

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 618 257**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.08.2013 PCT/EP2013/066562**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO2014026893**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.08.2013 E 13745850 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2885281**

54 Título: **Carbamato-benzoxazinonas útiles para preparar triazin-benzoxazinonas**

30 Prioridad:

17.08.2012 US 201261684161 P
17.08.2012 EP 12180824

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2017

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 2 618 257 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

Carbamato-benzoxazinonas útiles para preparar triazin-benzoxazinonas

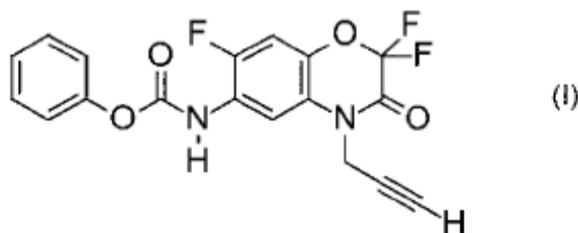
La invención se refiere a la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), a un proceso para su fabricación y a su uso para la fabricación de benzoxazinonas.

- 5 Existe una necesidad continua de compuestos fitosanitarios, por ejemplo, herbicidas, ya que las malezas causan enormes pérdidas económicas globales al reducir los rendimientos de los cultivos y disminuir la calidad de los cultivos. De acuerdo con lo anterior, existe también la necesidad de procesos de fabricación eficientes y mejorados que permitan la preparación de tales compuestos fitosanitarios, por ejemplo, herbicidas.

10 La WO 11/057935 describe carbamatos como intermedios para la preparación de benzoxazinonas sustituidas con uracilo.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) es un intermedio potencial para la preparación de ingredientes activos, por ejemplo, para la preparación de los ingredientes activos herbicidas como se describe en WO 10/145992.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I),



15 Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) por reacción de una amino-benzoxazinona de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), opcionalmente en presencia de un base.

20 En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) en la fabricación de benzoxazinonas de fórmula (X).

25 Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en la definición de los compuestos y los sustituyentes de acuerdo con la invención son -como el término halógeno- términos colectivos para las enumeraciones individuales de los miembros del grupo individuales. El término halógeno significa en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo. Todas las cadenas de hidrocarburo, esto es, todos los alquilo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, el prefijo C_n-C_m que indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

Ejemplos de tales significados son:

- alquilo C₁-C₄: por ejemplo, CH₃, C₂H₅, n-propilo, CH(CH₃)₂ n-butilo, CH(CH₃)-C₂H₅, CH₂-CH(CH₃)₂ y C(CH₃)₃;

30 - alquilo C₁-C₆ y también las unidades estructurales alquilo C₁-C₆ de cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₆, ciano C₁-C₆-alquilo, nitroalquilo C₁-C₆, aril-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆carbonilo: alquilo C₁-C₄ como se menciona 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-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo o 1-etil-2-metilpropilo, preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1,1-dimeteilito, n-pentilo o n-hexilo;

35 - haloalquilo C₁-C₄: un radical alquilo C₁-C₄ como se menciona anteriormente que es parcial o completamente sustituido por flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, bromometilo, yodometilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromo-etilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 2-cloropropilo, 3-cloropropilo, 2,3-dicloropropilo, 2-bromopropilo, 3-bromopropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3,3,3-tricloropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, un radical haloalquilo C₁-C₃ como se menciona 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;
- 5 - haloalquilo C₁-C₆: haloalquilo C₁-C₄ como se menciona anteriormente, y también, por ejemplo, 5-fluoropentilo, 5-cloropentilo, 5-bromopentilo, 5-yodopentilo, undecafluoropentilo, 6-fluorohexilo, 6-clorohexilo, 6-bromohexilo, 6-yodohexilo y dodecafluorohexilo;
- cicloalquilo C₃-C₆ y también las unidades estructurales cicloalquilo de cicloalquilo C₃-C₆-alquilo C₁-C₆: hidrocarburos saturados monocíclicos que tienen de 3 a 6 miembros en el anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- 10 - alqueno C₃-C₆: por ejemplo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 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;
- 15 - alqueno C₂-C₆: un radical alqueno C₃-C₆ como se menciona anteriormente, y también etenilo;
- haloalqueno C₃-C₆: un radical alqueno C₃-C₆ como se menciona anteriormente que es parcial o completamente sustituido por flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, 2-cloroprop-2-en-1-il, 3-cloroprop-2-en-1-il, 2,3-dicloroprop-2-en-1-il, 3,3-dicloroprop-2-en-1-il, 2,3,3-tricloro-2-en-1-il, 2,3-diclorobut-2-en-1-il, 2-bromoprop-2-en-1-il, 3-bromoprop-2-en-1-il, 2,3-dibromoprop-2-en-1-il, 3,3-dibromoprop-2-en-1-il, 2,3,3-tribromo-2-en-1-il o 2,3-dibromobut-2-en-1-il;
- 20 - alquino C₃-C₆: por ejemplo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 3-metil-1-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-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-butinil y 1-etil-1-metil-2-propinilo;
- 25 - alquino C₂-C₆: alquino C₃-C₆ como se menciona anteriormente y también etinilo;
- haloalquino C₃-C₆: un radical alquino C₃-C₆ como se menciona anteriormente que es parcial o completamente sustituido por flúor, cloro, bromo y/o yodo, por ejemplo, 1,1-difluoroprop-2-in-1-il, 3-cloroprop-2-in-1-il, 3-bromoprop-2-in-1-il, 3-yodoprop-2-in-1-il, 4-fluorobut-2-in-1-il, 4-clorobut-2-in-1-il, 1,1-difluorobut-2-in-1-il, 4-yodobut-3-in-1-il, 5-fluoropent-3-in-1-il, 5-yodopent-4-in-1-il, 6-fluorohex-4-in-1-il o 6-yodohex-5-in-1-il;
- 30 - alcoxi C₁-C₄: por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi;
- 35 - alcoxi C₁-C₆ y también las unidades estructurales alcoxi C₁-C₆ de alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ carbonilo: alcoxi C₁-C₄ como se menciona anteriormente, y también, por ejemplo, pentoxi, 1-metil-butoxi, 2-metilbutoxi, 3-metoxilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi y 1-etil-2-metilpropoxi;
- 40 - haloalcoxi C₁-C₄: un radical alcoxi C₁-C₄ como se menciona anteriormente que es parcial o completamente sustituido por flúor, cloro, bromo y/o yodo, esto es, por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorodifluorometoxi, bromodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromometoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloro-etoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromo-etoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi y nonafluorobutoxi;
- 45
- 50

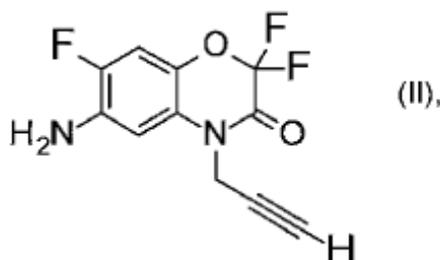
- haloalcoxi C₁-C₆: haloalcoxi C₁-C₄ como se menciona anteriormente, y también, por ejemplo, 5-fluoro-pentoxi, 5-cloropentoxi, 5-bromopentoxi, 5-yodopentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-hexoxi, 6-clorohexoxi, 6-bromohexoxi, 6-yodohexoxi y dodecafluorohexoxi;

5 - arilo y también las unidades estructurales arilo de aril-alquilo C₁-C₆: un carbociclo mono- a trinuclear aromático que tiene de 6 a 14 miembros en el anillo, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antraceno y fenantreno;

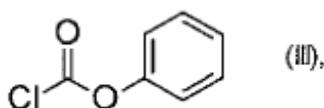
10 - heteroarilo de 5- o 6-miembros: un heterociclo monocíclico aromático de 5- o 6-miembros que, además de átomos de carbono comprende uno a tres átomos de hidrógeno, uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno, un átomo de oxígeno, o un átomo de azufre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

20 Las realizaciones preferidas de la invención mencionadas en este documento más adelante tienen que ser entendidas como siendo preferidas independientemente una de otra o en combinación una con otra.

La carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se puede preparar haciendo reaccionar una amino-benzoxazinona de fórmula (II),



25 con un compuesto de fórmula (III)



opcionalmente en presencia de una base.

30 En el caso de que la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se realice en presencia de una base, la reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo desde -40°C hasta el punto de ebullición del solvente utilizado, por ejemplo, desde -40 a 150°C, preferiblemente en el intervalo desde -20 a 100°C, más preferiblemente en el intervalo desde 0 a 70°C.

35 En el caso de que la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se realice en ausencia de una base, la reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo desde -40°C hasta el punto de ebullición del solvente utilizado, por ejemplo, de -40 a 150°C, preferiblemente en el intervalo desde 0 a 150°C, más preferiblemente en el intervalo desde 50 a 130°C.

En el caso de que se utilice THF como solvente, la reacción se lleva a cabo preferiblemente a temperatura ambiente, esto es, a aproximadamente 20°C.

En una realización del proceso de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (III) se utiliza en exceso con respecto a la amino-benzoxazinona de fórmula (II).

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (III) y la aminobenzoxazinona de fórmula (II) se utilizan en cantidades equimolares.

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, la amino-benzoxazinona de fórmula (II) se utiliza en exceso con respecto al compuesto de fórmula (III).

- 5 Preferiblemente, la relación molar del compuesto de fórmula (III) con la amino-benzoxazinona de fórmula (II) está en el intervalo desde 0.9:1 a 1.5:1, preferiblemente desde 1.0:1 a 1.1:1.

En una realización la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en presencia de una base.

- 10 Ejemplos de bases apropiadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno. Ejemplos de bases apropiadas que contienen metal son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, y otros hidróxidos metálicos, 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 de metal alcalinotérreo y otros óxidos metálicos, 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 de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; acetatos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio y acetato de calcio; carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrógeno carbonatos (bicarbonatos) de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; fosfatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fosfato de potasio, fosfato de calcio; compuestos de metales orgánicos, preferiblemente alquilos de metal alcalino tales como metil-litio, butil-litio y fenil-litio; haluros de alquil magnesio tales como cloruro de metil magnesio y cloruro de isopropil magnesio, así como alcóxidos de metal alcalino y metal alcalinotérreo tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, tert-butóxido de potasio, tert-pentóxido de potasio y dimetoximagnesio.

- 25 Ejemplos de bases apropiadas que contienen nitrógeno son alquilaminas C₁-C₆, preferiblemente trialquilaminas, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, N-etildisopropilamina, amoníaco, 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).

- 30 Las bases preferidas son aminas terciarias y carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos como se menciona anteriormente.

Las bases especialmente preferidas son trietilamina y carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos como se menciona anteriormente.

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

- 35 Las bases se emplean generalmente en cantidades equimolares; sin embargo, también se pueden emplear en cantidades catalíticas, en exceso o, si es apropiado, se utilizan como solvente.

En otra realización, la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se lleva a cabo en ausencia de una base. Se prefiere tal realización.

- 40 En principio, la reacción se puede realizar en su esencia. Sin embargo, se da preferencia a la reacción de la aminobenzoxazinona (II) con el compuesto de fórmula (III), y opcionalmente una base en un solvente orgánico. En principio son apropiados todos los solventes que son capaces de disolver la amino-benzoxazinona (II) y el compuesto de fórmula (III), y opcionalmente una base al menos en parte y preferiblemente completamente bajo condiciones de reacción.

- 45 Ejemplos de solventes apropiados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C₅-C₈; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tert-butilmetiléter (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, metiletilcetona, dietilcetona, tert-butilmetilcetona, ciclohexanona; así como solventes apróticos dipolares tales como sulfolano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU), dimetil sulfóxido (DMSO) y 1-metil-2 pirrolidinona (NMP).

Los solventes preferidos son éteres, ésteres, hidrocarburos aromáticos y nitrilos como se ha descrito anteriormente. Los solventes particularmente preferidos son THF, acetato de etilo, tolueno y acetonitrilo.

Los solventes especialmente preferidos son acetato de etilo y tolueno.

5 El término solvente como se utiliza en este documento incluye también mezclas de dos o más de los solventes anteriores.

10 Para la reacción, la amino-benzoxazinona de fórmula (II), el compuesto de fórmula (III) y opcionalmente la base se pueden poner en contacto uno con el otro de cualquier manera deseada, esto es, los reactivos y opcionalmente la base se pueden introducir en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y se hace reaccionar. Por ejemplo, la amino-benzoxazinona de fórmula (II) y el compuesto de fórmula (III) se pueden cargar inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y entonces se pueden alcanzar las condiciones de reacción deseadas. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) y posteriormente adicionar el compuesto de fórmula (III), si es apropiado en un solvente, en condiciones de reacción, en el recipiente de reacción.

15 En una realización del proceso de acuerdo con la invención, el compuesto de fórmula (III) y opcionalmente la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente la aminobenzoxazinona de fórmula (II) se adiciona, más preferiblemente se adiciona un poco a la vez, en el recipiente de reacción.

20 En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, la amino-benzoxazinona de fórmula (II) y opcionalmente la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente el compuesto de fórmula (III) se adiciona, más preferiblemente se adiciona un poco a la vez, en el recipiente de reacción. Se prefiere tal realización.

25 En una realización preferida adicional de la invención, la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) y opcionalmente la base inicialmente se cargan, y la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) del compuesto de fórmula (III) se adiciona en condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo, durante un periodo de 0.5 a 20 h y en particular desde 1 a 10 h. Con este fin, el compuesto de fórmula (III) se disolverá preferiblemente en un solvente.

La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, presión reducida o bajo presión elevada, si es apropiado bajo un gas inerte, continuamente o por lotes.

30 Puede ser ventajoso retirar en parte, casi completamente o completamente el HCl formado en el transcurso de la reacción.

35 Después de la terminación o de la terminación parcial de la reacción, la mezcla de reacción se puede procesar por los métodos usuales para el propósito por medio de técnicas estándar. Ejemplos de los mismos incluyen filtración, tratamiento acuoso y evaporación de solventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también se pueden combinar entre sí. En general, el solvente utilizado se elimina por métodos habituales, por ejemplo, por destilación. A continuación, el producto en bruto se puede recoger en un solvente orgánico no miscible en agua, cualquier impureza extraída con agua no acidificada o acidificada, y el sistema puede entonces secarse y el solvente se elimina a presión reducida.

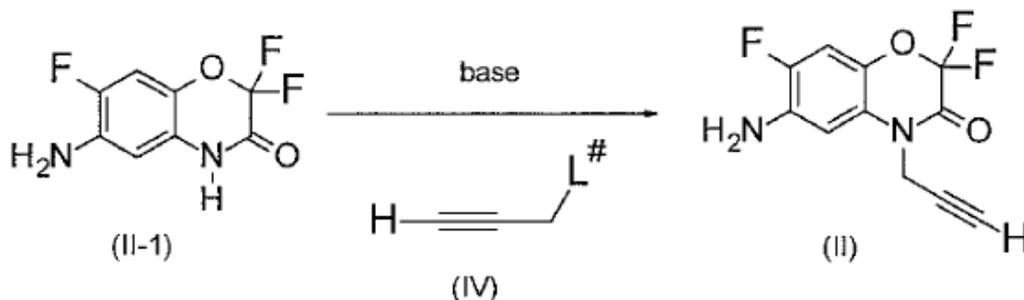
40 En el caso de que la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se realice en ausencia de una base, preferiblemente el solvente y opcionalmente el exceso del compuesto de fórmula (III) se eliminan por métodos habituales, por ejemplo, por destilación.

Otra opción para el tratamiento es retirar el HCl desarrollado durante la reacción a vacío o por medio de un flujo de gas inerte, y después se utiliza la solución obtenida sin purificación adicional en la reacción posterior.

45 En el caso de que la reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) se realice en presencia de una base, después de la terminación de la reacción, preferiblemente en una etapa adicional, la mezcla de reacción es diluida por adición de agua seguida por separación de fases. A continuación, el solvente se puede eliminar por métodos habituales.

50 Generalmente, el producto se obtiene con alta pureza. Si es necesario, para purificación adicional es posible emplear métodos típicos tales como cristalización, precipitación (por ejemplo, por adición de un solvente apolar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de dichos solventes) o cromatografía.

Las amino-benzoxazinonas de fórmula (II) necesarias para la preparación de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) con una base y un compuesto de fórmula (IV):



5 en donde

L[#] es halógeno u OS(O)₂R⁹; y

10 R⁹ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, nitroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o fenilalquilo C₁-C₆, en donde cada anillo fenilo independientemente uno del otro es no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.

La NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) que se convierte en la amino-benzoxazinona de fórmula (II) también se puede utilizar 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 litio, sodio o potasio.

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

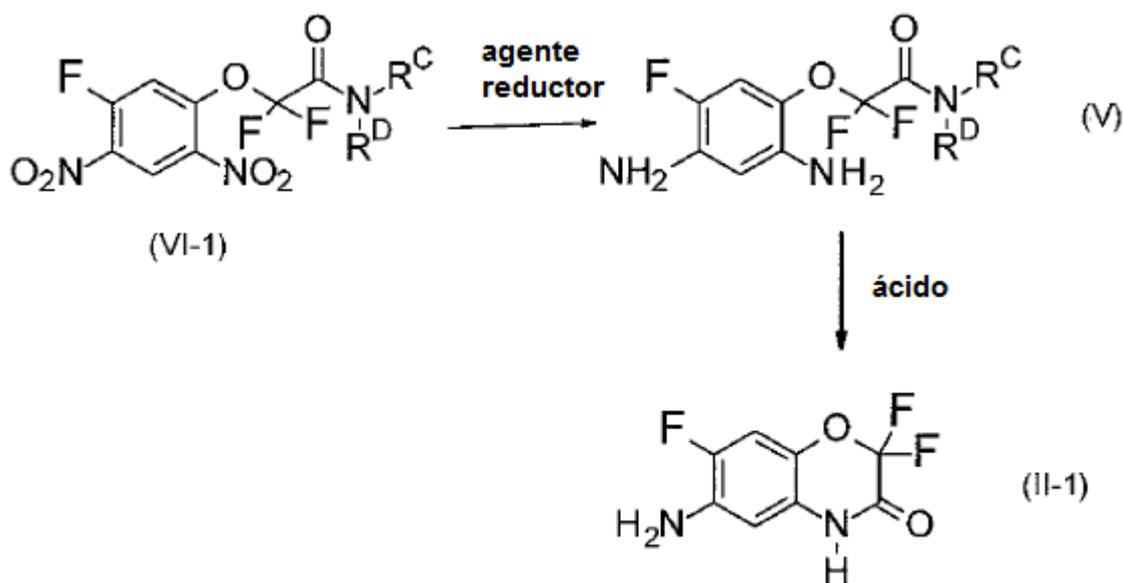
15 El compuesto de fórmula (IV), necesario para la preparación de la amino-benzoxazinona de fórmula (II), está disponible comercialmente o se puede preparar por métodos conocidos en la técnica, véase, por ejemplo, Houben-Weyl 1985, E11-2, página 1084.

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del proceso de la invención la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), se prepara mediante

20 a) reacción de la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) con una base y un compuesto de fórmula (IV), para dar una aminobenzoxazinona de fórmula (II);

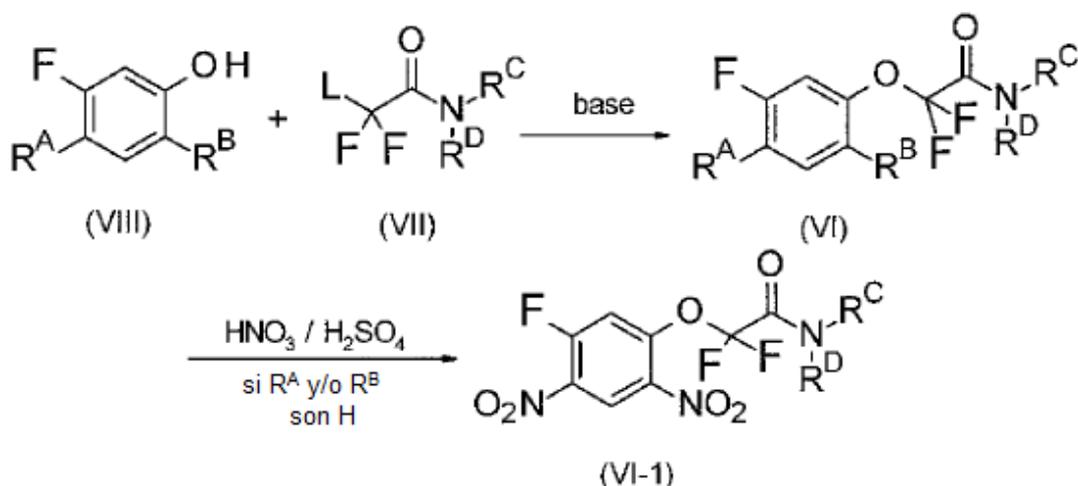
b) reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para dar la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I).

25 La NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) necesaria para la preparación de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), se puede preparar haciendo reaccionar compuestos dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para dar compuestos diamino de fórmula (V) y tratamiento posterior de los compuestos diamino de fórmula (V) con un ácido:



en donde R^C, R^D son independientemente uno del otro alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, nitroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo, en donde el anillo fenilo y el bencilo son independientemente uno del otro no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO₂, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

- 5
- o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo saturado o aromático de 3- a 6- miembros, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, siendo el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₆.
- 10 De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del proceso de la invención la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se prepara mediante
- a) reacción de los compuestos dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para dar compuestos diamino de fórmula (V);
- 15 b) tratamiento de los compuestos diamino de fórmula (V) con un ácido para obtener la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1);
- c) reacción de la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) con una base y un compuesto de fórmula (IV), para dar la aminobenzoxazinona de fórmula (II);
- d) reacción de las amino-benzoxazinonas de fórmula (II-1) con un compuesto de fórmula (III) para dar la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I).
- 20 Los compuestos dinitro de fórmula (VI-1) necesarios para preparar los compuestos diamino de fórmula (V) se pueden obtener haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (VII) con fenoles de fórmula (VIII) en presencia de una base para dar ariloxiacetamidas de fórmula (VI) y, si R^A y/o R^B en la fórmula (VI) son H, tratando posteriormente las ariloxiacetamidas de fórmula (VI) con HNO₃/H₂SO₄:



en donde

R^A, R^B son independientemente H o NO₂;

L es halógeno; y

5 R^C y R^D se definen como anteriormente.

Las haloacetamidas de fórmula (VII) y los fenoles de fórmula (VIII) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

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

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del proceso de la invención la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se prepara mediante

15 a) reacción de las haloacetamidas de fórmula (VII) con fenoles de fórmula (VIII) en presencia de una base para obtener ariloxiacetamidas de fórmula (VI);

b) si R^A y/o R^B en la fórmula (VI) son H, reacción de las ariloxiacetamidas de fórmula (VI) con HNO₃/H₂SO₄ para obtener compuestos dinitro de fórmula (VI-1);

c) reacción de los compuestos dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para obtener compuestos diamino de fórmula (V);

20 d) tratamiento de los compuestos diamino de fórmula (V) con un ácido para obtener la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1);

e) reacción de la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) con una base y un compuesto de fórmula (IV) para obtener una aminobenzoxazinona de fórmula (II);

25 f) reacción de la amino-benzoxazinona de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) para dar la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I).

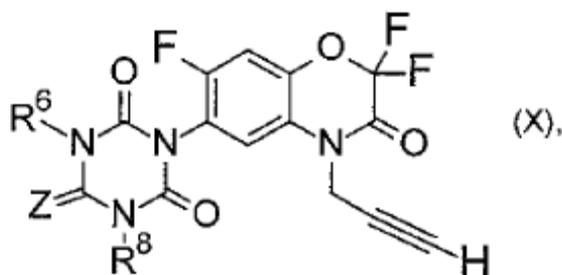
Con respecto a las variables dentro de los compuestos de fórmulas (II-1), (IV), (V), (VI), (VI-1), (VII) o (VIII), las realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de fórmulas (II-1), (IV), (V), (VI), (VI-1), (VII) o (VIII) tienen, ya sea independientemente uno de otro o en combinación uno con el otro, los siguientes significados:

R⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

y Z es O o S.

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional de la invención, la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se utiliza para la fabricación de benzoxazinonas de fórmula (X) haciendo reaccionar la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) con carbamatos de fórmula (IX) para dar las benzoxazinonas de fórmula (X).

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

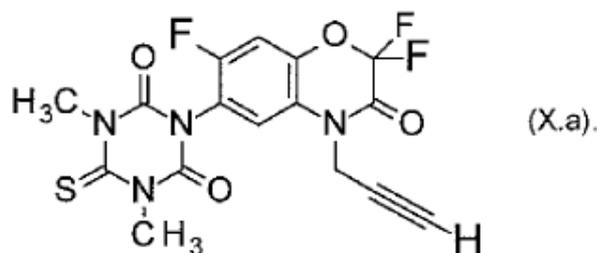


R⁶ es preferiblemente alquilo C₁-C₆; más preferiblemente alquilo C₁-C₄; lo más preferiblemente CH₃;

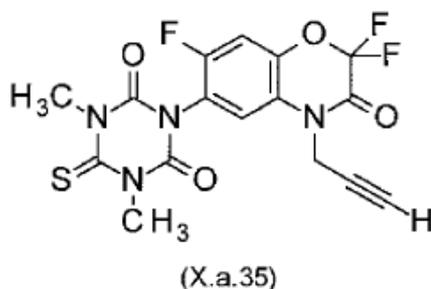
R⁸ es preferiblemente alquilo C₁-C₆; más preferiblemente alquilo C₁-C₄; lo más preferiblemente CH₃ y

10 Z es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

También se da preferencia particular a la preparación de benzoxazinonas de fórmula (X.a), que corresponden a benzoxazinonas de fórmula (X) en donde R⁶ y R⁸ son CH₃ y Z es S:



Se da una preferencia más particular a la preparación de las benzoxazinonas de fórmula (X.a.35):



15 La reacción de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) con los carbamatos de fórmula (IX) en presencia de una base se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo desde -20°C hasta el punto de ebullición del solvente utilizado; preferiblemente en el intervalo desde -20 a 150°C, particularmente preferido en el intervalo desde 0 a 120°C, más preferiblemente en el intervalo desde 20 a 80°C.

20 En una realización del proceso de acuerdo con la invención, los carbamatos de fórmula (IX) y la carbamatobenzoxazinona de fórmula (I) se utilizan en cantidades equimolares.

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se utiliza en exceso con respecto a los carbamatos de fórmula (IX).

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, los carbamatos de fórmula (IX) se utilizan en exceso con respecto a la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I). Se prefiere esta realización.

- 5 Preferiblemente, la relación molar de los carbamatos de fórmula (IX) con la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) está en el intervalo desde 1.5:1 a 1:0.9, preferiblemente 1.1:1 a 1:0.9, especialmente preferido 1:0.9, también especialmente preferido 1:1.

La reacción de los carbamatos de fórmula (IX) con la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se lleva a cabo en presencia de una base.

- 10 Ejemplos de bases apropiadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno.

Ejemplos de bases apropiadas que contienen metal son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, y otros hidróxidos metálicos, 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 de metal alcalinotérreo y otros óxidos metálicos, 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 metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio; acetatos, formiatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y otras sales metálicas de ácidos carboxílicos, tales como formiato de sodio, benzoato de sodio, acetato de litio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de magnesio y acetato de calcio; carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrógeno carbonatos (bicarbonatos) de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio; fosfatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio y fosfato de calcio; arilóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fenolato de sodio y fenolato de potasio; y además bases orgánicas, tales como amoníaco, aminas terciarias como alquilaminas C₁-C₆, preferiblemente trialquilaminas, tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, 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)

Las bases preferidas son arilóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y acetatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos como se define anteriormente.

Las bases especialmente preferidas son arilóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, y acetatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos como se define anteriormente.

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

Las bases se emplean generalmente en cantidades catalíticas basadas en la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), sin embargo, también pueden emplearse en cantidades equimolares o en exceso.

Preferiblemente, la cantidad de base es desde 1.5 equivalentes molares a cantidades catalíticas, más preferiblemente desde 0.3 a 0.01 equivalentes molares, especialmente preferidos desde 0.3 a 0.1 equivalentes molares basados en la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I).

La reacción de los carbamatos de fórmula (IX) con la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) y una base se lleva a cabo usualmente en un solvente. Sin embargo, la reacción en la masa fundida también es posible en principio.

En principio son apropiados todos los solventes que son capaces de disolver los carbamatos de fórmula (IX) y la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) al menos en parte y preferiblemente completamente en las condiciones de reacción.

Ejemplos de solventes apropiados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C₅-C₈, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tert-butilmetiléter (TBME), dioxano, anisol y tetrahidrofurano (THF), ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; nitrilos tales como acetónitrilo y propionitrilo, cetonas tales como acetona, metiletilcetona, dietilcetona, tert-butilmetilcetona, ciclohexanona; solventes apróticos dipolares tales como sulfolano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-

dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'- dimetilpropileno urea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

Los solventes preferidos son ésteres y solventes apróticos dipolares como se ha descrito anteriormente.

Los solventes más preferidos son acetato de etilo y DMF.

- 5 El término solvente como se utiliza en este documento también incluye mezclas de dos o más de los compuestos anteriores.

Para la reacción, los carbamatos de fórmula (IX), los carbamatos-benzoxazinona de fórmula (I) y la base se pueden poner en contacto uno con el otro de cualquier manera deseada, esto es, los reactivos y la base se pueden introducir en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y se hacen reaccionar.

- 10 Por ejemplo, los carbamatos de fórmula (IX) y los carbamatos-benzoxazinona de fórmula (I) se pueden cargar inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y entonces se pueden alcanzar las condiciones de reacción deseadas. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de los carbamatos de fórmula (IX) y posteriormente adicionar las carbamatos-benzoxazinonas de fórmula (I), si es apropiado en un solvente, en condiciones de reacción, en el recipiente de reacción.

- 15 Puede ser ventajoso, adicionar la base un poco a la vez.

En una realización del proceso de acuerdo con la invención, la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente los carbamatos de fórmula (IX) se adicionan en el recipiente de reacción.

- 20 En una realización preferida del proceso de acuerdo con la invención, los carbamatos de fórmula (IX) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente la carbamatobenzoxazinona de fórmula (I) se adiciona al recipiente de reacción.

- 25 En una realización particular adicional del proceso de acuerdo con la invención, en el caso de que R^7 dentro de los carbamatos de fórmula (IX) sea alquilo C_1-C_6 , especialmente preferido metilo, los carbamatos de fórmula (IX) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente se adiciona la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), más preferiblemente se adiciona poco a poco, en el recipiente de reacción.

- 30 En una realización preferida adicional de la invención, la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de los carbamatos de fórmula (IX) y la base se cargan inicialmente, y la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se le adiciona en condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo, durante un período de 0.5 a 20 h y en particular de 1 a 10 h. Con este fin, la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se disolverá preferiblemente en un solvente.

- 35 En otra realización preferida del proceso de acuerdo con la invención, los carbamatos de fórmula (IX) y la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente se adiciona la base en el recipiente de reacción.

La temperatura de reacción dentro de tal realización preferida está preferiblemente en el intervalo desde 0 a 120°C, más preferiblemente en el intervalo desde 20 a 80°C.

Esta realización es particularmente preferida en el caso de que R^7 dentro del carbamato de fórmula (IX) sea arilo, especialmente preferido fenilo.

- 40 En una realización preferida adicional de la invención, los carbamatos de fórmula (IX) y los carbamatos-benzoxazinona de fórmula (I) se cargan inicialmente y luego la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de la base se adiciona a este. La reacción se puede completar, si es apropiado, mediante la dosificación en otra base.

- 45 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, presión reducida o bajo presión elevada, si es apropiado bajo un gas inerte, continuamente o por lotes.

Se da preferencia a la eliminación parcial o total del compuesto R^7O-H formado en el transcurso de la reacción de los carbamatos de fórmula (IX) con carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), especialmente cuando el compuesto R^7O-H es un alcohol C_1-C_4 tal como metanol o etanol.

Para ello, la reacción se llevará a cabo de una manera conocida per se a una temperatura y una presión a las que los compuestos R⁷O-H, si es apropiado, se destilen total o parcialmente de la mezcla de reacción, opcionalmente como un azeótropo con el solvente.

- 5 Si es apropiado, se puede introducir un nuevo solvente en la mezcla para compensación o el solvente destilado con los compuestos R⁷O-H se puede reciclar en la reacción después del agotamiento opcional por destilación de los compuestos R⁷O-H.

Por estas razones, es ventajoso cuando el solvente utilizado tiene un punto de ebullición de al menos 10°C, en particular al menos 30°C, por encima del punto de ebullición de los compuestos R⁷O-H formados en la reacción (cada uno a presión atmosférica).

- 10 De manera apropiada, la reacción de los carbamatos de fórmula (IX) con carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) se lleva a cabo en un aparato que está equipado con al menos un aparato de destilación o rectificación, por ejemplo, una columna de destilación, que en primer lugar permite eliminar por destilación el compuesto R⁷O-H, si es apropiado junto con el solvente, y simultáneamente permite la eliminación y el reciclado de cualquier solvente destilado con el compuesto R⁷O-H.

- 15 Después de la terminación o de la terminación parcial de la reacción, la mezcla de reacción se puede procesar por los métodos habituales para el propósito mediante técnicas estándar. Ejemplos de los mismos incluyen filtración, tratamiento acuoso y evaporación de solventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también se pueden combinar entre sí. En general, el solvente utilizado se elimina por métodos habituales, por ejemplo, por destilación. El producto en bruto puede entonces ser recogido en un solvente orgánico no miscible en agua, cualquier impureza extraída con agua no acidificada o acidificada, y el sistema puede entonces secarse y el solvente eliminado a presión reducida.

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

- 25 En una realización preferida de la reacción, en el caso de que la reacción se haya llevado a cabo en DMF, la mezcla de reacción generalmente se concentrará y/o se enfriará y/o se adicionará a un precipitante. Los precipitantes apropiados son solventes en los que las benzoxazinonas de fórmula (X) se disuelven sólo en un grado leve, si es que lo son, al menos a temperaturas por debajo de 25°C. Estos incluyen en particular alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, tert-butanol, agua y similares; o mezclas de los mismos;

- 30 preferiblemente metanol, isobutanol y agua, o mezclas de los mismos.

La precipitación o cristalización puede seguirse con otras medidas de purificación.

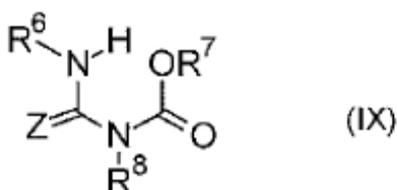
En otra variante de la reacción en el proceso de acuerdo con la invención y dependiendo de la base utilizada, después de la terminación de la reacción, podría ser ventajoso diluir la mezcla de reacción por adición de agua y/o ácidos, el pH de la fase acuosa ajustándose a pH entre 6 y 8, preferiblemente pH = 7.

- 35 Los ácidos apropiados para este fin son ácidos orgánicos y ácidos minerales acuosos conocidos por el experto en la materia, tales como ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico, por ejemplo.

La mezcla de reacción puede tratarse a continuación, mediante los métodos habituales para ello. En general, las fases se separan y el solvente utilizado se eliminará por procedimientos habituales, por ejemplo, por destilación. Para purificación adicional, pueden emplearse los procedimientos habituales tales como, por ejemplo, cristalización (por ejemplo, también por adición de un solvente no polar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de los solventes mencionados).

- 40

Con respecto a los sustituyentes dentro de los carbamatos de fórmula (IX),



necesarias para el uso de las carbamato-benzoxazinonas de fórmula (I) para preparar benzoxazinonas de fórmula (X) de acuerdo con la invención, las realizaciones particularmente preferidas de los carbamatos de fórmula (IX) corresponden, independientemente entre sí o en combinación uno con el otro, a las de las variables de R⁶, R⁸ y Z de las benzoxazinonas de fórmula (X); y

- 5 R⁷ es preferiblemente alquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo de 5 o 6-miembros o aril-alquilo C₁-C₆, en donde el anillo heteroarilo o arilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆;
- especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;
- 10 más preferiblemente no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃;
- más preferiblemente no sustituido; también más preferiblemente sustituido por un átomo de cloro; también más preferiblemente sustituido por un grupo CH₃;
- 15 particularmente preferido alquilo C₁-C₆ o arilo, en donde el anillo arilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; más preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; lo más preferido no sustituido; también lo más preferido sustituido por un átomo de cloro; también lo más preferido sustituido por un grupo CH₃;
- 20 también particularmente preferido arilo o aril-alquilo C₁-C₆, en donde el anillo arilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; más preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; lo más preferido no sustituido; también lo más preferido sustituido por un átomo de cloro; también lo más preferido sustituido por un grupo CH₃;
- 25 también particularmente preferido alquilo C₁-C₆ o aril-alquilo C₁-C₆, en donde el anillo arilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; más preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; lo más preferido no sustituido; también lo más preferido sustituido por un átomo de cloro; también lo más preferido sustituido por un grupo CH₃;
- 30 especialmente preferido alquilo C₁-C₆;
- 35 más preferido CH₃;
- también especialmente preferido arilo, en donde el anillo arilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; más preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; lo más preferido no sustituido; también lo más preferido sustituido por un átomo de cloro; también lo más preferido sustituido por un grupo CH₃;
- 40 también especialmente preferido aril-alquilo C₁-C₆, en donde el anillo aril-alquilo C₁-C₆ es no sustituido, parcial o totalmente halogenado, o sustituido por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆; particularmente preferido no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; más preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; lo más preferido no sustituido; también lo más preferido sustituido por un átomo de cloro; también lo más preferido sustituido por un grupo CH₃;
- 45
- 50 R⁷ es también preferiblemente alquilo C₁-C₆, fenilo o bencilo, más preferiblemente metilo, etilo, fenilo o bencilo, en especial preferiblemente metilo, fenilo o bencilo,
- en donde el anillo fenilo o el anillo bencilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, particularmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

especialmente preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; más preferido no sustituido; también más preferido sustituido por un átomo de cloro, también más preferido sustituido por un grupo CH₃;

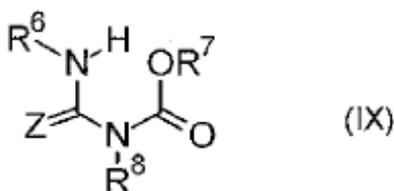
5 particularmente preferido alquilo C₁-C₆ o fenilo, en donde el anillo fenilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, particularmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; más preferido no sustituido; también más preferido sustituido por un átomo de cloro, también más preferido sustituido por un grupo CH₃;

10 también particularmente preferido fenilo o bencilo, en donde el anillo fenilo o el anillo bencilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, particularmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; más preferido no sustituido; también más preferido sustituido por un átomo de cloro, también más preferido sustituido por un grupo CH₃;

15 también particularmente preferido alquilo C₁-C₆ o bencilo, en donde el anillo bencilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, particularmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; más preferido no sustituido; también más preferido sustituido por un átomo de cloro, también más preferido sustituido por un grupo CH₃;

20 especialmente preferido fenilo, en donde el anillo fenilo es no sustituido, parcial o totalmente halogenado o sustituido con un grupo alquilo C₁-C₆, particularmente preferido no sustituido o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆; especialmente preferido no sustituido, sustituido por un átomo de cloro o por un grupo CH₃; más preferido no sustituido; también más preferido sustituido por un átomo de cloro, también más preferido sustituido por un grupo CH₃.

25 También se da una preferencia particular a los carbamatos de fórmulas (IX.1) a (IX.8) de la Tabla C, que se enumeran a continuación, en la que las variables R⁶, R⁷, R⁸ y Z tienen conjuntamente los significados dados en una fila de la Tabla C (carbamatos de fórmulas IX.1 a IX.8); y donde las definiciones de las variables R⁶, R⁷, R⁸ y Z son de particular importancia para los compuestos de acuerdo con la invención no sólo en combinación uno con el otro, sino también en cada caso por sí mismos:

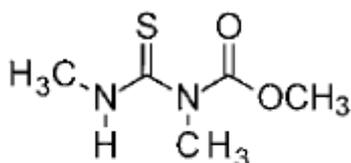


30

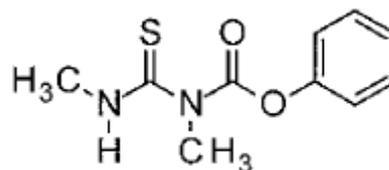
Tabla C

No.	R6	R7	R8	Z
IX.1	CH ₃	CH ₃	CH ₃	O
IX.2	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	O
IX.3	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	O
IX.4	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	O
IX.5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	S
IX.6	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	S
IX.7	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	S
IX.8	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	S

Se da una preferencia más particular a los carbamatos de fórmulas (IX.5) y (IX.7) como se han definido anteriormente:

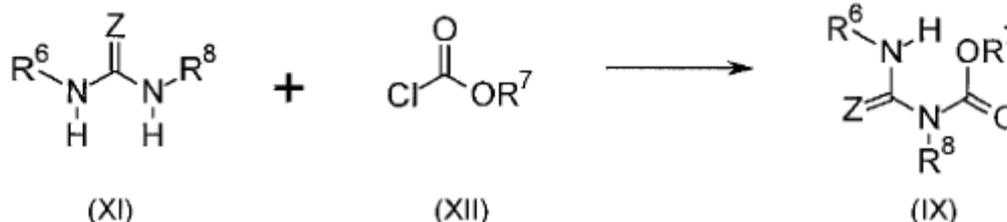


(IX.5)



(IX.7)

- 5 Se da una preferencia muy particular al carbamato de fórmula (IX.5) como se define anteriormente. También se da una preferencia muy particular al carbamato de fórmula (IX.7) como se define anteriormente. Los carbamatos de fórmula (IX) necesarios para el uso de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) para preparar benzoxazinonas de fórmula (X) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos (tio)urea de fórmula (XI) con ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII):



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

En una realización del proceso de acuerdo con la invención, los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se utilizan en exceso con respecto a los compuestos (tio)urea de fórmula (XI).

- 15 En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) y el compuesto (tio)urea de fórmula (XI) se utilizan en cantidades equimolares.

En otra realización del proceso de acuerdo con la invención, los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) se utilizan en exceso con respecto a los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII).

- 20 Preferiblemente, la relación molar de los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) con el compuesto (tio)urea de fórmula (XI) está en el intervalo desde 0.9:1 a 1.5:1, preferiblemente de 1.05:1 a 1.15:1, especialmente preferido 1.1:1, más preferido 1.05:1.

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

Ejemplos de bases apropiadas incluyen bases que contienen metal y bases que contienen nitrógeno.

- 25 Ejemplos de bases que contienen metal apropiadas son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, y otros hidróxidos metálicos, 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 de metal alcalinotérreo y otros óxidos metálicos, 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 metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metales alcalinos 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 metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio y carbonato de calcio, así como hidrógeno carbonatos (bicarbonatos) de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio;
- 30
- 35 fosfatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como fosfato de potasio, fosfato de calcio;

- 5 compuestos de metales orgánicos, preferiblemente alquilos de metales alcalinos tales como metil-litio, butil-litio y fenil-litio, haluros de alquil-magnesio tales como cloruro de metil-magnesio y cloruro de isopropil-magnesio, así como alcóxidos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, tert-butóxido de potasio, tert-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.
- 10 Ejemplos de bases apropiadas que contienen nitrógeno son alquilaminas C₁-C₆, 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).
- Las bases preferidas son carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos, hidrógeno carbonatos (bicarbonatos) de metales alcalinos y alquilaminas C₁-C₆. Las bases especialmente preferidas son carbonatos de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos e hidrógeno carbonatos (bicarbonatos) de metales alcalinos.
- 15 El término base, como se utiliza en este documento, también incluye mezclas de dos o más, preferiblemente dos de los compuestos anteriores. Se da una preferencia particular al uso de una base.
- Las bases se emplean generalmente en cantidades equimolares, sin embargo, también se pueden emplear en exceso o, si es apropiado, se utilizan como solvente.
- 20 Preferiblemente, las bases se utilizan en exceso, más preferiblemente la relación del compuesto (tio)urea (XI) con la base está en el intervalo desde 1:2, preferiblemente de 1:1.8, particularmente preferido 1:1.1 equivalentes molares basados en el compuesto (tio)urea de la fórmula (XI).
- Puede ser ventajoso adicionar el desplazamiento de la base durante un periodo de tiempo.
- La reacción de los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) con los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) y una base se lleva a cabo en un solvente.
- 25 En principio son apropiados todos los solventes que son capaces de disolver los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) y los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) al menos en parte y preferiblemente completamente en las condiciones de reacción.
- 30 Ejemplos de solventes apropiados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano, nitrometano y mezclas de alcanos C₅-C₈; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, clorobenceno, tolueno, cresoles, o-, m- y p-xileno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono y clorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tert-butilmetiléter (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, metiletilcetona, dietilcetona, tert-butilmetilcetona, ciclohexanona; así como solventes apróticos dipolares tales como sulfolano, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N,N'-dimetilpropileno urea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO) y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).
- 35 Los solventes preferidos son éteres, hidrocarburos aromáticos, nitrilos y ésteres como se han definido anteriormente. Los solventes particularmente preferidos son THF, tolueno, acetonitrilo y acetato de etilo.
- El término solvente como se utiliza en este documento incluye también mezclas de dos o más de los solventes anteriores.
- 40 Para la reacción, los compuestos (tio)urea de fórmula (XI), los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) y la base se pueden poner en contacto uno con el otro de cualquier manera deseada, esto es, los reactivos y la base pueden ser introducidas en el recipiente de reacción por separado, simultánea o sucesivamente y se hacen reaccionar. Por ejemplo, los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) y los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se pueden cargar inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y entonces se pueden alcanzar las condiciones de reacción deseadas. Sin embargo, también es posible introducir la mayoría o la totalidad de los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) y posteriormente adicionar los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII), si es apropiado en un solvente, en condiciones de reacción, en el recipiente de reacción.
- 45 Puede ser ventajoso adicionar la base un poco a la vez.
- 50 En una realización del proceso de acuerdo con la invención, los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente

se adicionan los compuestos (tio)urea de fórmula (XI), más preferiblemente se adicionan poco a poco, en el recipiente de reacción.

5 En una realización preferida del proceso de acuerdo con la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (XI) y la base se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII), más preferiblemente se adicionan poco a poco, en el recipiente de reacción. Tal realización es particularmente preferida en el caso de que R⁷ dentro de los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) sea alquilo C₁-C₆, se prefiere especialmente el metilo.

10 En una realización preferida adicional de la invención, la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) y la base se cargan inicialmente, y la mayoría, en particular al menos el 80% y más preferiblemente la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se adiciona a esta, bajo condiciones de reacción en el transcurso de la reacción, por ejemplo, durante un periodo de 0.5 a 20 h y en particular desde 1 a 10 h. Con este fin, los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se disolverán preferiblemente en un solvente.

15 En otra realización preferida del proceso de acuerdo con la invención, los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) y los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente la base se adiciona en el recipiente de reacción; más preferiblemente se adiciona poco a poco en el recipiente de reacción.

Tal realización es particularmente preferida en el caso de que R⁷ dentro de los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) sea arilo, se prefiere especialmente el fenilo.

20 En una realización preferida adicional de la invención, los compuestos de (tio)urea de fórmula (XI) y los ésteres del ácido clorofórmico de fórmula (XII) se cargan inicialmente y luego la mayoría, en particular al menos 80% y más preferiblemente se adiciona a esta la totalidad o virtualmente la totalidad (>95%) de la base. La reacción se puede completar, si es apropiado, mediante la dosificación en otra base.

25 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica, presión reducida o bajo presión elevada, si es apropiado bajo un gas inerte, continuamente o por lotes.

30 Después de la terminación o de la terminación parcial de la reacción, la mezcla de reacción se puede procesar por los métodos usuales para el propósito mediante técnicas estándar. Ejemplos de los mismos incluyen filtración, tratamiento acuoso y evaporación de solventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también se pueden combinar entre sí. En general, el solvente utilizado se elimina por métodos habituales, por ejemplo, por destilación. El producto en bruto puede entonces ser recogido en un solvente orgánico no miscible en agua, cualquier impureza extraída con agua no acidificada o acidificada, y entonces el sistema se puede secar y el solvente eliminar a presión reducida.

35 Para purificación adicional es posible emplear métodos típicos tales como cristalización, precipitación (por ejemplo, por adición de un solvente apolar tal como pentano, ciclohexano, heptano o tolueno, o mezclas de dichos solventes) o cromatografía.

Los compuestos (tio)urea de fórmula (XI) necesarios para la preparación de los carbamatos de fórmula (IX) están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica.

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

40 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarse a los mismos o en consecuencia de estos.

Ejemplos

Los rendimientos de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I), los carbamatos de fórmula (IX) y las benzoxazinonas de fórmula (X) fueron, a menos que se indique lo contrario, determinados mediante HPLC cuantitativa:

45 Método A

Preparación de la muestra:

Las muestras de los productos que se van a determinar se pesaron en un matraz estándar de 100 mL que se completó hasta 100 mL con acetonitrilo.

Condiciones cromatográficas:

ES 2 618 257 T3

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 (0.1% en volumen de H₃PO₄ en H₂O) y B (0.1% en volumen de H₃PO₄ en acetonitrilo); comenzando con 2% de B, luego B aumentando de 2% a 30% en 2 min, luego B aumentando de 30% a 100% en 6 min, luego 2 min de 100% de B, luego de nuevo a 2% dentro de 0.1 min.

Velocidad de flujo: 1.4 mL/min

Presión: aprox. 210 bar

Calibración:

10 La calibración se efectuó con un patrón externo. Para establecer el estándar, se pesaron un total de 5 muestras de las sustancias puras en las siguientes concentraciones (precisión +/- 0.1 mg): aprox. 0.02 g/L, aprox. 0.04 g/L, aprox. 0.06 g/L, aprox. 0.08 g/L, aprox. 0.10 g/L. Con ayuda de un programa de PC apropiado, se estableció una línea de calibración. Para las sustancias detalladas anteriormente, se trataba de una función lineal. Se calcularon la desviación estándar, el coeficiente de correlación y la ecuación lineal. De este modo, para cada uno de los componentes, su concentración se puede determinar basándose en el estándar externo particular.

15 Método B)

Preparación de la muestra:

Las muestras de los productos que se van a determinar se pesaron en un matraz estándar de 100 mL que se completó hasta 100 mL con acetonitrilo.

Condiciones cromatográficas:

20 Columna: Zorbax SB-Phenyl 1.8 µm 50 x 4.6 mm de Agilent®

Longitud de onda: 210 nm

Eluyente: gradiente de A (0.1% en volumen de H₃PO₄ en H₂O) y B (acetonitrilo); comenzando con 15% de B, luego B aumentando de 15% a 50% en 5 min, luego B aumentando de 50% a 100% en 5 min, luego 2 min al 100% de B, luego de nuevo a 15% dentro de 0.1 min.

25 Velocidad de flujo: 1.3 mL/min

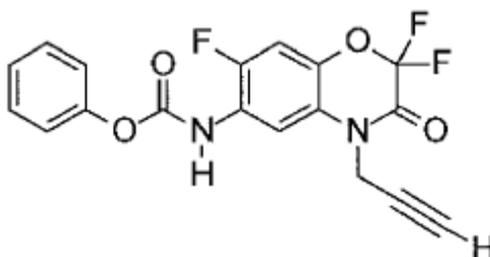
Presión: aprox. 365 bar

Calibración:

30 La calibración se efectuó con un estándar externo. Para establecer el estándar, se pesaron un total de 5 muestras de las sustancias puras en las siguientes concentraciones (precisión +/- 0.1 mg): aprox. 0.01 g/L, aprox. 0.05 g/L, aprox. 0.10 g/L, aprox. 0.15 g/L, aprox. 0.20 g/L. Con ayuda de un programa de PC apropiado, se estableció una línea de calibración. Para las sustancias detalladas anteriormente, se trataba de una función lineal. Se calcularon la desviación estándar, el coeficiente de correlación y la ecuación lineal. De este modo, para cada uno de los componentes, su concentración se puede determinar basándose en el estándar externo particular.

1. Preparación de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I)

35 **Ejemplos 1.1 a 1.5:** N-(2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-prop-2-ynil-1,4-benzoxazin-6-il)carbamato de fenilo



Ejemplo 1.1:

Se disolvieron 182.9 g (0.700 moles) 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 calentó a reflujo (110°C) bajo agitación. Se adicionaron 122.1 g (0.780 mol) de cloroformiato de fenilo a lo largo de 1 h a 107-112°C (reflujo) y la mezcla se agitó posteriormente durante 1 h a la misma temperatura (gas residual de HCl). Las ebulliciones bajas se retiraron con un evaporador rotatorio bajo vacío. Se obtuvieron 281.3 g (0.707 mol) del producto con una pureza del 94.6 % determinada por HPLC cuantitativa método A ($t_R = 5.7$ min; rendimiento químico correspondiente 100 %). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.31 (t, 1 H), 4.76 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.19-7.31 (m, 4H), 7.43 (t, 2H), 8.28 (d, 1H).

Ejemplo 1.2:

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 de 96.3 % en 500 mL de acetonitrilo. Se adicionaron 18.48 g (0.22 mol) de bicarbonato de sodio. Se adicionaron 34.4 g (0.22 mol) de cloroformiato de fenilo lentamente a 22°C y la temperatura se mantuvo constante mediante un baño de hielo. La mezcla se agitó, durante 3 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. Se adicionaron 500 mL de diclorometano a la solución y la fase orgánica se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó a sequedad. El residuo se trituró con ciclohexano caliente. El residuo se separó por filtración y se lavó con ciclohexano. Se obtuvieron 74.0 g del producto como un sólido de color blanco crema, con una pureza de 96.3% determinada por HPLC cuantitativa método A ($t_R = 5.7$ min), que corresponde a un rendimiento químico del 94.7%.

Ejemplo 1.3:

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 de 98.4 % en 6 g de THF. Se adicionaron 0.95 g (6.1 mmol) de cloroformiato de fenilo. Se observó un aumento de temperatura desde 23°C a 32°C. La mezcla se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 2.2 g del producto con una pureza de 96.2% determinada por HPLC cuantitativa método A ($t_R = 5.7$ min), que corresponde a un rendimiento químico del 97%.

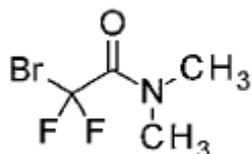
Ejemplo 1.4:

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 de 98.1% en 18.8 g de acetato de etilo. La solución se calentó a 77°C y se adicionaron 4.3 g (27.5 mmol) de cloroformiato de fenilo en 30 min. La mezcla se agitó, durante 1 h a 77°C y se evaporó a sequedad. Se obtuvieron 9.95 g del producto con una pureza de 94.6% determinada por HPLC cuantitativa método A ($t_R = 5.7$ min), que corresponde a un rendimiento químico del 100%.

Ejemplo 1.5:

En un reactor agitado con nitrógeno inertizado, 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 calentó hasta 85°C (condiciones de reflujo). Se precalentaron 868.8 g (0.702 mol) de una solución 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 a 60°C y se dosificó durante 2.5 h. Durante la dosificación se formó gas HCl como coproducto y se envió a un depurador operado con NaOH (10%). Después de un tiempo de posreacción de 0.5 h a 79°C (condiciones de reflujo), se separaron por destilación 634 g del solvente a presión normal. Posteriormente, se adicionaron 698 g de acetato de etilo fresco (100%) y se destilaron de nuevo 647 g. Se adicionaron 876.9 g de DMF seco (100%) y se separaron por destilación 280.8 g de solvente (principalmente acetato de etilo) a 120-10 mbar y temperaturas internas hasta 50°C. Se obtuvieron 1112.0 g de una solución de DMF que contiene 23.4% del producto determinado por HPLC cuantitativa método B ($t_R = 6.9$ min), correspondiente a un rendimiento químico del 98.5%.

2. Preparación de precursores e intermedios para la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I)

Ejemplo 2.1: 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida

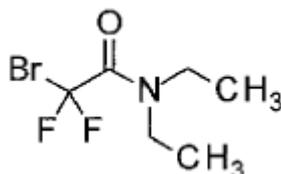
A una solución de bromodifluoroacetato de etilo (370 g, 1.82 mol) en 1000 mL de THF se le adicionó una solución de Me_2NH en THF (2.0 M, 1000 mL, 2.0 mol). Se produjo una reacción ligeramente exotérmica. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el solvente se retiró cuidadosamente por destilación y el

residuo se purificó por rectificación. El producto se obtuvo como un líquido incoloro (343 g, >99% puro por GC, 1.7 mol, 93% de rendimiento).

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) = 3.18 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H).

5 ^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 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 2.2: 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dietil-acetamida

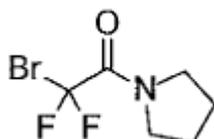


10 Se adicionó Et_2NH (7.9 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20.1 g, 99 mmol) a 30°C. La mezcla se agitó, durante 60 min; a continuación, todos los volátiles se retiraron bajo presión reducida. Al residuo se le adicionaron otros 7.9 g de Et_2NH y la mezcla se agitó otros 60 min. De nuevo, todos los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo (16.3 g, >90% de pureza por RMN) se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 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).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 158.7 (t, J = 26 Hz); 111.2 (t, J = 313 Hz); 43.0; 42.1; 13.9; 11.9.

15 **Ejemplo 2.3:** 2-bromo-2,2-difluoro-1-pirrolidina-1-il-etanona

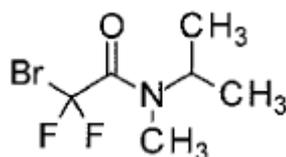


Se adicionó pirrolidina (7.7 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20.2 g, 100 mmol) a 30°C. La mezcla se agitó, durante 60 min; a continuación, todos los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo (24.0 g, >90% de pureza por RMN) se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz, (ppm) = 158.0 (t, J = 28 Hz); 111.4 (t, J = 313 Hz); 48:0, 47:7, 26:5, 23:4.

Ejemplo 2.4: 2-bromo-2,2-difluoro-N-isopropil-N-metil-acetamida

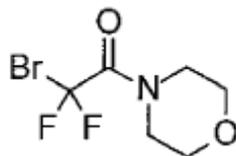


25 Se adicionó metilisopropilamina (7.9 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20.0 g, 99 mmol) a 30°C. La mezcla se agitó, durante 60 min; a continuación, todos los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo (10.4 g, >90% de pureza por RMN) se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional. Mezcla 52:48 de rotámeros

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125MHz): δ (ppm) = 158.8 (t, J = 26Hz); 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 2.5: 2-bromo-2,2-difluoro-1-morfolina-1-il-etanona

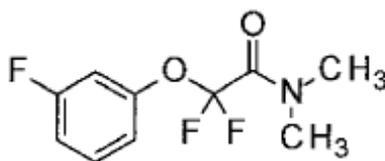


- 5 Se adicionó morfolina (9.4 g, 108 mmol) a bromodifluoroacetato de etilo (20.0 g, 99 mmol) a 30°C. La mezcla se agitó, durante 60 min; a continuación, todos los volátiles se retiraron bajo presión reducida y el residuo (13.0 g, >90% de pureza por RMN) se utilizó en etapas posteriores sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 3.75-3.82 (m, 4 H); 3.63-3.69 (m, 4 H).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (ppm) = 157.1 (t, J = 26 Hz); 110.2 (t, J = 310 Hz); 65.7; 65.4; 46.8; 43.4.

- 10 **Ejemplo 2.6:** 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida a partir de 3-fluorofenol



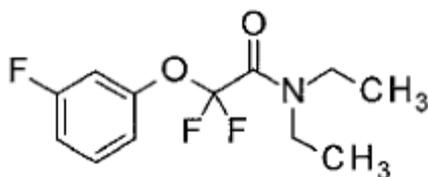
- 15 Una mezcla de 3-fluoro-fenol (9.8 g, 87.4 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida (18.3 g, 89.6 mmol) y K_2CO_3 (13.3 g, 96.2 mmol) en 75 g de DMAC se calentó a 100°C, durante 1 h y a continuación, se calentó a 120°C, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 250 mL de H_2O y 50 mL de tolueno. La fase acuosa se extrajo con 25 g de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH al 5% (20 g) y H_2O (2x20 g) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto (18.5 g, >98% de pureza por HPLC cuantitativa, 77.8 mmol, 89% de rendimiento) después de la eliminación de todos los volátiles bajo presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material se podría utilizar en etapas posteriores sin purificación adicional o purificar por destilación fraccionada.

- 20 ^1H RMN (CDCl_3 , 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).

^{13}C RMN (CDCl_3 , 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 2.7: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-diethyl-acetamida a partir de 3-fluorofenol

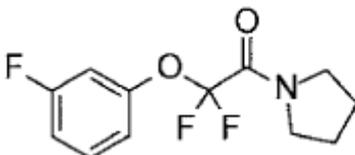


- 25 A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4.9 g, 43.5 mmol), y K_2CO_3 (6.6 g, 47.8 mmol) en 43 g de DMAC a 100°C se le adicionó 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-diethyl-acetamida (10 g, 43.5 mmol). La mezcla se mantuvo a esa temperatura, durante 1 h y a continuación, se calentó a 120°C, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 120 mL de H_2O y 50 mL de tolueno. La fase acuosa se extrajo con 25 g de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH al 5% (20 g) y H_2O (2x20 g) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto (10.2 g, >90% de pureza por RMN) después de la eliminación de todos los volátiles bajo presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material se podría utilizar en etapas posteriores sin purificación adicional.
- 30

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (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}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (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.

5 **Ejemplo 2.8:** 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidina-1-il-etanona a partir de 3-fluorofenol

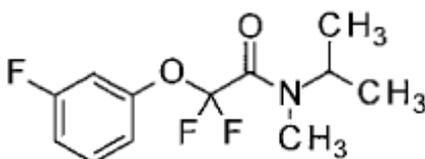


10 A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4.5 g, 40.0 mmol), y K_2CO_3 (6.1 g, 44.0 mmol) en 40 g de DMAC a 100°C se le adicionó 2-bromo-2,2-difluoro-1-pirrolidina-1-il-etanona (9.1 g, 40.0 mmol). La mezcla se mantuvo a esa temperatura, durante 1 h y a continuación, se calentó a 120°C , durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 120 mL de H_2O y 30 mL de tolueno. La fase acuosa se extrajo con 25 g de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH al 10% (10 g) y H_2O (2 x 15 g) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto (8.3 g, >90% de pureza por RMN) después de la eliminación de todos los volátiles bajo presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material se podría utilizar en etapas posteriores sin purificación adicional.

15 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (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}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (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 2.9: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N-isopropil-N-metil-acetamida a partir de 3-fluoro-fenol



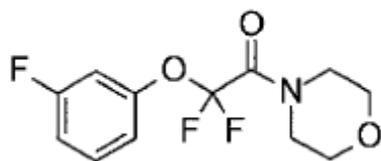
20 A una mezcla de 3-fluoro-fenol (4.9 g, 43.5 mmol), y K_2CO_3 (6.6 g, 47.8 mmol) en 46 mL de DMF a 100°C se le adicionó 2-bromo-2,2-difluoro-N-isopropil-N-metil-acetamida (10 g, 43 mmol). La mezcla se mantuvo a esa temperatura, durante 1 h y a continuación, se calentó a 120°C , durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 120 mL de H_2O y 30 mL de tolueno. La fase acuosa se extrajo con 30 mL de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH al 10% (16 g) y H_2O (2 x 15 g) y se secaron sobre MgSO_4 . Se obtuvo el producto (8.6 g, >90% de pureza por RMN), después de la eliminación de todos los volátiles bajo presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material se podría utilizar en etapas posteriores sin purificación adicional.

Mezcla 51:49 de rotámeros

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (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).

35 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 125 MHz): δ (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 2.10: 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-morfolino-1-il-etanona a partir de 3-fluoro-fenol

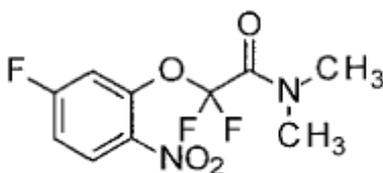


Una mezcla de 3-fluoro-fenol (5.6 g, 48.3 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-1-morfolina-1-il-etanona (11.7 g, 48 mmol) y K_2CO_3 (8.0 g, 57.9 mmol) en 50 g de DMAC se calentó a $100^\circ C$, durante 1 h y a continuación, se calentó a $120^\circ C$, durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 250 mL de H_2O y 50 mL de tolueno. La fase acuosa se extrajo con 25 g de tolueno. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH al 5% (20 g) y H_2O (2 x 20 g) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto en bruto después de la eliminación de todos los volátiles bajo presión reducida como un líquido ligeramente amarillo. El material se podría utilizar en etapas posteriores sin purificación adicional.

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ (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}C RMN ($CDCl_3$, 125 MHz): δ (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.

Ejemplo 2.11: 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-2-nitro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida

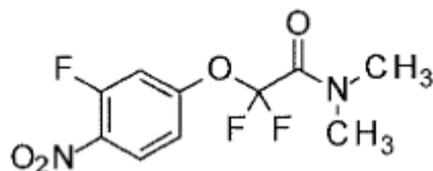


Una mezcla de 2-nitro-5-fluoro-fenol (3.0 g, 19.1 mmol), 2-bromo-2,2-difluoro-N,N-dimetil-acetamida (3.9 g, 19.1 mmol) y Na_2CO_3 (2.1 g, 19.8 mmol) en 30 mL de DMAC se calentó a $100^\circ C$, durante la noche. A continuación, la mezcla se vertió en 50 mL de H_2O y se extrajo con TBME (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH al 10% (50 mL) y se secaron sobre Na_2SO_4 . Se obtuvo el producto en bruto después de la evaporación de todos los volátiles. La purificación por cromatografía en sílica proporcionó el producto (1.8 g, 6.4 mmol, 38% de rendimiento) como un aceite de color amarillo que se solidificó en reposo.

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

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

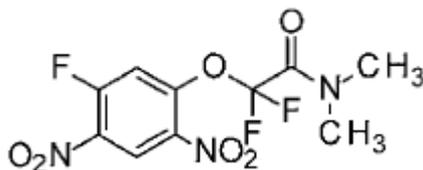
Ejemplo 2.12: 2,2-difluoro-2-(5-fluoro-4-nitro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



Se enfrió el ácido nítrico (100%, 200 mL, 4.8 mol) a $-5^\circ C$. Se adicionó 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 $-2^\circ C$. Tras la adición completa la agitación se continuó durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se, se vertió en 450 mg de agua helada. La fase acuosa se extrajo con TBME (3 x 100 mL); las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y salmuera (100 mL) y se secó sobre $MgSO_4$. La evaporación del solvente proporcionó el producto en bruto que se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvo el producto (6.5 g, >98% por HPLC, 28% de rendimiento) como un sólido de color amarillo.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.31 (t, J = 9.0 Hz, 1 H); 7.68 (dd, J = 2.5 Hz, J = 12.0 Hz, 1 H); 7.38-7.41 (m, 1 H); 3.21 (s, 3 H), 3.00 (m, 3 H).

Ejemplo 2.13: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida



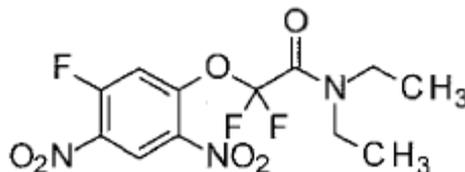
5 A una mezcla de H_2SO_4 (98%, 34.5 g, 345 mmol) y HNO_3 (100%, 11.0 g, 175 mmol) a temperatura ambiente se le adició 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (8.7 g, 37 mmol). La temperatura subió a 40°C y se mantuvo a esa temperatura, durante 3 h más. A continuación, la mezcla se vertió en 100 g de agua helada. El precipitado se recogió en 50 g de tolueno y la fase acuosa se extrajo con 25 g de tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO_3 y agua. Se obtuvo el producto en bruto (11.5 g, 82% de pureza por HPLC cuantitativa, 29 mmol, 78% de rendimiento), después de la eliminación de todos los volátiles como un sólido amarillento. Material analíticamente puro del material en bruto se pudo obtener después de la recristalización a partir de ciclohexano/ EtOAc (80:20).

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

15 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ (ppm) = 157.1 (d, J = 276 Hz); 156.7 (d, J = 34 Hz); 147.6 (td, J = 3 Hz, J = 11 Hz); 136.9; 132.9 (d, J = 9 Hz); 124.2; 115.3 (t, J = 281 Hz); 111.7 (td, J = 3 Hz, J = 26 Hz); 36.8; 36.7.

Punto de fusión: 66°C

Ejemplo 2.14: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida

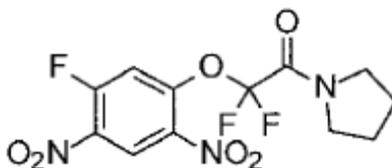


20 A una mezcla de H_2SO_4 (98%, 261 g, 2.81 mol) y HNO_3 (100%, 107 g, 1.7 mol) a 0°C se adició 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida (34 g, 130 mmol) con enfriamiento. A continuación, la mezcla se calentó a r.t. y se agitó durante 3 h más. A continuación, la mezcla se vertió en 750 g de agua helada. Se adició TBME (250 mL) y la fase acuosa se extrajo con TBME (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL), solución saturada de NaHCO_3 y salmuera. El secado sobre Na_2SO_4 y la evaporación de todos los volátiles proporcionó el producto como un sólido de color amarillo.

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, J = 7.5 Hz); 7.53 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 3.57 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); 3.45 (q, J = 7.0 Hz, 2 H); 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3 H); 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3 H).

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

Ejemplo 2.15: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidina-1-il-etanona



30 A una mezcla de H_2SO_4 (98%, 22.0 g, 220 mmol) y HNO_3 (100%, 8.5 g, 135 mmol) a 0°C se le adició 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-pirrolidina-1-il-etanona (3.3 g, 12.7 mmol). La temperatura subió a 10°C y se mantuvo a esa temperatura, durante 16 h más. A continuación, la mezcla se vertió en 150 g de agua helada y 80 mL de TBME. La

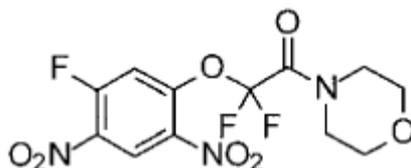
fase acuosa se extrajo con 50 mL de TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua. Se obtuvo el producto en bruto (3.6 g, >98% de pureza por HPLC, 10.3 mmol, 81% de rendimiento), después de la eliminación de todos los volátiles como un sólido de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 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).

¹³C RMN (CDCl₃, 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 2.16: 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona



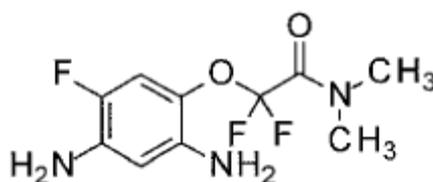
A una mezcla de H₂SO₄ (96%, 68.8 g, 701 mmol) y HNO₃ (100%, 13.3 g, 210 mmol) a 0°C se le adicionó 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-1-morfolina-1-il-etanona (18.3 g, 90% pura, 60 mmol). La temperatura se aumentó eventualmente a 40°C y se mantuvo a temperatura ambiente, durante 60 min. A continuación, la mezcla se vertió en 160 g de agua helada y 80 g de clorobenceno. La fase acuosa se extrajo con clorobenceno (2 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ y agua. Se obtuvo el producto en bruto (12.3 g, >90% de pureza por HPLC), después de la eliminación de todos los volátiles como un sólido de color rojizo. La recristalización a partir de n-BuOH (150 mL) proporcionó el producto como un sólido de color amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 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).

¹³C RMN (CDCl₃, 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 2.17: 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida

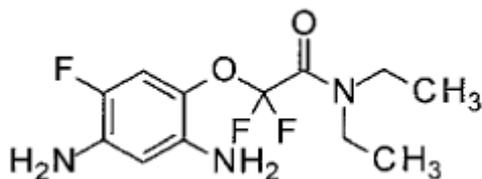


A una solución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (22.0 g, 68.1 mmol) en tolueno (200 g) se le adicionó y Pd/C (10% Pd, catalizador seco, 0.7 g, 0.7 mmol). Después de esto, se adicionó MeOH (80 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 0.1 bar) a 45°C, durante 90 min. Una vez completada la reacción, se liberó la presión, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. Se obtuvo el producto (17.3 g, 84% puro por RMN, 55.2 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color blanco crema. Si se desea, la pureza se puede aumentar por cromatografía (SiO₂, mezclas ciclohexano/EtOAc).

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

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

Ejemplo 2.18: 2,2-difluoro-2-(2,4-diamino-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dietil-acetamida

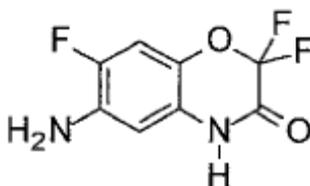


5 Una solución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dietil-acetamida (13.5 g, 38.4 mmol) y Pd/C (10% Pd, catalizador seco, 2.0 g, 1.9 mmol) in MeOH (395) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (presión de 0.1 bar) a 50°C, durante 2 h. Una vez completada la reacción, se liberó la presión, el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El producto se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, mezclas ciclohexano/EtOAc). Se obtuvo el producto como un sólido de color blanco crema (11.0 g, 88% puro por RMN, 33.2 mmol, 86% de rendimiento).

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

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

Ejemplo 2.19: 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-fenoxi)- *N,N*-dimetil-acetamida

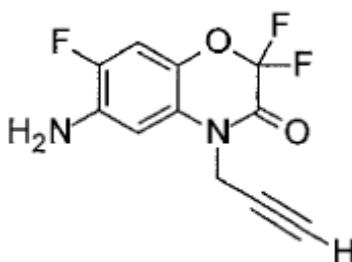


15 A una solución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-*N,N*-dimetil-acetamida (60.0 g, 186 mmol) en tolueno (432 g) se le adicionó Pd sobre carbón (5% de Pd, 50% de contenido de agua, 1.1 mmol). Después de esto, se adicionó MeOH (492 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (sobre presión 0.1 bar) a 45°C, durante 2 h. Una vez completada la reacción, se liberó la presión, se adicionó HCl concentrado (36.5%, 22 g, 220 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 h más. El catalizador se separó por filtración, el pH se ajustó con NaOH a 9 y el MeOH se separó por destilación bajo presión reducida. Después de la adición de agua (200 g) y se agitó, durante 1 h el precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua (100 g) y se secó a 50°C bajo presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color marrón claro (38.9 g, 90% puro por RMN, 160 mmol, 86% de rendimiento).

25 ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) = 11.9 (bs, 1 H); 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 5.28 (bs, 2 H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 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 2.20 a 2.24: 6-Amino-2,2,7-trifluoro-4-prop-2-ynil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona



30 **Ejemplo 2.20**

- Se adicionaron gota a gota 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 se cargaron inicialmente a 25°C en un recipiente agitado. Se adicionaron 43.8 g (0.2945 mol) de bromuro de propargilo (80% p/p en tolueno) a 25-30°C en 15 minutos. Después de esto la mezcla de reacción se agitó a 78°C, durante 8 horas y a continuación, se enfrió a 25°C.
- 5 La sal precipitada se separó por filtración y se lavó con 360 g de acetato de etilo. Las soluciones de acetato de etilo combinadas se lavaron con 200 g de ácido clorhídrico (1%) y dos veces con 200 g de agua. La fase orgánica se secó por destilación azeotrópica (ca. 600 g de destilado). La solución restante (158.5 g) comprendía 40.3% en peso del producto deseado (análisis HPLC con estándar externo). El rendimiento (basado en el compuesto amino utilizado) fue 93.1%.
- 10 A partir de una pequeña cantidad de la solución, el solvente se separó por destilación completa a presión reducida. El residuo restante se recrystalizó a partir de metanol y se secó. Los cristales obtenidos (punto de fusión: 239,2°C) mostraron los siguientes datos espectroscópicos:

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) = 3.45 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.26 (d, 1H).

Ejemplo 2.21

- 15 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 agitado. Se adicionaron 163.2 g (1.1 mol) de bromuro de propargilo (80% p/p en tolueno) a 25-30°C en 30 minutos. Después de esto, la mezcla de reacción se agitó a 60°C, durante 2 horas y a continuación, se enfrió a 25°C. La sal precipitada se separó por filtración y se lavó con 3300 g de acetato de etilo. Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con 750 g de
- 20 agua y con 750 g de solución de sulfato de sodio (5%). Las fases inorgánicas combinadas se extrajeron tres veces con 550 g de acetato de etilo. Todas las fases orgánicas se combinaron y se secaron por destilación azeotrópica. La solución restante (635.3 g) comprendía 40.05% en peso del producto deseado (análisis HPLC con estándar externo). El rendimiento (basado en el compuesto amino utilizado) fue 97.8%.

Ejemplo 2.22

- 25 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 de acetato de etilo a 20°C. Se adicionaron 0.075 g de yoduro de etiltrimetilamonio y 0.284 g (0.00205 mol) de carbonato de potasio. A continuación, se adicionaron 0.463 g (0.00435 mol) de cloruro de propargilo (70% en tolueno). La mezcla se calentó a reflujo (73-77°C) durante 10 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se
- 30 adicionaron 20 g de agua con agitación. Las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a sequedad a 45°C/4mbar. Se aislaron 0.9 g de sólido con una pureza de 95.0% (determinados por HPLC cuantitativa) (rendimiento: 95.9%).

Ejemplo 2.23

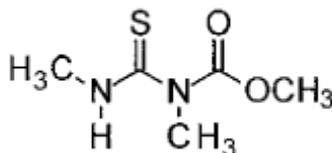
- 35 Se disolvieron 0.8 g (0.00348 mol) de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (pureza: 94.9%) en 20 g de acetato de etilo a 20°C. Se adicionaron 0.505 g (0.00365 mol) de carbonato de potasio y 0.614 g (0.00435 mol) de mesilato de propargilo (95%) como sólido. La mezcla se calentó a reflujo (77°C) a lo largo de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se adicionaron 20 g de agua con agitación. Las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó a sequedad a 45°C/4 mbar. Se aisló 1.0 g de sólido con una pureza de 88.1% (determinados por HPLC cuantitativa) (rendimiento: 98.9%).

Ejemplo 2.24

- 40 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 adicionaron 10.67 g (0.077 mol) de carbonato de potasio y 7.98 g (0.075 mol) de cloruro de propargilo (70% en tolueno). La mezcla se agitó a 72°C, durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 3°C y se
- 45 adicionaron 120 g de agua con agitación durante un periodo de 2 h a 3-5°C. La suspensión se agitó, durante 3 h a 0-5°C. El sólido se separó por filtración y se lavó con agua. El sólido húmedo se secó en una cabina de vacío a 50°C/3 mbar durante 17 horas. Se aislaron 14.8 g de un sólido de color marrón claro con una pureza de 99.3% (determinada por HPLC cuantitativa) (rendimiento: 95.6%).

3. Preparación de carbamatos de fórmula (IX)

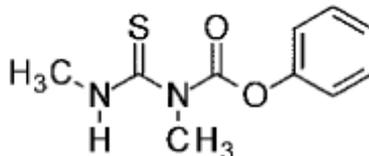
Ejemplo 3.1 N-metil-N- (metilcarbamotioil) carbamato de metilo



5 Se cargaron 420.9 g (4.00 mol) de N,N-dimetiltiourea con una pureza de 99% a 2000 g de tolueno. Se adicionaron 507 g (4.78 mol) de carbonato de sodio y la suspensión se calentó a 65°C. Después de esto, se dosificaron 432.2 g (4.60 mol) de cloroformiato de metilo en más de 5 h a 65°C. La mezcla fue agitada después a la misma temperatura durante 0.5 h. Para el tratamiento, se adicionó agua desmineralizada bajo agitación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con 800 g de tolueno y las fases orgánicas se combinaron. El contenido del producto de la solución orgánica se determinó con un 15.15% por HPLC cuantitativa (HPLC-método A; $t_R = 3.6$ min), que corresponde a un rendimiento químico del 90.3%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10.1-10.3 (1H, s), 3.82 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.17 (3H, d).

10 **Ejemplos 3.2 y 3.3:** N-metil-N-(metilcarbamoil)carbamato de fenilo



Ejemplo 3.2:

15 Se adicionaron 50.0 g (0.66 mol) de metilisotiocianato con una pureza de 97% a xileno (mezcla isomérica). Se introdujeron 20.6 g (0.66 mol) de metilamina a 20-30°C con un tubo de inmersión que dio lugar en la formación de dos capas. La capa ligeramente amarilla inferior se separó, 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, GC) mostró conversión completa a N,N'-dimetiltiourea (no se detectó MITC), la composición fue 88 % de DMTU y 12 % de xileno (% de área de GC).

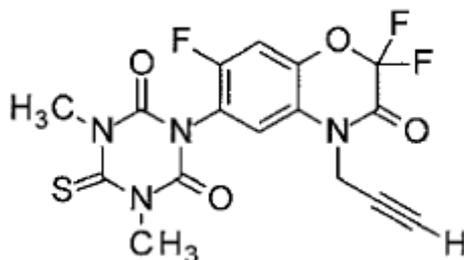
20 La N,N'-dimetil thiourea (0.66 mol) obtenida se disolvió en acetato de etilo. Se adicionaron 106.0 g (1.00 mol) de carbonato de sodio y se dosificaron 156.6 g (1.00 mol) de cloroformiato de fenilo durante un periodo de 30 min con la temperatura aumentando a 63°C. La mezcla fue agitada después a 66°C, durante 0.5 h. Se adicionó agua desmineralizada bajo agitación a la misma temperatura y las fases se separaron. Se aplicó un vacío a la fase orgánica y se separaron por destilación 200 mL de un líquido de dos fases. El recipiente se enfrió a 5°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. El producto se recolectó por filtración y se lavó una vez con ciclohexano. El sólido resultante se secó para producir 114.0 g (0.50 mol) de cristales incoloros con una pureza de 98% (HPLC-método B; $t_R = 5.93$ min) y un punto de fusión de 133-135°C (rendimiento químico correspondiente: 75 %). ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 10.5-10.6 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 7.24-7.32 (1H, m), 7.09-7.17 (2H, m), 3.89 (3H, s), 3.17 (3H, d).

Ejemplo 3.3:

30 Se adicionaron 50.0 g (0.66 mol) de metilisotiocianato 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 hizo burbujear nitrógeno a través de la solución, durante 14 h. Se adicionaron 106.0 g (1.00 mol) de carbonato de sodio y se dosificaron 156.6 g (1.00 mol) de cloroformiato de fenilo durante un periodo de 30 min con la temperatura aumentando desde 30°C a 60°C. La mezcla fue agitada después a 70°C, durante 0.5 h. Se adicionó agua desmineralizada bajo agitación a la misma temperatura y las fases se separaron. Se aplicó un vacío a la fase orgánica y se separaron por destilación 100 mL de un líquido de dos fases. El recipiente se enfrió a 5°C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. El producto se recolectó por filtración y se lavó una vez con 50 g de ciclohexano. El sólido resultante se secó para producir 124.0 g (0.54 mol) de cristales incoloros con una pureza de 98 % (HPLC-método B; $t_R = 5.93$ min; rendimiento químico correspondiente: 82.1 %).

4. Preparación de las benzoxazinonas de fórmula (X)

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

**Ejemplo 4.1:**

Se disolvieron 4.49 g (20.0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo y 7.84 g (20.0 mmol) de N-[2,2,7-trifluoro-3-oxo-4-(prop-2-inil)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il]carbamato de fenilo (pureza 96%) en 40 mL de N,N-dimetilformamida (DMF), se adicionaron 0.33 g (4.0 mmol) de acetato de sodio y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 3.5 h, se retiraron por destilación 32 mL de DMF a 50°C bajo presión reducida. El producto precipitado después de la adición de una mezcla de 25 mL de metanol y 25 mL de H₂O. Los sólidos se recolectaron y se lavaron con 10 mL de agua y 10 mL de metanol. Se obtuvieron 7.8 g (pureza por HPLC cuantitativa 97.8 % en peso correspondiente a 93% de rendimiento químico; HPLC-método A; t_R = 5.9 min) del compuesto base.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz): 7.27 (1H, d), 7.18 (1H, d), 4.76 (2H, s), 3.80 (6H, s), 2.38 (1H, s)

Ejemplo 4.2:

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 96%) en 20 mL de tetrahidrofurano (THF). Se adicionaron 49 mg (0.50 mmol) de acetato de potasio y la mezcla se calentó a 60°C. Después de 4 h se retiró el solvente. El producto se solidificó después de la adición de 10 g de metanol acuoso al 60%. Los sólidos se recolectaron y se lavaron dos veces con 2 mL de metanol acuoso al 60%. Se obtuvieron 0.95 g (pureza por HPLC cuantitativa 99.5 % en peso correspondiente a 92% de rendimiento químico; HPLC-método A; t_R = 5.9 min) del compuesto base.

Ejemplo 4.3:

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 adicionó una solución de 0.63 g (4.02 mmol) de cloroformiato de fenilo en THF a 55°C. La mezcla se agitó, durante 30 min a esta temperatura. El HCl formado se separó mediante una corriente de nitrógeno. Se adicionaron 8 mL de DMF y THF se separó por destilación bajo vacío. Se adicionaron 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 93%) y la mezcla se agitó a 45°C hasta que el HPLC mostró una conversión completa. Se retiraron por destilación 6 g de DMF bajo presión reducida y el producto precipitado después de la adición de 8 g de metanol acuoso al 60%. Los sólidos se recolectaron, se lavaron dos veces con metanol acuoso al 60% y se secaron en vacío. Se obtuvieron 1.51 g (pureza por HPLC cuantitativa 97.3% correspondiente a 97% de rendimiento químico; HPLC-método A; t_R = 5.9 min) del compuesto base.

Ejemplo 4.4:

Se disolvieron 3.24 g (20.0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de metilo en 30 g de DMF y se adicionaron 0.21 g (2.0 mmol) de Na₂CO₃. La presión se redujo a 12 mbar y la mezcla se calentó a reflujo (40-42°C). Se adicionaron continuamente 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 94.5%) en 20 g de DMF durante 60 min. El metanol formado en el transcurso de la reacción se retiró por codestilación con DMF. El volumen del solvente se mantuvo constante por la adición de DMF pura a partir de un segundo recipiente de alimentación. La mezcla se agitó, durante otros 30 min a esta temperatura y durante 90 min a 25°C. La solución resultante (39.5 g) contenía 20.2% en peso del compuesto base correspondiente a 96.5% de rendimiento químico (HPLC-método A; t_R = 5.9 min)

Ejemplo 4.5:

En un reactor agitado con nitrógeno, inertizado se cargaron previamente 118.7 g de acetato de etilo seco (100%) y 59.3 g (0.375 mol) de cloroformiato de fenilo (99%) y se calentó hasta 85°C (condiciones de reflujo). Una solución 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 se precalentaron a 60°C y se dosificó durante 2.5 h. Durante la dosificación de HCl se formó gas como coproducto y se envió a un depurador operado con NaOH (10%). Después de un tiempo después de la

reacción de 0.5 h a 79°C (condiciones de reflujo), se separaron por destilación 400 g del solvente a presión normal. Posteriormente, se adicionaron 400 g de acetato de etilo fresco y se separaron por destilación de nuevo. Se adicionaron 441.4 g de DMF y se separaron por destilación 162.8 g de solvente (principalmente acetato de etilo) a 120-10 mbar y temperaturas internas de hasta 50°C. A 50°C se adicionaron 80.1 g (0.350 mol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de fenilo (98.1 %) seguido por 5.8 g (0.071 mol) de acetato de sodio seco (100%). La mezcla se agitó 3.5 h a 50°C. Después de esto se separaron por destilación 258.0 g de DMF a 5-10 mbar y temperaturas internas hasta 55°C. Para la precipitación del compuesto base, se precargaron 601.8 g de una mezcla metanol/agua 3:2 en un segundo reactor y se calentó hasta 50°C.

5
10
15
A 50°C, se adicionaron 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. A continuación, la solución concentrada de DMF del producto en bruto se dosificó en 1.5 h a 50°C. Después de esto la mezcla se enfrió a 10°C y se agitó 0.5 h a 10°C. El producto precipitado se aisló por filtración y se lavó dos veces con 150 g de una mezcla 3:2 de metanol/agua enfriada previamente a 0°C. La torta de filtración húmeda se secó en un horno de secado al vacío. Se obtuvieron 134.9 g (0.315 mol) del compuesto base (96.3 % en peso de pureza determinada por HPLC cuantitativa (HPLC-método B; t_R = 7.1 min) (correspondiente a 89% de rendimiento químico).

Ejemplo 4.6:

Se cargaron 44 g (0.27 mol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de metilo, pureza 94.1 %, en 414 g de DMF en un recipiente de vidrio de laboratorio. Se adicionaron 4.64 g (44 mmol) de Na_2CO_3 . La mezcla se calentó a reflujo a 10 mbar/40°C. Después de esto, 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 91.6 %) en 372 g de DMF a 40°C bajo reflujo de DMF durante 4 h (40°C, 10 mbar). El metanol generado no se condensó junto con la DMF y se retiró así a partir de la mezcla. Después de la posagitación de 30 min, la mayor parte de DMF se separaron por destilación (10-20 mbar, 50°C). El contenido del recipiente se enfrió a 20°C y se adicionó una mezcla de 487 g de MeOH y 487 g de agua desmineralizada para precipitación. La suspensión resultante se enfrió a 3°C y el producto se filtró, se lavó con agua y se secó en una cabina de vacío a 50°C.

20
25
Se han obtenido 107 g (0.255 mol) del producto con una pureza de 98.4 % determinada por HPLC cuantitativa (HPLC-método A; t_R = 5.9 min) (correspondiente a 94.5 % de rendimiento químico).

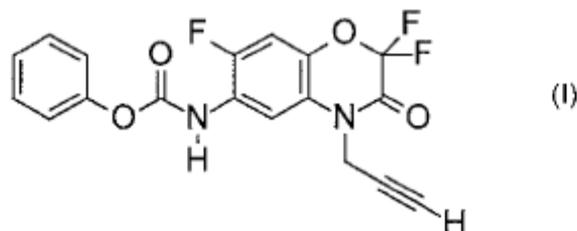
Ejemplo 4.7:

Se adicionaron 0.38 g (2.0 mmol) de N-metil-N-(metilcarbamotioil)carbamato de etilo con una pureza del 91.9 % a 3.5 g de DMF. Bajo agitación, se adicionaron 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 (98.5 % de pureza) y 0.01 g (0.14 mmol) de polvo de NaOH a 35°C. Después de un periodo de posagitación de 2 h, se determinó por análisis de HPLC cuantitativo un rendimiento químico de 70.1% s (HPLC-método A; t_R = 5.9 min) de la solución del producto.

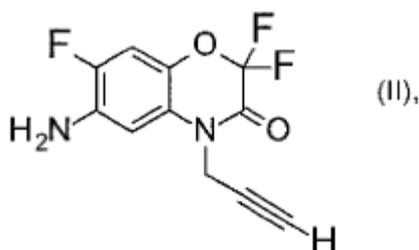
30

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de una carbamato-benzoxazinona de fórmula (I),

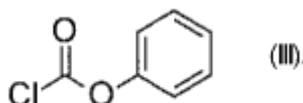


en donde una amino-benzoxazinona de fórmula (II),



5

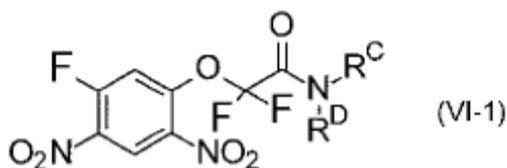
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



2. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 1, en donde el proceso se lleva a cabo en la ausencia de una base.

10 3. Un proceso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde las amino-benzoxazinonas de fórmula (II) se preparan por

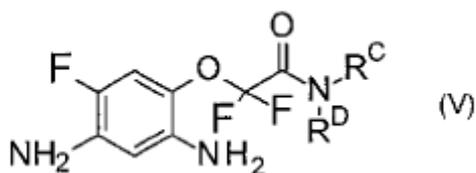
a) reacción de los compuestos dinitro de fórmula (VI-1)



15 en donde R^C , R^D son independientemente uno del otro alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquínico C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , nitroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , amino-alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , di(alquilo C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o bencilo, en donde el anillo fenilo y bencilo son independientemente uno del otro no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

20 o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo saturado o aromático de 3 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, siendo el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo C_1-C_6 ;

con un agente reductor para dar un compuesto diamino de fórmula (V)

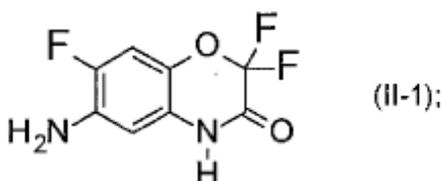


en donde

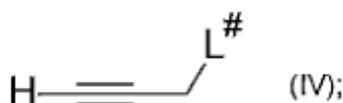
5 R^C , R^D son independientemente uno del otro alquilo C_1-C_6 , alqueniilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , nitroalquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , amino-alquilo C_1-C_6 , (alquilo C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , di(alquilo C_1-C_6)amino-alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o bencilo, en donde el anillo fenilo y el bencilo son independientemente uno del otro no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, NO_2 , alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

10 o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo saturado o aromático de 3 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, siendo el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo C_1-C_6 ;

b) tratamiento del compuesto diamino de fórmula (V) con un ácido para obtener una NH-benzoxazinona de fórmula (II-1)



c) reacción de la NH-benzoxazinona de fórmula (II-1) con una base y los compuestos de fórmula (IV),



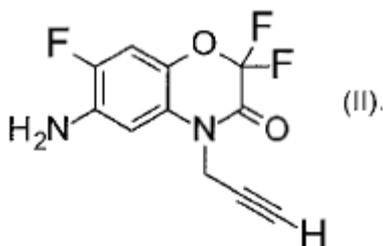
15

en donde

$L^{\#}$ es halógeno u $OS(O)_2R_9$; y

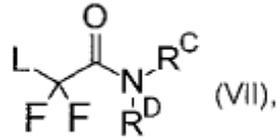
20 R^9 es alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , nitroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo o fenil-alquilo C_1-C_6 , en donde cada anillo fenilo independientemente uno del otro es no sustituido o sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;

para dar una amino-benzoxazinona de fórmula (II)

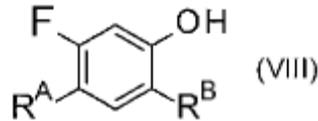


25 4. Un proceso como se reivindica en la reivindicación 3, en donde los compuestos dinitro de fórmula (VI-1) se preparan por

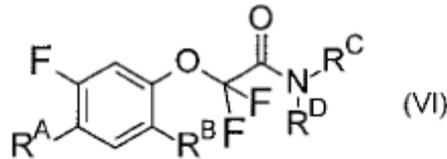
a) reacción de las haloacetamidas de fórmula (VII)



en donde R^C y R^D son como se definen en la reivindicación 3; y L es halógeno;
con fenoles de fórmula (VIII)

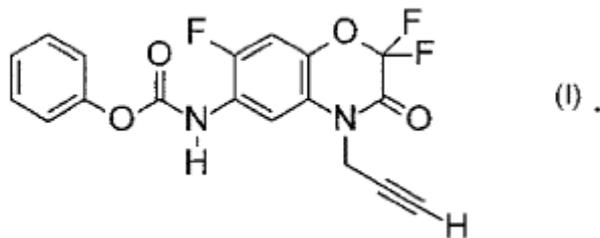


- 5 en donde R^A , R^B son independientemente H o NO_2 ;
en presencia de una base para obtener ariloxiacetamidas de fórmula (VI);

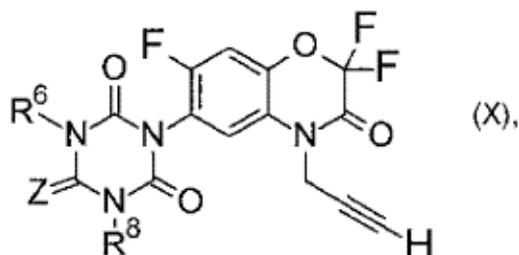


en donde R^C y R^D son como se definen en la reivindicación 3; y
 R^A , R^B son independientemente H o NO_2 ;

- 10 b) y, si R^A y/o R^B en la fórmula (VI) son H, reacción de las ariloxiacetamidas de fórmula (VI) con $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ para obtener los compuestos dinitro de fórmula (VI-1).
5. Carbamato-benzoxazinona de fórmula (I),



- 15 6. El uso de la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 5 para la preparación de benzoxazinonas de fórmula (X)



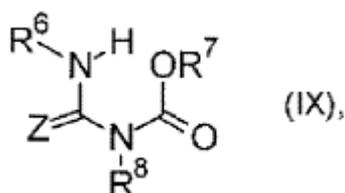
en donde

R⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆; y

Z es O o S;

5 en donde la carbamato-benzoxazinona de fórmula (I) como se reivindica en la reivindicación 5 se hace reaccionar con carbamatos de fórmula (IX)



en donde

R⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

10 R⁷ es alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, nitroalquilo C₁-C₆, arilo, heteroarilo de 5- o 6-miembros o aril-alquilo C₁-C₆,

en donde los anillos arilo o heteroarilo son no sustituidos, parcial o totalmente halogenados, o sustituidos por uno a cinco sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, OH, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, formilo, alquilo C₁-C₆carbonilo, hidroxicarbonilo, y alcoxi C₁-C₆carbonilo;

R⁸ es H o alquilo C₁-C₆; y

15 Z es O o S;

en presencia de una base.