

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 548**

51 Int. Cl.:

C07D 265/36 (2006.01)

C07C 17/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2014 PCT/EP2014/062695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202589**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2014 E 14730545 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.08.2017 EP 3010895**

54 Título: **Proceso para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas**

30 Prioridad:

21.06.2013 EP 13173215

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

14.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FRASSETTO, TIMO;
DOCHNAHL, MAXIMILIAN;
RACK, MICHAEL;
MAYWALD, VOLKER;
WOLF, BERND;
GÖTZ, ROLAND;
MÛLHEIMS, PHILIP y
HÄBERLE, RUDOLF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 646 548 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

Proceso para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas

La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I), a su uso en y a un procedimiento para la fabricación de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

- 5 El cloruro de propargilo (3-cloropropino) es un intermedio valioso que se requiere para preparar una serie de intermedios y auxiliares de electrólisis, pero también como un reactivo para introducir un radical propargilo en la preparación de compuestos activos para productos farmacéuticos y protección de cultivos.

10 El documento WO 99/46226 describe un método continuo para producir cloruro de propargilo, en el que se usa fosgeno como agente de cloración. El fosgeno es una sustancia altamente tóxica, que necesita extensas medidas de seguridad. Además, es necesario separar el exceso de fosgeno del cloruro de propargilo deseado para poder usar el mismo en reacciones de propargilación posteriores. Esta separación se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante destilación extensiva a través de una columna de separación.

De acuerdo con lo anterior, todavía hay margen de mejora, específicamente en vista de los aspectos económicos, de seguridad y ecológicos.

- 15 El documento WO 2010/145992 describe un procedimiento para la preparación de amino-benzoxazinonas por primera alquilación de la posición 4 de nitro-benzoxazinonas y luego la reducción posterior del sustituyente nitro.

20 Una tarea de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) que evite una preparación, purificación, transporte y/o almacenamiento extenso de cloruro de propargilo. Otra tarea de la invención es proporcionar un procedimiento mejorado para la fabricación de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

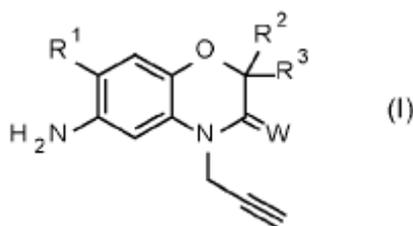
Sorprendentemente, se ha descubierto que el cloruro de propargilo obtenido haciendo reaccionar alcohol propargílico con cloruro de tionilo en presencia de un catalizador puede usarse directamente en la preparación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) sin purificación adicional.

- 25 Ni los subproductos, que se disuelven en el cloruro de propargilo (como, por ejemplo, HCl y SO₂) ni el cloruro de tionilo restante interfieren con la etapa de propargilación (b).

Además, se ha encontrado que las benzoxazinonas que llevan al menos un átomo de halógeno en la posición 2 y un grupo amino libre en la posición 6 se pueden someter a propargilación en la posición 4 del anillo de benzoxazinona. Las amino-benzoxazinonas 4-propargiladas correspondientes de fórmula (I) se pueden obtener con altos rendimientos y excelente regioselectividad.

- 30 El procedimiento de la invención también abre la posibilidad de reducir el grupo nitro antes de introducir el sustituyente en la posición 4. Por consiguiente, la presente invención permite una mayor flexibilidad en la síntesis de benzoxazinonas ya que permite la introducción de sustituyentes que son incompatibles con las condiciones de reacción en las que un grupo nitro aromático se convierte en el grupo amino correspondiente.

- 35 De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4 propargiladas de fórmula (I),



en la que

R¹ es H o halógeno;

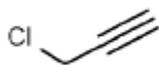
R² es halógeno;

- 40 R³ es H o halógeno; y

W es O o S;

que comprende las siguientes etapas:

(a) preparar cloruro de propargilo

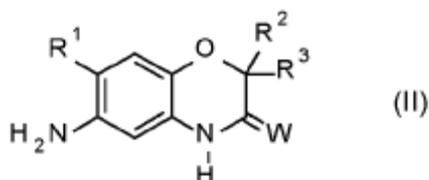


5 haciendo reaccionar el alcohol propargílico



con cloruro de tionilo opcionalmente en presencia de un catalizador; y

(b) hacer reaccionar el cloruro de propargilo preparado en la etapa (a) con una NH-benzoxazinona de fórmula (II),



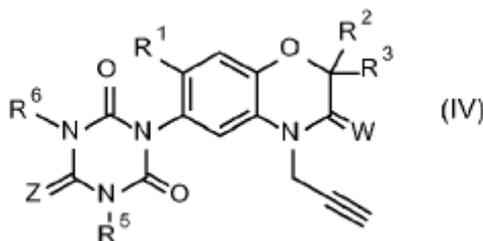
(II)

10 o una sal del mismo,

en la que R¹, R², R³ y W se definen como en la fórmula (I);

opcionalmente en presencia de una base.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV),



(IV)

15

en la que R¹, R², R³ y W se definen como en la fórmula (I);

R⁵ es H, NH₂, alquilo C₁-C₆ o alquinilo C₃-C₆;

R⁶ es H o alquilo C₁-C₆; y

Z es O o S.

20 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) en la fabricación de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV).

El procedimiento de la invención proporciona amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) con excelentes rendimientos, y, de este modo, se pueden usar en la síntesis de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV) con altos rendimientos y perezas.

25 Las NH-benzoxazinonas de fórmula (II) como se describe en este documento también se pueden emplear en forma de sus sales. Son apropiadas, en general, aquellas sales de la NH-benzoxazinona de fórmula (II), cuyos cationes no tienen ningún efecto adverso sobre la reacción.

Los cationes preferidos son los iones de los metales alcalinos, preferiblemente de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio, de los metales alcalinotérreos, preferiblemente de magnesio, calcio y bario, de los metales de transición, preferiblemente de titanio, manganeso, hierro y cobre, plata y zinc, y de los elementos boro, aluminio y estaño.

5 Especialmente preferidas son las NH-benzoxazinonas de fórmula (II) como se describe en este documento, empleadas en forma de sus sales de metal alcali o de metal alcalino.

Se da preferencia particular a los cationes de metales alcalinos, preferiblemente litio, sodio y potasio.

10 Las unidades estructurales orgánicas mencionadas en la definición de las variables de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, R¹ a R⁶ son, como el término halógeno, términos colectivos para enumeraciones individuales de los miembros individuales del grupo. El término halógeno indica en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo. Todas las cadenas de hidrocarburo, esto es, todo alquilo, pueden ser de cadena lineal o ramificada, los prefijos C_n-C_m indicando 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;

15 - alquilo C₁-C₆: 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-metilpropil o 1-etil-2-metilpropilo, preferiblemente metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo o n-hexilo;

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

25 Las realizaciones preferidas de la invención mencionadas en este documento a continuación se deben entender como preferidas ya sea independientemente una de otra o en combinación una con la otra.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, también se da preferencia a la preparación de esas amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I), en la que las variables, independientemente una de la otra o en combinación una con la otra, tienen los siguientes significados:

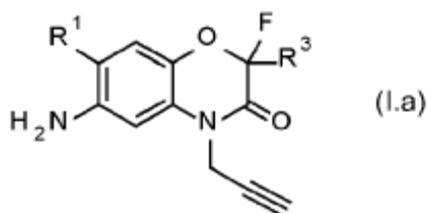
30 R¹ es preferiblemente H o F; en particular se prefiere H; también es preferiblemente halógeno, en particular se prefieren F o Cl, especialmente preferido F;

R² es preferiblemente Cl o F, en particular se prefiere F;

R³ es preferiblemente H, Cl o F, en particular se prefieren H o F, especialmente preferido H; también es preferiblemente halógeno, en particular se prefiere F o Cl, especialmente preferido F;

35 W es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

También se da preferencia particular a la preparación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I.a), que corresponden a amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) en la que R² es F y W es O:



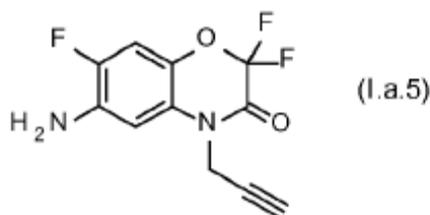
40 en la que las variables R¹ y R³ tienen los significados, en particular los significados preferidos, como se definió anteriormente;

- 5 más preferencia a la preparación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmulas (I.a.1) a (I.a.7) de la tabla A enumeradas a continuación, en la que las variables R¹ y R³ juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla A (amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmulas I.a.1 a I.a.7); y donde las definiciones de las variables R¹ y R³ son de particular importancia para el procedimiento y los compuestos de acuerdo con la invención no solo en combinación una con la otra, sino también en cada caso por sí mismos:

Tabla A

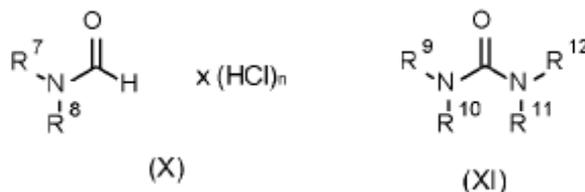
| No. | R ¹ | R ³ |
|--------|----------------|----------------|
| I.a.1. | H | H |
| I.a.2. | H | F |
| I.a.3. | F | H |
| I.a.4. | F | F |
| I.a.5. | F | F |
| I.a.6. | Cl | H |
| I.a.7. | Cl | F |

Se da una preferencia muy particular a la preparación de la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I.a.5) como se definió anteriormente:



- 10 El cloruro de propargilo se prepara haciendo reaccionar alcohol propargílico con cloruro de tionilo opcionalmente en presencia de un catalizador.
- 15 La reacción de alcohol propargílico con cloruro de tionilo se lleva a cabo usualmente desde 0°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente desde 30°C a 70°C, en particular preferiblemente desde 40°C a 50°C.
- En una realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el alcohol propargílico y opcionalmente el catalizador se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente se adiciona el cloruro de tionilo, más preferiblemente se adiciona un poco a la vez, en el recipiente de reacción.
- 20 En otra realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el cloruro de tionilo y opcionalmente el catalizador se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente se adiciona alcohol propargílico, más preferiblemente se adiciona un poco a la vez, en el recipiente de reacción.
- La etapa (a) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo opcionalmente en presencia de un catalizador, esto es, la presencia de un catalizador en la etapa (a) no es obligatoria.
- 25 En una realización de la invención, la etapa (a) se lleva a cabo en ausencia de un catalizador.
- En otra realización de la invención, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador.
- Como catalizador para la reacción, es posible usar todos los catalizadores apropiados. El catalizador se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en óxidos de fosfina, sales de guanidinio, alquilureas de cadena abierta y cíclica, alquilacetamidas y N, N-dialquilformamidas y también mezclas de los mismos.

El catalizador se selecciona preferiblemente de al menos una de las formamidas de fórmula (X) o ureas de fórmula (XI)



en las que

- 5 R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} independientemente unos del otro son alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o R^7 y R^8 , R^9 y R^{10} , R^{10} y R^{11} , o R^{11} y R^{12} independientemente unos del otro forman juntos una cadena de alquileo $\text{C}_4\text{-C}_5$, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 a 4 átomos de oxígeno o nitrógeno; y

n tiene un valor medio desde 0 a 3.

- 10 De acuerdo con una realización preferida de la invención, también se da preferencia a los catalizadores seleccionados de al menos una de las formamidas de fórmula (X) o ureas de fórmula (XI), en las que las variables, independientemente una de otra o en combinación una con la otra, tienen los siguientes significados:

R^7 y R^8 son preferiblemente alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;

en particular preferiblemente alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$;

- 15 o juntos forman una cadena de alquileo $\text{C}_4\text{-C}_5$, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 o 2 átomos de oxígeno o nitrógeno;

también en particular preferiblemente son radicales idénticos seleccionados entre *n*-butilo e isobutilo;

n tiene un valor medio desde 0 a 3,

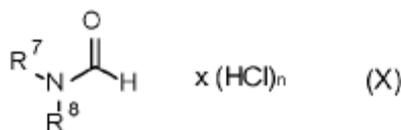
preferiblemente desde 0.5 a 2.5,

en particular desde 1 a 2;

- 20 R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son preferiblemente alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, en particular se prefieren seleccionados de metilo o etilo; o R^9 y R^{10} , R^{10} y R^{11} , o R^{11} y R^{12} , independientemente unos del otro forman juntos una cadena de alquileo $\text{C}_4\text{-C}_5$, cada uno de los cuales puede estar interrumpidos por 1 o 2 átomos de oxígeno o nitrógeno.

En una realización de la invención, el catalizador es una mezcla que comprende al menos una formamida de fórmula (X) y al menos una urea de fórmula (XI), en la que los sustituyentes son como se definieron anteriormente.

- 25 En otra realización, el catalizador es preferiblemente al menos una formamida de fórmula (X)



en la que

R^7 y R^8 son, independientemente uno del otro, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$,

preferiblemente alquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$;

- 30 en particular preferiblemente alquilo $\text{C}_3\text{-C}_5$;

o juntos forman una cadena de alquileo $\text{C}_4\text{-C}_5$, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, átomos de oxígeno o nitrógeno; y

n tiene un valor medio desde 0 a 3,

preferiblemente desde 0.5 a 2.5,

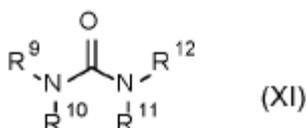
en particular desde 1 a 2.

R⁷ y R⁸ son en particular preferiblemente radicales idénticos seleccionados entre n-butilo e isobutilo.

Se da preferencia particular al uso de diisobutilformamida como catalizador.

- 5 En general, la formamida pura de fórmula (X) se introduce en la mezcla de reacción en la que se genera el aducto de HCl durante la formación del cloruro de propargilo.

En otra realización de la invención, el catalizador preferiblemente al menos una urea de fórmula (XI)



en la que

- 10 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² independientemente unos del otro son alquilo C₁-C₆, preferiblemente alquilo C₁-C₄;

en particular se prefiere seleccionado de metilo o etilo; o

R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹² independientemente unos del otro forman una cadena de alquileo C₄-C₅, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 a 4, preferiblemente 1 o 2, átomos de oxígeno o nitrógeno.

La cantidad del catalizador utilizado es habitualmente desde 0.1 a 10% en moles;

- 15 preferiblemente desde 1 a 5% en moles;

en particular preferiblemente desde 2 a 3.5% en moles;

basado en la cantidad de alcohol de fórmula (XI).

En una realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el alcohol propargílico se usa en exceso con respecto al cloruro de tionilo.

- 20 En otra realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el alcohol propargílico y el agente de halogenación se usan en cantidades equimolares.

En otra realización del procedimiento de acuerdo con la invención, el cloruro de tionilo se usa en exceso con respecto al alcohol propargílico.

- 25 Preferiblemente, la relación molar del alcohol propargílico al cloruro de tionilo está en el intervalo de 1.5: 1 a 0.9: 1, preferiblemente de 1.1: 1 a 0.9: 1.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un diluyente inerte. En principio, son apropiados todos los solventes que son capaces de disolver el alcohol propargílico y el cloruro de tionilo al menos parcialmente y de preferencia completamente en las condiciones de reacción.

- 30 El diluyente se usa preferiblemente en una cantidad desde 100 a 400% en peso, en particular preferiblemente de 150 a 250% en peso, basado en la cantidad de alcohol propargílico utilizado.

Ejemplos de solventes apropiados son hidrocarburos alifáticos tales como pentano, hexano, ciclohexano 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,

- 35 ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, dietil cetona, tert-butil metil cetona, ciclohexanona;

Los solventes preferidos son hidrocarburos aromáticos como se definió anteriormente.

Los solventes más preferidos son mezclas de isómeros de tolueno y xileno y también mezclas de los mismos.

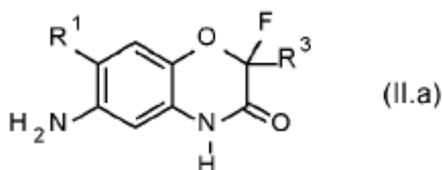
El término solvente como se usa en este documento también incluye mezclas de dos o más de los compuestos anteriores.

- 5 El experto puede determinar fácilmente el final de la reacción por medio de métodos de rutina. Después de completar o completar parcialmente la reacción, la solución resultante se puede usar tal como se obtuvo. No es necesario un tratamiento previo antes de transferir el cloruro de propargilo obtenido en la etapa (b). Preferiblemente, el cloruro de propargilo preparado en la etapa (a) se usa directamente en la etapa (b) sin purificación adicional.

- 10 No obstante, si se desea una purificación, la mezcla de reacción se puede tratar mediante los métodos habituales para este fin por medio de técnicas estándar. Los ejemplos de los mismos incluyen destilación, rectificación y eliminación de gases disueltos.

Con respecto a las variables dentro de las NH-benzoxazinonas de fórmula (II) necesarias para la etapa (b) del procedimiento de acuerdo con la invención, las realizaciones particularmente preferidas de las NH-benzoxazinonas de fórmula (II) corresponden, ya sea independientemente una de la otra o en combinación una con la otra, con las de las variables de R¹, R², R³ y W de fórmula (I).

- 15 También se da preferencia particular a las NH-benzoxazinonas de fórmula (II.a) (corresponde a la fórmula (II) en la que R² es F y W es O),



en la que las variables R¹ y R³ tienen los significados, en particular los significados preferidos, como se definió anteriormente;

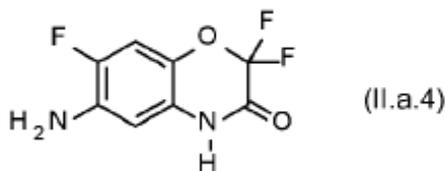
- 20 más preferencia a las NH-benzoxazinonas de las fórmulas (II.a.1) a (II.a.6) de la tabla B enumerada a continuación, en la que las variables R¹ y R³ juntas tienen los significados dados en una fila de la tabla B (NH-benzoxazinonas de fórmulas II.a.1 a II.a.6); y donde las definiciones de las variables R¹ y R³ son de particular importancia para el procedimiento y los compuestos de acuerdo con la invención no solo en combinación una con la otra, sino también en cada caso por sí mismos:

25

Tabla B

| No. | R ¹ | R ³ |
|---------|----------------|----------------|
| II.a.1. | H | H |
| II.a.2. | H | F |
| II.a.3. | F | H |
| II.a.4. | F | F |
| II.a.5. | Cl | H |
| II.a.6. | Cl | F |

Se da preferencia muy particular a la NH-benzoxazinona de fórmula (II.a.4) como se definió anteriormente:



En una realización preferida de la invención, se emplea la NH-benzoxazinona de fórmula (II).

En otra realización preferida de la invención, se emplea una sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (II).

5 La NH-benzoxazinona de fórmula (II) necesaria para el procedimiento de acuerdo con la invención se puede preparar como se describe con más detalle a continuación.

10 Preferiblemente, la NH-benzoxazinona de fórmula (II) o una de sal de los mismos se usa en cantidad subestequiométrica con respecto al cloruro de propargilo. La relación molar particularmente preferida de la NH-benzoxazinona de fórmula (II) o una sal de la misma al cloruro de propargilo está en el intervalo de 1: 1 a 1: 2, se prefiere desde 1:1 a 1:1.3, se prefiere especialmente desde 1:1 a 1:1.1, más preferiblemente 1:1.1, también más preferida 1: 1.

En una realización preferida de la invención, se emplea una sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (II), y la reacción de la sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (II) con el cloruro de propargilo se lleva a cabo en ausencia de una base.

15 En otra realización preferida de la invención, se emplea la NH-benzoxazinona de fórmula (II), y la reacción de la NH-benzoxazinona de fórmula (II) con el cloruro de propargilo se lleva a cabo en presencia de una base.

20 Ejemplos de bases apropiadas son carbonatos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de calcio, carbonato de bario; hidrogenocarbonatos tales como hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; hidróxidos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de bario, hidróxido de aluminio; óxidos tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de potasio, óxido de magnesio, óxido de calcio, óxido de bario, óxido de hierro, óxido de plata; hidruros tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de calcio; fosfatos tales como fosfato de potasio, fosfato de calcio; alcóxidos tales como alcóxidos de sodio, potasio o magnesio.

25 Las bases preferidas se seleccionan del grupo que consiste en carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidróxidos, óxidos, fosfatos y alcóxidos.

Las bases preferidas se seleccionan del grupo que consiste en carbonatos, hidróxidos y alcóxidos; las bases particularmente preferidas son carbonatos.

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

30 Si se emplea una base, preferiblemente la base se usa en exceso con respecto a la NH-benzoxazinona de fórmula (II). Particularmente preferido el número de equivalentes de bases con respecto a la NH-benzoxazinona de fórmula (II) está en el intervalo de 2: 1 a 1: 1.1, especialmente se prefiere desde 1.7: 1 a 1: 1, más preferiblemente de 1.3:1 a 1:1.

35 Preferiblemente, la reacción del cloruro de propargilo con la NH-benzoxazinona de fórmula (II) y una base o con una sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (II) se lleva a cabo en un solvente.

40 Ejemplos de solventes apropiados son solventes apróticos dipolares tales como N, N-dimetilformamida (DMF), N, N-dimetilacetamida (DMAC), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), N, N'-dimetilpropileno urea (DMPU), dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo, acetona, metil etil cetona, metil butil cetona, ciclohexanona, sulfolano, nitrometano; ésteres tales como acetato de etilo; éteres tales como dibutiléter, tert-butil metil éter (TBME), tetrahidrofurano (THF), dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, tert-butanol; hidrocarburos halogenados tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono; hidrocarburos alifáticos tales como hexanos, ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, cresoles, clorobenceno. Los solventes preferidos incluyen acetato de etilo, N, N-dimetilformamida (DMF) o N, N-dimetilacetamida (DMAC).

Los solventes más preferidos incluyen acetato de etilo o N, N-dimetilformamida (DMF).

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

5 La reacción del cloruro de propargilo con la NH-benzoxazinona de fórmula (II) y una base o con una sal de la NH-benzoxazinona de fórmula (II) se lleva a cabo generalmente a una temperatura en el intervalo desde 0 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo desde 20 a 100 °C, más preferiblemente en el intervalo de 50 a 85 °C.

Después de completarse o completarse parcialmente la reacción, la mezcla respectiva se puede tratar por medio de técnicas estándar. Los ejemplos de los mismos incluyen filtración, tratamiento acuoso, evaporación de solventes y/u otros compuestos volátiles. Estos métodos también se pueden combinar entre sí.

10 En una realización preferida, la mezcla de reacción se lleva a la temperatura ambiente y se somete a un tratamiento acuoso. La fase orgánica se puede secar, por ejemplo, por destilación azeotrópica.

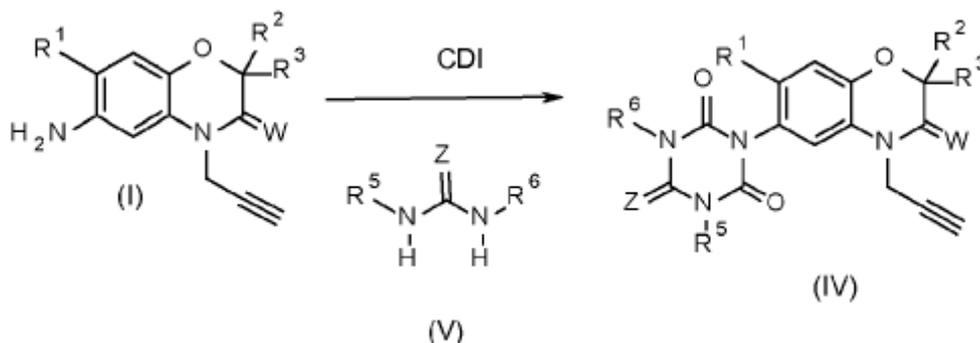
En una realización, el producto bruto se purifica, por ejemplo, mediante cristalización, recristalización o cromatografía en columna.

En otra realización, el producto bruto se usa sin purificación adicional.

15 La pureza de la amino-benzoxazinona 4-propargilada (I) es preferiblemente al menos 95%, más preferiblemente al menos 98%, determinada por HPLC, si el compuesto (I) se aísla y no se usa como una solución en la siguiente etapa.

Las amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) son útiles en la síntesis de triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV):

20 Las triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV) se pueden preparar haciendo reaccionar las amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y un compuesto de (tio)urea de fórmula (V):



en el que

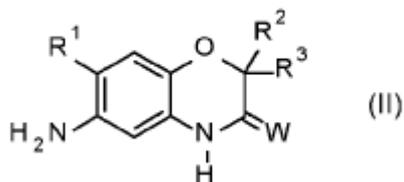
R¹, R², R³, R⁵, R⁶, W y Z se definen como en la fórmula (IV) anterior.

25 Preferiblemente, la reacción de la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y el compuesto (tio)urea de fórmula (V) para obtener la triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV) se lleva a cabo en presencia de una base.

De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del procedimiento de la invención, las triazinon-benzoxazinonas de fórmula (IV) se obtienen mediante

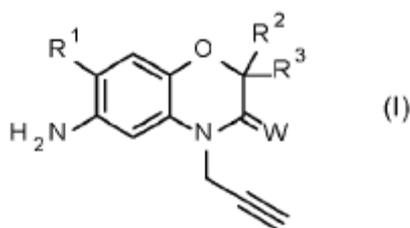
30 (a) hacer reaccionar el alcohol propargílico con cloruro de tionilo en presencia de un catalizador para obtener cloruro de propargilo;

(b) hacer reaccionar el cloruro de propargilo obtenido en la etapa (a) con una NH-benzoxazinona de fórmula (II),



en la que R¹, R², R³ y W se definen como anteriormente;

con una base para obtener la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I)

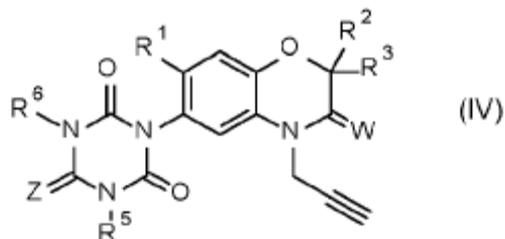


5 en la que R¹, R², R³ y W se definen como anteriormente;

y

(c) hacer reaccionar la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y un compuesto de (tio)urea de fórmula (V) para obtener la triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV).

10 En otra realización del procedimiento de acuerdo con la invención, la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I) se convierte adicionalmente en una triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV),



en la que

R¹ es H o halógeno;

R² es halógeno;

15 R³ es H o halógeno;

R⁵ es H, NH₂, alquilo C₁-C₆ o alquinilo C₃-C₆;

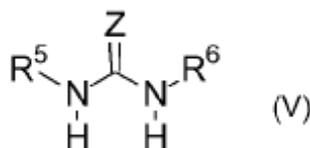
R⁶ es H o alquilo C₁-C₆;

W es O o S; y

Z es O o S;

20 Mediante

(c) la reacción de la amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y un compuesto de (tio)urea de fórmula (V),

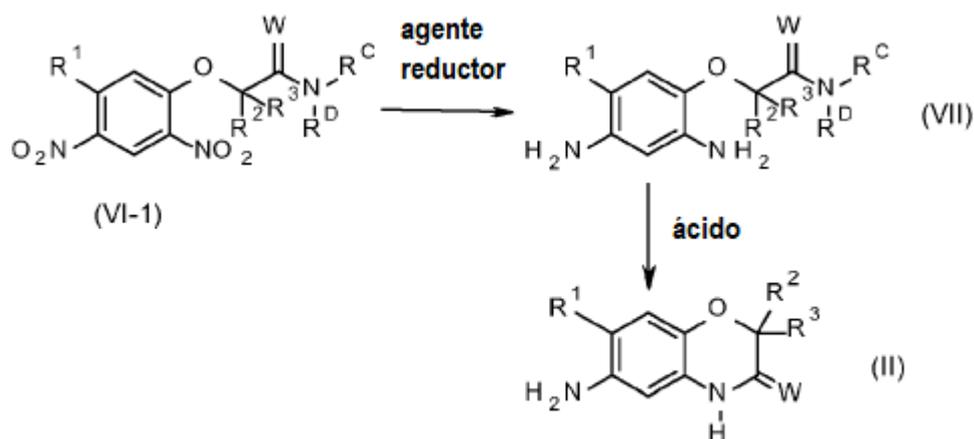


en la que R⁵, R⁶ y Z se definen como en la fórmula (IV);

para obtener la triazinon-benzoxazinona de fórmula (IV).

En una realización preferida, la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de una base.

- 5 Las NH-benzoxazinonas de fórmula (II) se pueden preparar haciendo reaccionar compuestos dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para dar compuestos diamino de fórmula (VII) y posteriormente tratar los compuestos diamino de fórmula (VII) con un ácido:



en las que

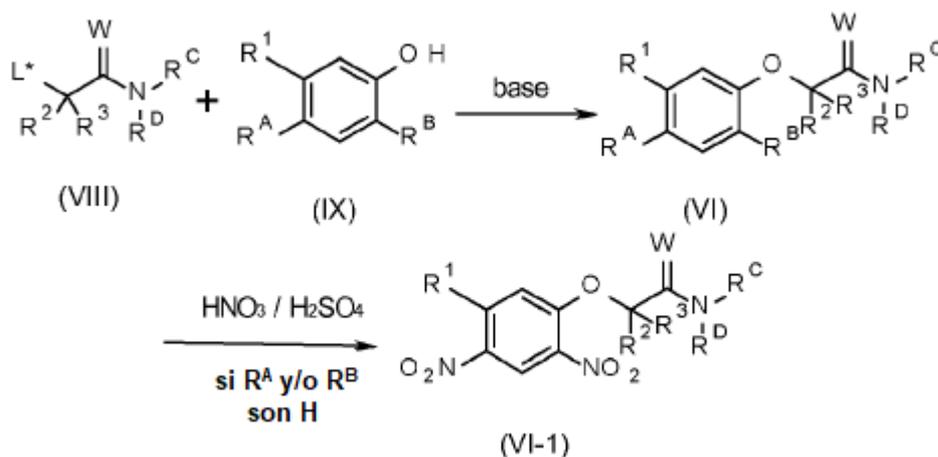
- 10 R^C, R^D son independientemente uno del otro alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, nitroalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, amino-alquilo C₁-C₆, (alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, di(alquilo C₁-C₆)amino-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo, en el que el anillo de fenilo y el de bencilo están 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,
- 15 o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o aromático, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₆; y

R¹, R², R³ y W se definen como en la fórmula (II) anterior.

- 20 De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del procedimiento de la invención, las amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) se preparan mediante

- (a) hacer reaccionar un compuesto dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para obtener un compuesto diamino de fórmula (VII);
- (b) tratar el compuesto diamino de fórmula (VII) con un ácido para obtener una NH-benzoxazinona de fórmula (II);
- (c) hacer reaccionar el alcohol propargílico con cloruro de tionilo para obtener cloruro de propargilo; y
- 25 (d) hacer reaccionar el cloruro de propargilo obtenido en la etapa (c) con la NH-benzoxazinona de fórmula (II) obtenida en las etapas
- (a) y (b) con una base para obtener una amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I).

Los compuestos dinitro de fórmula (VI-1) se pueden obtener haciendo reaccionar haloacetamidas de fórmula (VIII) con fenoles de fórmula (IX) 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 la fórmula (VI) con HNO₃/H₂SO₄:



- 5 en las que
- R^A, R^B son independientemente H o NO₂
- L* es halógeno;
- R¹, R², R³ y W se definen como en la fórmula (II) anterior; y
- R^C y R^D se definen como anteriormente.
- 10 El fenol de fórmula (IX) que se convierte en la ariloxiacetamida de fórmula (VI) también se puede usar en la forma de una sal, por ejemplo, en forma de su metal alcalino o sal de metal alcalino, preferiblemente en forma de su sal de sodio, potasio, magnesio o calcio. Si se usa una sal del fenol de fórmula (IX), no es necesaria la adición de una base.
- 15 De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida adicional del procedimiento de la invención, la aminobenzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I) se prepara mediante
- (a) hacer reaccionar una haloacetamida de fórmula (VIII) con un fenol de fórmula (IX) en presencia de una base para obtener una ariloxiacetamida de fórmula (VI);
- (b) si R^A y/o R^B en la fórmula (VI) son H:
- 20 hacer reaccionar la ariloxiacetamida de fórmula (VI) con HNO₃/H₂SO₄ para obtener un compuesto dinitro de fórmula (VI-1);
- (c) hacer reaccionar el compuesto dinitro de fórmula (VI-1) con un agente reductor para obtener un compuesto diamino de fórmula (VII);
- (d) tratar el compuesto diamino de fórmula (VII) con un ácido para obtener una NH-benzoxazinona de fórmula (II);
- (e) hacer reaccionar el alcohol propargílico con cloruro de tionilo para obtener cloruro de propargilo; y
- 25 (f) hacer reaccionar el cloruro de propargilo obtenido en la etapa (e) con la NH-benzoxazinona de fórmula (II) obtenida en las etapas
- (a) a (d) con una base para obtener una amino-benzoxazinona 4-propargilada de fórmula (I).
- 30 Con respecto a las variables dentro de los compuestos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VI-1), (VII), (VIII) o (IX), las realizaciones particularmente preferidas de los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VI-1), (VII), (VIII) o (IX) corresponden, ya sea independientemente una de otra o en combinación una con la otra, con las de las variables de

R¹, R², R³ y W de fórmulas (I) o (II), o tienen, ya sea independientemente uno del otro o en combinación una con la otra, los siguientes significados:

R^C y R^D preferiblemente son independientemente uno del otro alquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo o bencilo,

5 en el que el anillo de fenilo y el de bencilo están independientemente uno del otro no sustituido o sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆,

o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo saturado o aromático de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 heteroátomo adicional del grupo O y N, estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes alquilo C₁-C₆; en particular se prefieren independientemente uno del otro alquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₄ o bencilo,

10 en el que el anillo bencilo no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, especialmente preferido es el anillo bencilo no sustituido,

o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo saturado de 5 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 átomo de oxígeno adicional, estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes alquilo C₁-C₆;

15 L* es preferiblemente Cl, Br o I, en particular se prefiere Cl o Br, especialmente preferido Br;

R⁵ es preferiblemente NH₂, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₃-C₆; también preferiblemente H o alquilo C₁-C₆; más preferiblemente alquilo C₁-C₆; lo más preferiblemente alquilo C₁-C₄; en particular se prefiere CH₃;

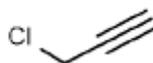
R⁶ es preferiblemente alquilo C₁-C₆; más preferiblemente alquilo C₁-C₄; más preferiblemente CH₃;

20 Z es preferiblemente O, también es preferiblemente S.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos sin limitarse a ellos ni a los mismos.

1. Preparación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I)

Ejemplo 1 (a): cloruro de propargilo



25 Se colocaron 222.7 g de cloruro de tionilo (1.87 mol) en un recipiente de reacción. Se adicionaron consecutivamente 200 g de tolueno y 6.22 g de N,N,N',N'-tetrametilurea (99%, 53 mmol) y la solución se calentó a 40°C. Se adicionaron 100 g de alcohol propargílico (99%, 1.77 mol) durante 40 minutos con la evolución de los gases (HCl, SO₂). Se continuó la agitación a 40 °C durante otras 2.5 h. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente y se analizó mediante GC: masa de la solución 370.8 g, cloruro de propargilo al 33.4% correspondiente a un rendimiento del 94%.

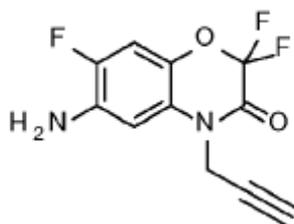
30

Las GC se registraron en un HP-7890 con la siguiente columna: J & W Scientific- 60 m DB- 624/ID = 0.25 mm,

FD = 1,4 μm.

Método: temperatura de inicio a 50 °C, rampa 7.5 °C/min, temperatura final 260 °C, durante 15 min. el cloruro de propargilo muestra un pico a 7.86 min.

35 **Ejemplo 1 (b): 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-(prop-2-inil) -1,4-benzoxazin-3-ona**



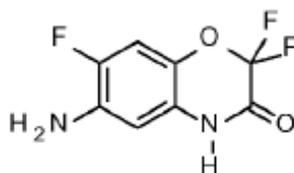
Se colocaron 50.0 g de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-1,4-benzoxazin-3-ona (99.2%, 0.23 mol), 55 g de carbonato de potasio (0.40 mol) y 161.5 g de DMF en un segundo recipiente de reacción a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 70 °C. Se adicionaron 63.4 g de solución de cloruro de propargilo (63.4 g, 33.4%) (0.28 mol) obtenido del ejemplo 1 (a) en 15 minutos cuando la temperatura interna alcanzó 50 °C. La suspensión se agitó durante otras 2 h a 70 °C. La mezcla se enfrió a 50°C y se adicionaron 39 g de ácido clorhídrico acuoso (32%) durante 30 minutos para controlar la evolución del gas. Se adicionaron 614 g de agua y la temperatura se llevó a 25 °C. La agitación se continuó durante 30 min. El producto precipitado se filtró, se lavó con 50 g de agua cuatro veces y se secó en un horno. Rendimiento: 52.8 g de 6-amino-2,2,7-trifluoro-4-(prop-2-inil)-1,4-benzoxazin-3-ona (98.6%, 0.20 mol, rendimiento 89.4%) como un sólido de color blanco crema.

¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) = 3,45 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,26 (d, 1 H)

2. Preparación de NH-benzoxazinonas de fórmula (II)

Ejemplo 2.1

6-amino-2,2,7-trifluoro-4H-benzo-[1,4]-oxazin-3-ona a partir de 2,2-difluoro-2(2,4-dinitro-5-fluorofenoxi)-N,N-dimetilacetamida



A una solución de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetilacetamida (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 en una atmósfera de hidrógeno (a una presión de 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 durante 1 hora más. El catalizador se separó por filtración, el pH se ajustó con NaOH a 9 y el MeOH se separó por destilación a presión reducida. Después de la adición de agua (200 g) y agitación durante 1 h, el precipitado se separó por filtración, se lavó dos veces con agua (100 g) y se secó a 50°C a presión reducida. El producto se obtuvo como un sólido de color marrón claro (38.9 g, 90% de pureza por RMN, 160 mmol, 86% de rendimiento).

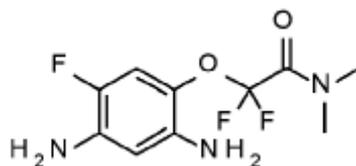
¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz): δ (ppm) = 11.9 (bs, 1 H); 7.15 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 6.55 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 5.28 (bs, 2 H).

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).

3. Preparación de compuestos diamino de fórmula (VII)

Ejemplo 3.1

Síntesis de 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) obtenido de acuerdo con el ejemplo 4.1, alternativa 2 se adicionó Pd/C (Pd al 10%, catalizador seco, 0.7 g, 0.7 mmol). Después de esto, se adicionó MeOH (80 g) y la mezcla se agitó en 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. El producto (17.3 g, 84% de pureza por RMN, 55.2 mmol, 81% de rendimiento) se obtuvo como un sólido de color blanco crema. Si se desea, la pureza se puede aumentar mediante cromatografía (mezclas de ciclohexano SiO₂/EtOAc).

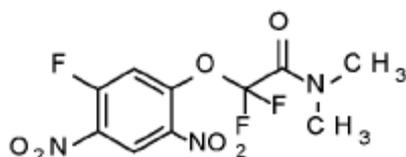
^1H RMN (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ (ppm) = 6.79 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 6.16 (d, J = 8.5 Hz, 1 H); 4.95 (bs, 2 H); 4.60 (bs, 2 H); 3.19 (s, 3 H); 2.96 (bs, 3 H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 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.

5 4. Preparación de compuestos dinitro de fórmula (VI-1)

Ejemplo 4.1

Síntesis de 2,2-difluoro-2-(2,4-dinitro-5-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida



Alternativa 1:

- 10 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. La mezcla se vertió luego 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. El producto en bruto (11.5 g, 82% de pureza por HPLC
- 15 cuantitativa, 29 mmol, 78% de rendimiento) se obtuvo después de la eliminación de todos los volátiles como un sólido de color amarillento. Material analíticamente puro, el material en bruto se podría obtener después de la recristalización a partir de ciclohexano/EtOAc (80:20).

Alternativa 2:

- 20 Se preparó una solución de 61.5 g de HNO_3 (100%, 0.976 mol) y 433.7 g de H_2SO_4 (96%, 4.245 mol) a 0 - 20 °C mediante la adición de HNO_3 al ácido sulfúrico (cantidad de ácido mixto: 495.2 g). Se introdujeron 100 g de 2,2-difluoro-2-(3-fluoro-fenoxi)-N,N-dimetil-acetamida (99%, 0,425 mol) en el recipiente de reacción a 0 °C. Se adicionaron 236.9 g del ácido mixto (parte 1) a una velocidad para mantener la temperatura entre 0 y 10 °C. Se dosificaron 258.3 del ácido mixto (parte 2) a 40 °C. Tras la adición completa, la mezcla se mantuvo a 40 °C durante otras 9 h. Luego, se enfrió a 25 °C y se vertió en una mezcla de 1000 g de agua helada y 500 ml de tolueno. El reactor se enjuagó con 100 g de agua y 50 g de tolueno. Las fases se separaron a 20 °C. La capa acuosa se extrajo con 240 g de tolueno y luego se descartó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 4 veces con 400 g de agua en cada caso (valor de pH final de la fase orgánica: 3). El agua en la fase orgánica restante se eliminó destilando tolueno/agua a presión reducida. El producto se obtuvo como una solución en tolueno: 541.3 g (concentración del compuesto dinitro mediante HPLC cuantitativa: 22.3%, rendimiento: 88.1%).

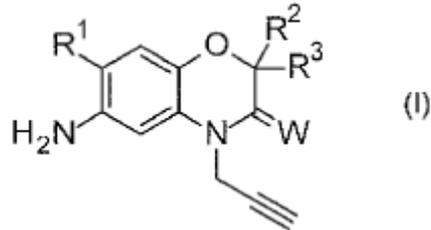
- 30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ (ppm) = 8.82 (d, J = 7.5 Hz, 1 H); 7.52 (d, J = 11.0 Hz, 1 H); 3.26 (s, 3 H); 3.11 (s, 3 H).

^{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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I),



en la que

5 R¹ es H o halógeno;

R² es halógeno;

R³ es H o halógeno; y

W es O o S;

que comprende las siguientes etapas:

10 (a) preparar cloruro de propargilo

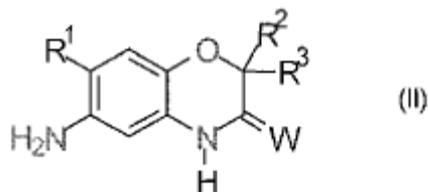


haciendo reaccionar el alcohol propargílico



con cloruro de tionilo opcionalmente en presencia de un catalizador; y

15 (b) hacer reaccionar el cloruro de propargilo preparado en la etapa (a) con una NH-benzoxazinona de fórmula (II),



o una sal del mismo,

en la que R¹, R², R³ y W se definen como en la fórmula (I);

opcionalmente en presencia de una base.

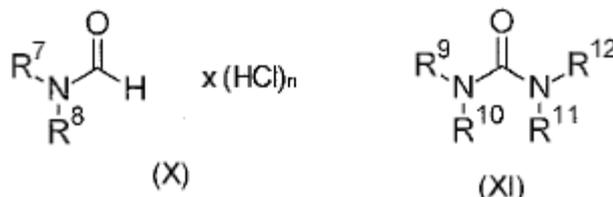
20 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cloruro de propargilo preparado en la etapa (a) se usa directamente en la etapa (b) sin purificación adicional.

3. El procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que en la etapa (a) el cloruro de tionilo y opcionalmente el catalizador se cargan inicialmente en un recipiente de reacción, si es apropiado con el solvente deseado, y posteriormente se adiciona alcohol propargílico.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un catalizador.

5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa (a) el catalizador se selecciona del grupo que consiste en óxidos de fosfina, sales de guanidinio, alquilureas cíclicas y de cadena abierta, alquilacetamidas y N, N-dialquilformamidas.

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa (a) el catalizador se selecciona de al menos una de las formamidas de la fórmula (X) o ureas de la fórmula (XI)



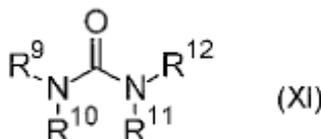
en las que

10 R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² independientemente unos de otro son alquilo C₁-C₆, o R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y

R¹¹, o R¹¹ y R¹² independientemente unos del otro forman juntos una cadena de alquileo C₄-C₅, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 a 4 átomos de oxígeno o nitrógeno; y

n tiene un valor medio de 0 a 3.

15 7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que en la etapa (a) el catalizador se selecciona de al menos una urea de fórmula (XI)



en la que

20 R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² independientemente unos del otro son alquilo C₁-C₆, o R⁷ y R⁸, R⁹ y R¹⁰, R¹⁰ y R¹¹, o R¹¹ y R¹² independientemente unos del otro juntos forman una cadena de alquileo C₄-C₅, cada uno de los cuales puede estar interrumpido por 1 a 4 átomos de oxígeno o nitrógeno.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de una base.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la base usada en la etapa (b) se selecciona del grupo que consiste en carbonatos, hidrogenocarbonatos, hidróxidos, óxidos, fosfatos y alcóxidos.

25 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la base usada en la etapa (b) se selecciona de carbonatos.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R¹ y R³ son halógeno.

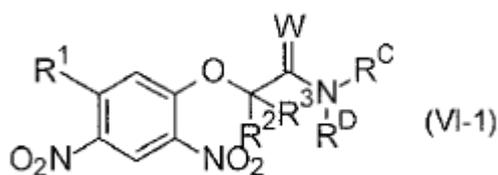
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que

R² es F; y

30 W es O.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las siguientes etapas:

a) hacer reaccionar un compuesto dinitro de fórmula (VI-1)



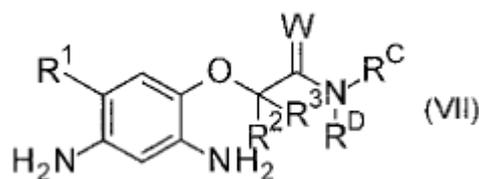
en la que

R¹, R², R³ y W se definen como en la reivindicación 1; y

5 R^C, R^D son independientemente uno del otro alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquiniilo 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 el que el anillo de fenilo y el de bencilo están 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,

10 o R^C y R^D junto con el átomo de N al que están unidos, representan un anillo de 3 a 6 miembros, saturado o aromático, que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos adicionales del grupo O, S y N, estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes alquilo C₁-C₆

con un agente reductor para obtener un compuesto diamino de fórmula (VII)



en la que

15 R¹, R², R³ y W se definen como en la reivindicación 1, y

R^C y R^D se definen como anteriormente;

b) tratar el compuesto diamino de fórmula (VII) con un ácido para obtener una NH-benzoxazinona de fórmula (II) como se define en la reivindicación 1;

20 c) hacer reaccionar alcohol propargílico con cloruro de tionilo para obtener cloruro de propargilo como se define en la reivindicación 1; y

d) hacer reaccionar el cloruro de propargilo obtenido en la etapa c) con la NH-benzoxazinona de fórmula (II) obtenido en las etapas a) y b) con una base para obtener unas amino-benzoxazinonas 4-propargiladas de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1.