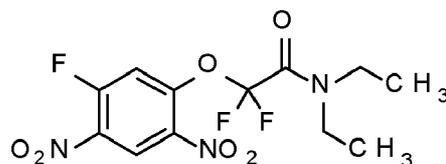
Se enfrió ácido nítrico (100%, 200 ml, 4,8 mol) hasta -5°C. Se añadió 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (19,0 g, 81,5 mmol) a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -2°C. Tras la adición completa se continuó agitando durante 30 min. Entonces se vertió la mezcla de reacción en 450 mg de agua con hielo. Se extrajo la fase acuosa con TBME (3 x 100 ml); se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto (6,5 g, >98% mediante HPLC, rendimiento del 28%) como un sólido amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8,31 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,68 (dd, J = 2,5 Hz, J = 12,0 Hz, 1 H); 7,38-7,41 (m, 1 H); 3,21 (s, 3 H), 3,00 (m, 3 H).

#### Ejemplo 5.13: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



A una mezcla de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 34,5 g, 345 mmol) y  $\text{HNO}_3$  (100%, 11,0 g, 175 mmol) a temperatura ambiente se le añadió 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (8,7 g, 37 mmol). La temperatura se elevó hasta 40°C y se mantuvo a esa temperatura durante 3 h adicionales. Entonces se vertió la mezcla en 100 g de agua con hielo. Se llevó el precipitado a 50 g de tolueno y se extrajo la fase acuosa con 25 g de tolueno. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y agua. Se obtuvo el producto en bruto (11,5 g, pureza del 82% mediante HPLC cuant., 29 mmol, rendimiento del 78%) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles como un sólido amarillento. Pudo obtenerse material analíticamente puro, material en bruto tras la recristalización en ciclohexano/EtOAc (80:20).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  (ppm) = 8,82 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,52 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 3,26 (s, 3 H); 3,11 (s, 3 H).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  (ppm) = 157,1 (d, J = 276 Hz); 156,7 (d, J = 34 Hz); 147,6 (td, J = 3 Hz, J = 11 Hz); 136,9; 132,9 (d, J = 9 Hz); 124,2; 115,3 (t, J = 281 Hz); 111,7 (td, J = 3 Hz, J = 26 Hz); 36,8; 36,7. Punto de fusión: 66°C.

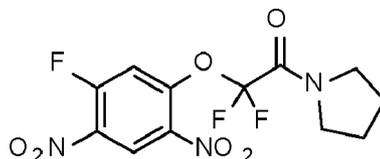
#### Ejemplo 5.14: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dietil-acetamida



A una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 261 g, 2,61 mol) y HNO<sub>3</sub> (100%, 107 g, 1,7 mol) a 0°C se le añadió 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-diethyl-acetamida (34 g, 130 mmol) con enfriamiento.

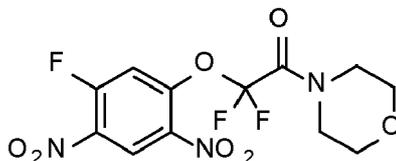
Entonces se calentó la mezcla hasta t.a. y se agitó durante 3 h adicionales. Entonces, se vertió la mezcla en 750 g de agua con hielo. Se añadió TBME (250 ml) y se extrajo la fase acuosa con TBME (200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (300 ml), disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. El secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la evaporación de todos los compuestos volátiles dio el producto como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 8,82 (d, J = 7,5 Hz); 7,53 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 3,57 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,45 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 157,6 (d, J = 268 Hz); 156,6 (t, J = 34 Hz); 148,2 (d, J = 11 Hz); 137,3; 133,3 (d, J = 8 Hz); 124,7; 115,8 (t, J = 281 Hz); 112,3 (d, J = 26 Hz); 42,3; 42,0; 14,1; 12,2.

#### Ejemplo 5.15: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona



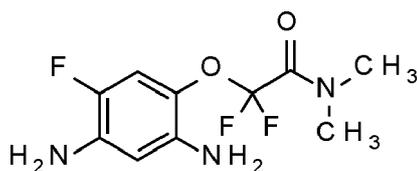
A una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (98%, 22,0 g, 220 mmol) y HNO<sub>3</sub> (100%, 8,5 g, 135 mmol) a 0°C se le añadió 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona (3,3 g, 12,7 mmol). La temperatura se elevó hasta 10°C y se mantuvo a esa temperatura durante 16 h adicionales. Entonces se vertió la mezcla en 150 g de agua con hielo y 80 ml de TBME. Se extrajo la fase acuosa con 50 ml de TBME. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Se obtuvo el producto en bruto (3,6 g, >98% de pureza mediante HPLC, 10,3 mmol, rendimiento del 81%) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 8,81 (d, J = 7,5 Hz, 1 H); 7,54 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 3,72-3,78 (m, 4 H); 3,54-3,59 (m, 4 H); 2,02-2,09 (m, 4 H); 1,92-1,98 (m, 4 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 157,6 (d, J = 274 Hz); 155,7 (t, J = 34 Hz); 148,2 (d, J = 11 Hz); 137,4; 133,3 (d, J = 8 Hz); 124,7; 115,6 (t, J = 280 Hz); 112,5 (d, J = 32 Hz); 47,9; 47,0; 26,4; 23,5. Punto de fusión: 78°C.

#### Ejemplo 5.16: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona



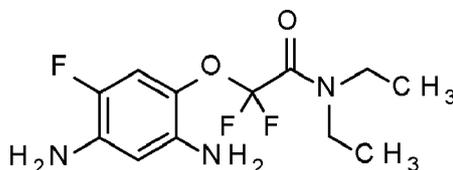
A una mezcla de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (96%, 68,8 g, 701 mmol) y HNO<sub>3</sub> (100%, 13,3 g, 210 mmol) a 0°C se le añadió 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona (18,3 g, pura al 90%, 60 mmol). Se aumentó finalmente la temperatura hasta 40°C y se mantuvo a temperatura ambiente durante 60 min. Entonces se vertió la mezcla en 160 g de agua con hielo y 80 g de clorobenceno. Se extrajo la fase acuosa con clorobenceno (2 X 40 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Se obtuvo el producto en bruto (12,3 g, >90% de pureza mediante HPLC) tras la eliminación de todos los compuestos volátiles como un sólido rojizo. La recristalización en n-BuOH (150 ml) dio el producto como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 8,82 (d, J = 7,0 Hz, 1 H); 7,52 (d, J = 10,5 Hz, 1 H); 3,68-3,78 (m, 8 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 157,5 (d, J = 274 Hz); 155,8 (t, J = 34 Hz); 147,6 (d, J = 11 Hz); 137,2; 135,3; 124,7; 115,4 (t, J = 281 Hz); 112,1 (d, J = 26 Hz); 66,5; 66,4; 46,6; 43,8. Punto de fusión: 96°C.

#### Ejemplo 5.17: 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



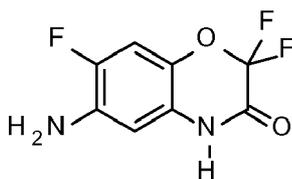
A una disolución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxy)-*N,N*-dimetil-acetamida (22,0 g, 68,1 mmol) en tolueno (200 g) se le añadió y Pd/C (Pd al 10%, catalizador seco, 0,7 g, 0,7 mmol). Después de eso, se añadió MeOH (80 g) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 0,1 bar) a 45°C durante 90 min. Tras la finalización de la reacción, se liberó la presión, se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se obtuvo el producto (17,3 g, puro al 84% mediante RMN, 55,2 mmol, rendimiento del 81%) como un sólido blanquecino. Si se desea, la pureza puede aumentarse mediante cromatografía (mezclas de SiO<sub>2</sub> ciclohexano/EtOAc). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 6,79 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 6,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 4,95 (sa, 2 H); 4,60 (sa, 2 H); 3,19 (s, 3 H); 2,96 (sa, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,3 (t, J = 35 Hz); 141,7 (d, J = 278 Hz); 137,6; 134,9 (d, J = 14 Hz); 123,9 (d, J = 9 Hz); 115,8 (t, J = 272 Hz); 109,2 (d, J = 22 Hz); 102,0 (d, J = 4 Hz); 36,9; 36,2.

**Ejemplo 5.18: 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxy)-*N,N*-dietil-acetamida**



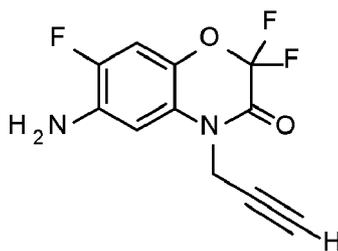
Se agitó una disolución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxy)-*N,N*-dietil-acetamida (13,5 g, 38,4 mmol) y Pd/C (Pd al 10%, catalizador seco, 2,0 g, 1,9 mmol) en MeOH (395) bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 0,1 bar) a 50°C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se liberó la presión, se retiró el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna (mezclas de SiO<sub>2</sub> ciclohexano/EtOAc). Se obtuvo el producto como un sólido blanquecino (11,0 g, puro al 88% mediante RMN, 33,2 mmol, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 6,85 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 6,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 3,71 (sa, 4 H); 3,58 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 3,45 (q, J = 7,0 Hz, 2 H); 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H); 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3 H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 158,8 (t, J = 35 Hz); 143,7 (d, J = 231 Hz); 136,5; 133,5 (d, J = 14 Hz); 126,9 (d, J = 9 Hz); 116,1 (t, J = 273 Hz); 110,3 (d, J = 23 Hz); 103,8 (d, J = 3 Hz); 42,4; 41,6; 14,1; 12,6.

**Ejemplo 5.19: 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona a partir de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxy)-*N,N*-dimetil-acetamida**



A una disolución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxy)-*N,N*-dimetil-acetamida (60,0 g, 186 mmol) en tolueno (432 g) se le añadió Pd sobre carbón (Pd al 5%, contenido en agua del 50%, 1,1 mmol). Después de eso se añadió MeOH (492 g) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (sobrepresión de 0,1 bar) a 45°C durante 2 h. Tras la finalización de la reacción, se liberó la presión, se añadió HCl concentrado (36,5%, 22 g, 220 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo durante 1 h adicional. Se retiró el catalizador por filtración, se ajustó el pH con NaOH a 9 y se eliminó el MeOH por destilación a presión reducida. Tras la adición de agua (200 g) y agitación durante 1 h, se retiró el precipitado por filtración, se lavó dos veces con agua (100 g) y se secó a 50°C a presión reducida. Se obtuvo el producto como un sólido tostado (38,9 g, puro al 90% mediante RMN, 160 mmol, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz): δ (ppm) = 11,9 (sa, 1 H); 7,15 (d, J = 11,0 Hz, 1 H); 6,55 (d, J = 8,5 Hz, 1 H); 5,28 (sa, 2 H). <sup>13</sup>C-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 125 MHz): δ (ppm) = 153,7 (t, J = 38 Hz); 146,1 (d, J = 235 Hz); 133,9 (d, J = 15 Hz); 127,3 (d, J = 11 Hz); 120,9 (d, J = 3 Hz); 113,1 (t, J = 260 Hz); 104,9 (d, J = 24 Hz); 102,4 (d, J = 5 Hz).

**Ejemplos 5.20 a 5.24: 6-Amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-inil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona**



### Ejemplo 5.20

Se cargaron inicialmente 61,0 g (0,2678 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 360 g de acetato de etilo y 38,9 g (0,2815 mol) de carbonato de potasio a 25°C en un recipiente con agitación. Se añadieron 43,8 g (0,2945 mol) de bromuro de propargilo (al 80% p/p en tolueno) a 25-30°C en el plazo de 15 minutos. Después de eso se agitó la mezcla de reacción a 78°C durante 8 horas y luego se enfrió hasta 25°C. Se retiró por filtración la sal precipitada y se lavó con 360 g de acetato de etilo. Se lavaron las disoluciones de acetato de etilo combinadas con 200 g de ácido clorhídrico (1%) y dos veces con 200 g de agua. Se secó la fase orgánica mediante destilación azeotrópica (aprox. 600 g de destilado). La disolución restante (158,5 g) comprendía el 40,3% en peso del producto deseado (análisis de HPLC con patrón externo). El rendimiento (basándose en el compuesto de amino usado) fue del 93,1%.

A partir de una pequeña cantidad de la disolución se eliminó completamente por destilación el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el residuo restante en metanol y se secó. Los cristales obtenidos (punto de fusión: 239,2°C) mostraron los siguientes datos espectroscópicos: <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) = 3,45 (s, 1 H), 4,74 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,85 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H).

### Ejemplo 5.21

Se cargaron inicialmente 219,1 g (1,0 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona, 1100 g de dimetilformamida y 145,5 g (1,053 mol) de carbonato de potasio a 25°C en un recipiente con agitación. Se añadieron 163,2 g (1,1 mol) de bromuro de propargilo (al 80% p/p en tolueno) a 25-30°C en el plazo de 30 minutos. Después de eso se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 2 horas y luego se enfrió hasta 25°C. Se separó por filtración la sal precipitada y se lavó con 3300 g de acetato de etilo. Se lavaron las disoluciones orgánicas combinadas con 750 g de agua y con 750 g de disolución de sulfato de sodio (5%). Se extrajeron las fases inorgánicas combinadas tres veces con 550 g de acetato de etilo. Se combinaron todas las fases orgánicas y se secaron mediante destilación azeotrópica. La disolución restante (635,3 g) comprendía el 40,05% en peso del producto deseado (análisis de HPLC con patrón externo). El rendimiento (basándose en el compuesto de amino usado) fue del 97,8%.

### Ejemplo 5.22

Se disolvieron 0,8 g (0,00348 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (pureza: 94,9%) en 19,76 g acetato de etilo a 20°C. Se añadieron 0,075 g de yoduro de etiltrimetilamonio y 0,284 g (0,00205 mol) de carbonato de potasio. Entonces, se añadieron 0,463 g (0,00435 mol) de cloruro de propargilo (al 70% en tolueno). Se calentó la mezcla hasta reflujo (73-77°C) a lo largo de 10 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se añadieron 20 g de agua bajo agitación. Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad a 45°C/4 mbar. Se aislaron 0,9 g de sólido con una pureza del 95,0% (determinada mediante HPLC cuantitativa) (rendimiento: 95,9%).

### Ejemplo 5.23

Se disolvieron 0,8 g (0,00348 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (pureza: 94,9%) en 20 g acetato de etilo a 20°C. Se añadieron como un sólido 0,505 g (0,00365 mol) de carbonato de potasio y 0,614 g (0,00435 mol) de mesilato de propargilo (95%). Se calentó la mezcla hasta reflujo (77°C) a lo largo de 3 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C y se añadieron 20 g de agua con agitación. Se separaron las fases. Se evaporó la fase orgánica hasta sequedad a 45°C/4 mbar. Se aislaron 1,0 g de sólido con una pureza del 88,1% (determinada mediante HPLC cuantitativa) (rendimiento: 98,9%).

### Ejemplo 5.24

Se disolvieron 13,22 g (0,06 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (pureza: 99%) en 48 g de DMF a 20°C. Se añadieron 10,67 g (0,077 mol) de carbonato de potasio y 7,98 g (0,075 mol) de cloruro de propargilo (al 70% en tolueno). Se agitó la mezcla a 72°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 3°C y se añadieron 120 g de agua con agitación a lo largo de un periodo de 2 h a 3-5°C. Se agitó la suspensión durante 3 h a 0-5°C. Se retiró el sólido por filtración y se lavó con agua. Se secó el sólido húmedo en una cabina de vacío a

## ES 2 594 553 T3

50°C/3 mbar a lo largo de 17 horas. Se aislaron 14,8 g de un sólido de color marrón claro con una pureza del 99,3% (determinada mediante HPLC cuantitativa) (rendimiento: 95,6%).



presencia de una base.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son halógeno.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, en el que W es O y Z es S.

5 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>8</sup> es 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

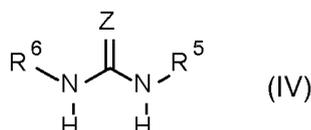
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>8</sup> es arilo, en el que el anillo de arilo está no sustituido.

15 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son 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, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH, alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y haloalcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

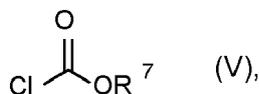
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son arilo, en el que el anillo de arilo está no susituido.

20 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto R<sup>7</sup>O-H formado en el transcurso de la reacción se retira parcial o completamente por destilación de la mezcla de reacción.

11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los carbamatos de fórmula (II) se preparan haciendo reaccionar compuestos de (tio)urea de fórmula (IV),

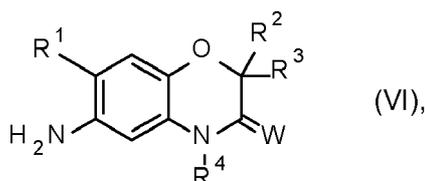


25 en la que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y Z se definen como en la reivindicación 1; con ésteres de ácido clorofórmico de fórmula (V)



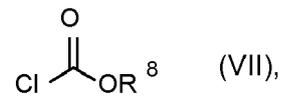
en la que R<sup>3</sup> se define como en la reivindicación 1; en presencia de una base.

12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (III) se preparan haciendo reaccionar amino-benzoxazinonas de fórmula (VI),



30 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y W se definen como en la reivindicación 1;

con compuestos de fórmula (VII)



en la que R<sup>8</sup> se define como en la reivindicación 1.

- 5 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que los carbamatos de fórmula (II) se preparan mediante el procedimiento según la reivindicación 11 y las carbamat-benzoxazinonas de fórmula (II) se preparan mediante el procedimiento según la reivindicación 12.