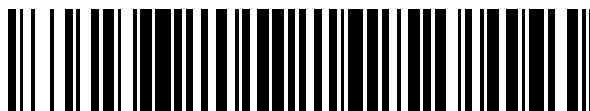


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 024**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07D 209/30 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 10715721 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2015 EP 2424835**

54 Título: **Procedimiento de preparación de oxindoles y anilinas orto-sustituidas**

30 Prioridad:

02.05.2009 EP 09006050

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

13.10.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**FORD, MARK JAMES y
KARIG, GUNTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 548 024 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de oxindoles y anilinas orto-sustituidas

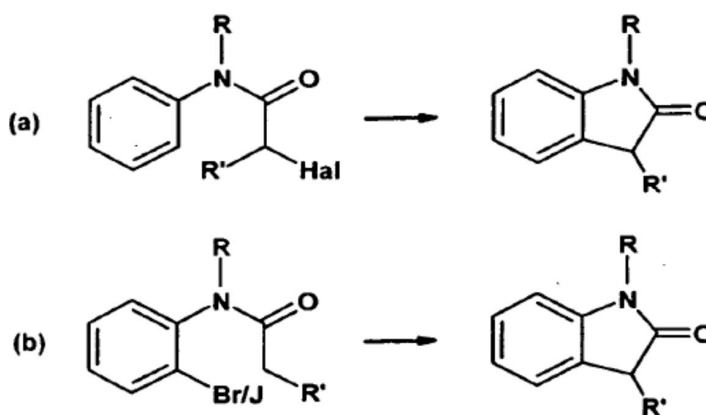
La invención se refiere al sector técnico de la síntesis química de compuestos biológicamente activos, preferentemente de productos intermedios para la síntesis de productos químicos finos y principios activos de farmacia y/o agricultura.

En principio, el reemplazo selectivo de hidrógeno de un sistema aromático por un átomo de carbono sustituido pertenece a una de las reacciones fundamentales de la química orgánica y es, por lo tanto, conocido.

Una clase de compuestos que pueden prepararse de este modo son, por ejemplo, 3-alkilindol-2-onas (3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas) opcionalmente sustituidas, que a su vez pueden transformarse en 2-oxindoles (1,3-dihidro-2H-indol-2-onas) opcionalmente sustituidos. Los oxindoles opcionalmente sustituidos y sus precursores, tales como 3-alkilindol-2-onas opcionalmente sustituidas, son productos intermedios que pueden usarse para la síntesis de principios activos (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2109; documento JP 2008-101014; documento WO 96/41799 A1). Otros usos como precursores de compuestos farmacéuticos se describen en los documentos: US 2005/0090541 A1, EP 636608 A, US 4690943 A.

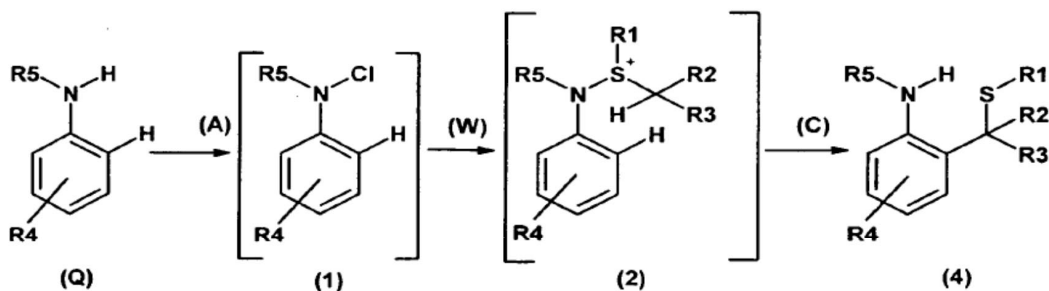
La mayor parte de las distintas síntesis de oxindoles descritas usan una variación de la reacción de Friedel-Crafts (Stolle Synthesis, W.C. Sumpter, Chem. Rev. 1945, 37, 443-449). No obstante, las síntesis de Stolle solo pueden usarse de forma limitada, dado que precisan condiciones fuertemente ácidas y una anilina rica en electrones. No obstante, también se conocen reacciones radicalarias, de ion nitrenio y de organolitio, así como procedimientos fotoquímicamente dependientes. No obstante, estas están también limitadas por el tipo de oxindoles que se van a preparar, la compatibilidad de sustancias, las condiciones de reacción, así como por la circunstancia de que el compuesto aromático debe poseer ya un sustituyente halógeno, que después se reemplaza. (Procedimiento radicalario: Zard y col., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9553-9556; Zard y col., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 1719-1722; Zard y col., Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7673-7676; Kikugawa y col., Chem. Letters 1987, 1771-1774; Clark y col., Synthesis 1991, 871-878; Yonemitsu y col., Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 128-136; véase el esquema 1).

Esquema 1 - síntesis conocida de oxindol:



El procedimiento de Gassman y col. (Organic Synthesis Coll., Vol. 6, 601 y Vol. 56, 72), que se realiza a partir de anilina y éster de tioacetato de metilo mediante cloración y tratamiento con trietilamina a -70°C , parece adecuado en el sentido de realizabilidad, disponibilidad de eductos, velocidad de reacción en corto plazo y reproducibilidad. No obstante, también se ha descrito que pueden lograrse buenos rendimientos solo cuando los productos intermedios inestables de N-cloro (1) o de N-sulfonio (2) se forman por debajo de -65°C , en el caso normal a -78°C (Gassman y col., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508; Gassman y col., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512; documento WO 96/41799 A1; véase el esquema 2).

Esquema 2 - reacción mediante cloración de anilina:



Q = anilina

A = agente de cloración (por ejemplo: hipoclorito de terc-butilo, t-BuOCl)

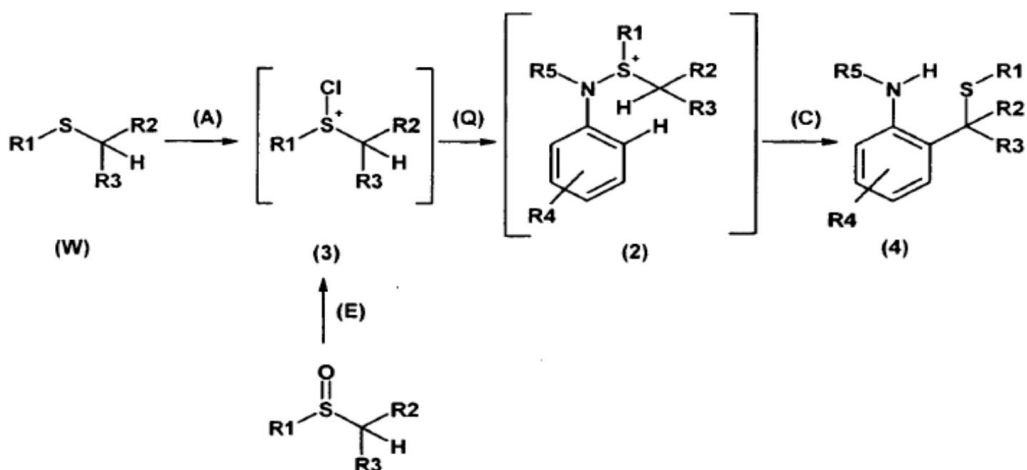
W = tioéter (R1-S-CHR2R3)

C = base de amina terciaria (por ejemplo: trietilamina)

5 El agente de cloración de elección según la literatura es el hipoclorito de terc-butilo inestable y explosivo, dado que el subproducto de la cloración proporciona después el alcohol terc-butílico neutro. En los pocos casos en los que se ha usado cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂), se usó una segunda base no nucleófila tal como una "esponja de protones" (Johnson, J. Org. Chem. 1990, 55, 1374; Warpehoski, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4103). Dado que ambas variantes se llevan a cabo a temperaturas bajas, esta no es, sin embargo, ninguna solución practicable a escala técnica (industrial).

10 Wright y col., (Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4631) describen una alternativa en la que se preparó el producto intermedio de clorosulfonio (3) a partir de un sulfóxido y cloruro de oxalilo (véase el esquema 3). A este respecto, el producto intermedio de clorosulfonio (3) también es inestable. Para esta reacción debe prepararse en primer lugar el sulfóxido y aislarse. Por motivos de estabilidad se debe realizar la reacción a -78 °C y para evitar una reacción entre la anilina y el cloruro de oxalilo, la reacción se lleva a cabo por etapas.

Esquema 3 - reacción mediante producto intermedio de clorosulfonio



W = tioéter (R1-S-CHR2R3)

A = agente de cloración (por ejemplo: hipoclorito de terc-butilo, t-BuOCl)

Q = anilina

C = base de amina terciaria (por ejemplo: trietilamina)

E = cloruro de oxalilo (COCl)₂

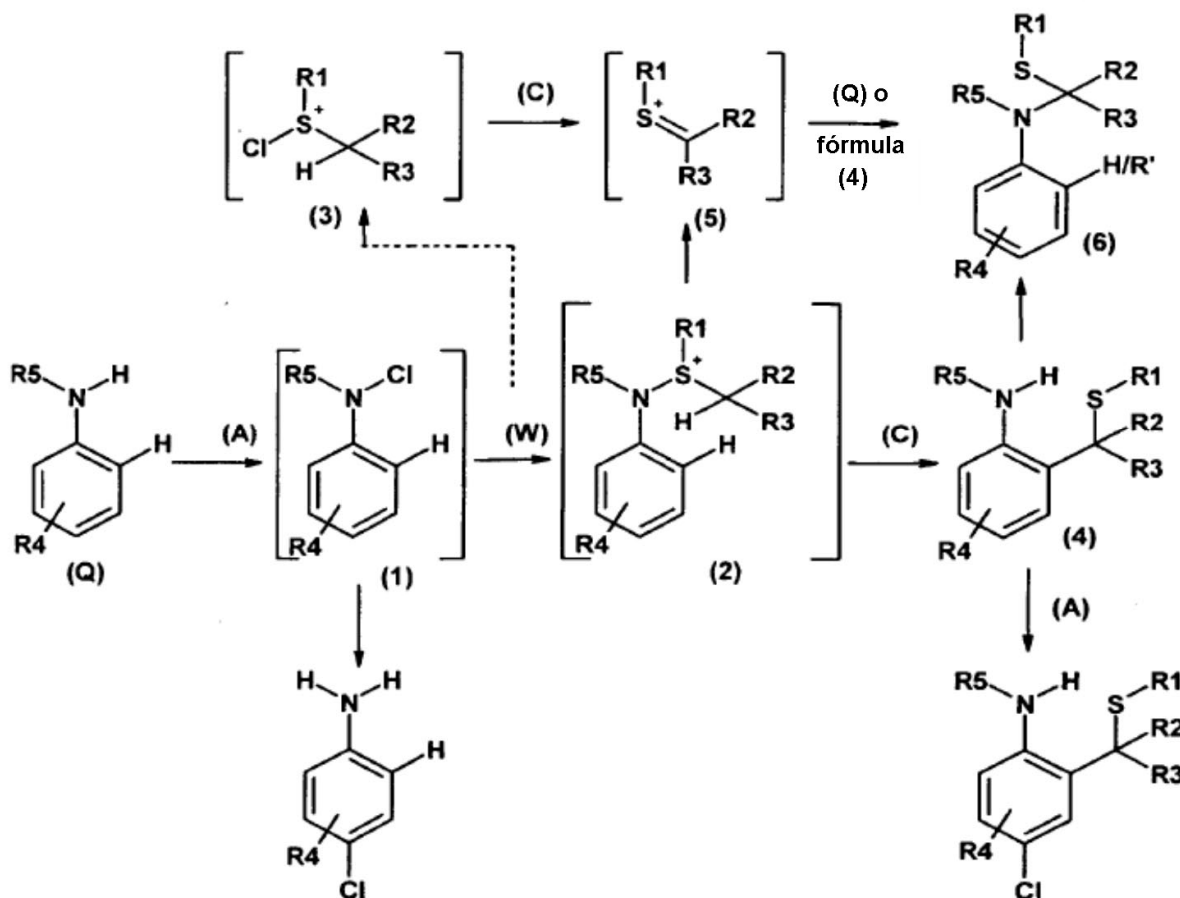
Los compuestos (4) descritos según esta procedimiento (esquema 2 o esquema 3) pueden prepararse de forma mecánicamente limitada solo mediante los compuestos (2). Obligatoriamente, a este respecto, es necesario el uso de una base (C) para la transformación en los compuestos (4). En la literatura se menciona para ello una base adecuada para la anilina (compuestos de la fórmula Q) tal como una "esponja de protones" o trietilamina. La base adicional usada en este procedimiento debe recuperarse obligatoriamente en la síntesis a escala técnica (industrial) y separarse de los compuestos sin reaccionar de la fórmula Q, para poder usar los compuestos de la fórmula Q reaislados de nuevo como materiales de partida.

Los motivos de por qué la reacción es tan sensible frente a las temperaturas de reacción superiores a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y por qué se ha llevado a cabo siempre por etapas, son múltiples. En primer lugar, los grupos funcionales que participan en la reacción, es decir, el átomo de nitrógeno de la anilina y el átomo de azufre del tioéter, están presentes sin modificar tanto en el producto (4) como también en el educto. Por lo tanto, no sería de esperar una cloración selectiva durante la reacción en la que el producto (4) se forma similarmente. Por este motivo todos los procedimientos conocidos por la literatura usan una reacción por etapas.

Además, se puede transformar a temperaturas superiores a $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ la N-cloroanilina en un compuesto aromático clorado en el núcleo, como también formar otros productos de oxidación (dímeros). Por lo tanto no es sorprendente que la acetanilida claramente poco rica en electrones y, por lo tanto, claramente menos reactiva en la cloración del núcleo, solo forme cloraciones en el núcleo con hipoclorito de terc-butilo a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lengyel y col., Synth. Comm., 1998, 28 (10), 1891-1896).

Además, pueden eliminarse los productos intermedios de sulfonio (2) o (3) en presencia de bases (5) y formarse el subproducto reactivo (5) que, por ejemplo, se habría condensado con una anilina, con lo que se obtiene el subcomponente (6) de forma irreversible (véase el esquema 4). Esto corresponde a la denominada oxidación de Pummerer del resto R2-CH-R3.

Esquema 4 - posibles reacciones secundarias (para denominaciones véase el esquema 3):



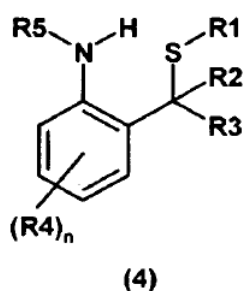
El documento EP1213290 divulga la preparación de 6,7-dimetil-5-metoxi-3-(metiltio)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona partiendo de 4-metoxi-2,3-dimetilanilina. A este respecto, a una solución de (metiltio)acetato de metilo en diclorometano se añade cloruro de sulfurilo a una temperatura de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después se añade una solución de 4-metoxi-2,3-dimetilanilina y una esponja de protones gota a gota. En la etapa siguiente se añade después trietilamina.

Existe el objetivo de proporcionar un procedimiento modificado que posibilite una preparación mejorada en comparación con los procedimientos mencionados anteriormente de compuestos (4) a través de productos intermedios (2) (sales de sulfonio) a escala técnica con ventajas tales como un mejor rendimiento total y/o una mayor pureza del producto, uso reducido de materiales de partida, renuncia a otros coadyuvantes (tales como, por ejemplo, una segunda base) o un transcurso de reacción del procedimiento más sencillo (tal como reacciones a temperatura más elevada) o el uso de disolventes técnicamente (industrialmente) adecuados (menos tóxicos, con una mejor recuperabilidad).

5 Los compuestos (4) preparados de este modo debería permitir también preferentemente un procesamiento posterior para dar oxindoles (1,3-dihidro-2H-indol-2-onas), que también pueden ser productos intermedios para la síntesis de
10 productos químicos puros y principios activos de farmacia y/o agricultura.

Sorprendentemente se ha hallado que a pesar de los problemas mencionados anteriormente, la reacción se pudo modificar de modo que se pudiera llevar a cabo a una escala industrialmente realizable.

Un objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (4):



15 en la que significan

R1 = alquilo C1-C6, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, preferentemente alquilo C1-C4;

R2 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

20 R3 = grupo atractor de electrones o activador, seleccionado de -CO-R1; -CO-X, en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto de R2; R2 y R2' pueden formar un anillo; SO(n')-R1, pudiendo ser n' = 0, 1 o 2; -CN; -NO₂, arilo o heteroarilo;

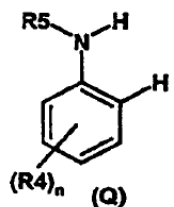
R4 = F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COX;

en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto de R2, preferentemente F o Cl, particularmente 2-F;

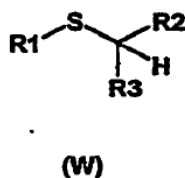
n = 1 - 4, preferentemente 1 - 2, particularmente 1;

25 R5 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido,

caracterizado porque se hace reaccionar una mezcla de una anilina (compuesto de la fórmula Q):

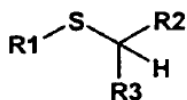


en la que los restos R4, n y R5 se definen como en la fórmula (4), con un tioéter (compuesto de la fórmula W):



en la que los restos R1, R2 y R3 se definen como en la fórmula (4), en presencia de cloruro de sulfuro (SO₂Cl₂) como agente de cloración y un disolvente orgánico a una temperatura de reacción en el intervalo de entre -60 y -10 °C, particularmente entre -50 y -20 °C, para dar el compuesto de la fórmula (4) a través de un producto intermedio de la fórmula (2) producido mecánicamente.

- 5 La reacción selectiva y limpia resultante a partir de los mismos con buenos rendimientos es particularmente sorprendente y contrasta con la teoría en la que se describe que solo pueden lograrse buenos rendimientos cuando los productos intermedios inestables de N-cloro (1) o N-sulfonio (2) (véase el esquema 2) se forman por debajo de -65 °C, en el caso normal a -78 °C (Gassman y col., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508; Gassman y col., J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512; documento WO 96/41799 A1).
- 10 El tioéter usado en el procedimiento según la invención (compuesto de la fórmula W) tiene la estructura siguiente:



(W)

en la que significan

R1 = alquilo C1-C6, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, preferentemente alquilo C1-C4;

R2 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

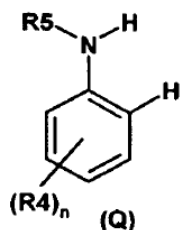
- 15 R3 = grupo atractor de electrones o activador, seleccionado de -CO-R1; -CO-X,

en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto de R2, R2 y R2' pueden formar un anillo;

SO(n')-R1, pudiendo ser n' = 0, 1 o 2; -CN; -NO₂, arilo o heteroarilo.

Siempre que a continuación nos remitamos a tioéter, se quiere decir el compuesto mencionado anteriormente.

- 20 La anilina usada en el procedimiento según la invención (compuesto de la fórmula Q) tiene la estructura siguiente:



(Q)

en la que significan

R4 = F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COX;

- 25 en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto de R2, preferentemente F o Cl, particularmente 2-F;

n = 1 - 4, preferentemente 1 - 2, particularmente 1;

R5 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido.

- 30 Es obligatorio que esté presente un átomo de hidrógeno en posición orto al átomo de nitrógeno de la anilina. El anillo puede estar sustituido con uno o varios sustituyentes R4. Siempre que a continuación nos remitamos a anilina, se quiere decir el compuesto mencionado anteriormente.

Como agente de cloración se usa cloruro de sulfuro (SO₂Cl₂), que se genera sorprendentemente en contradicción con la teoría de HCl sin que deba usarse una segunda base no nucleófila.

La reacción en el procedimiento según la invención puede llevarse a cabo con distintos disolventes.

- 35 Así, pueden usarse disolventes orgánicos no polares tales como cloroalcanos (por ejemplo diclorometano y dicloroetano), compuestos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), compuestos haloaromáticos (por

ejemplo clorobenceno, diclorobenceno), compuestos aromáticos sustituidos (por ejemplo benzotri fluoruro, clorobenzotri fluoruro, clorotolueno, cloroxileno) solos o como mezclas entre sí o como mezclas con alcanos y cicloalcanos.

5 Además, no obstante, también son adecuados disolventes orgánicos polares. Esto está en contradicción con las enseñanzas de Gassman (J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 3891), en las que los derivados de N-cloro son poco estables en disolventes polares. Así, la reacción puede llevarse a cabo en el procedimiento según la invención preferentemente en un disolvente de éster, tal como, por ejemplo, acetato de alquilo C1-C6 (por ejemplo acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de iso-propilo, acetato de 2-metil-prop-1-ilo, acetato de n-butilo, acetato de but-2-ilo, acetatos de pentilo, acetato de hexilo y acetato de cicloalquilo, propionatos de alquilo C1-C6 y de cicloalquilo, n-butilatos, iso-butilatos, pentanoatos y hexanoatos y ciclohexanoatos y ciclohexanoatos) o en mezclas de los mismos o en mezclas con otros disolventes. Los disolventes de éster tienen, frente a otros disolventes tales como, por ejemplo, el diclorometano usado en la literatura, la ventaja de que son adecuados técnicamente (industrialmente) (menos tóxicos, mejor recuperables).

10 El procedimiento según la invención de preparación de compuestos de la fórmula (4) se basa en que ambos compuestos anilina (compuesto de la fórmula Q) y tioéter (compuesto de la fórmula W) pueden mezclarse ventajosamente.

La reacción selectiva y limpia resultante a partir de los mismos es particularmente sorprendente y está en contradicción con la teoría, que demostró Gassman, de que según el sustituyente es óptima para la reacción una N-cloración o una S-cloración (Gassman, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512). Además, no se esperaba de una mezcla constituida por anilina y tioéter ninguna selectividad en una cloración, por lo que según la teoría actual solo se había procesado por etapas.

20 Para unos buenos rendimientos de producto se ha demostrado que es ventajoso usar hasta 1 equivalente, preferentemente de 0,5 a 1,0 equivalentes, de modo particularmente preferente de 0,7 a 1,0 equivalentes, de modo especialmente preferente de 0,8 a 0,95 equivalentes del agente de cloración. El agente de cloración se añade a una mezcla de un equivalente del tioéter (compuestos de la fórmula W) y un exceso técnicamente económico de la anilina (compuestos de la fórmula Q) de 2,0 a 5,0 equivalentes, preferentemente de 2,0 a 3,0 equivalentes, de modo particularmente preferente de 2,0 a 2,5 equivalentes.

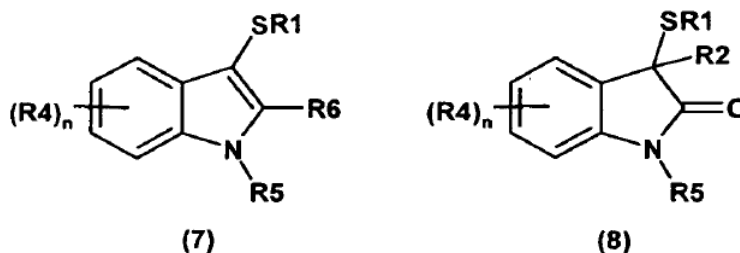
El agente de cloración puede diluirse previamente con un disolvente o una mezcla de disolventes y puede, preferentemente, enfriarse previamente.

30 Una forma de realización particular de la invención es que para obtener buenos rendimientos de producto también se añade una cantidad parcial de la anilina (entre el 1 y el 99 % en peso, preferentemente entre el 20 y el 80 % en peso, de modo particularmente preferente del 30 al 70 % en peso de la cantidad total de anilina) de forma separada de, pero simultánea o parcialmente simultánea con, el agente de cloración.

35 Una forma de realización particular de la invención con respecto a un transcurso de la reacción del procedimiento simplificado (industrial) es que en el procedimiento según la invención de preparación de compuestos de la fórmula (4) se puede renunciar a la adición de una amina terciaria adicional, con lo que la recuperación de la anilina (compuesto de la fórmula Q) sin reaccionar reisolada se simplifica.

40 Así, se ha hallado que un exceso de las anilinas sorprendentemente pobres en electrones actúa como base débil en la formación de producto de la fórmula (4). Esto, sorprendentemente, contrasta con la reacción de Gassman estándar, que usa la adición de una amina terciaria adicional (véanse los esquemas 2 y 3: C = base de amina terciaria, por ejemplo: trietilamina). La anilina es capaz, evidentemente, de catalizar la transformación al producto de la fórmula (4) y, por lo tanto, también de eliminar HCl de un producto intermedio de clorosulfonio de la fórmula (3), que solo provocaría reacciones secundarias. A pesar de ello y también por ello, es muy sorprendente que la reacción se pueda llevar a cabo de este modo. Simultáneamente, la renuncia a una amina terciaria adicional en el procedimiento según la invención es ventajosa, dado que se puede renunciar a una separación posterior cara de anilina recuperada y amina terciaria.

45 Un objeto de la invención es un procedimiento de preparación de compuestos de las fórmulas (7) y (8):



en las que significan

R1 = alquilo C1-C6, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,

preferentemente alquilo C1-C4;

R2 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

5 R4 = F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COX;

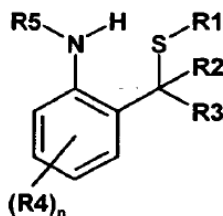
en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto de R2, preferentemente F o Cl, particularmente 2-F;

n = 1 - 4, preferentemente 1 - 2, particularmente 1;

R5 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

10 R6 = alquilo C1-C6 o alquilo sustituido, preferentemente alquilo C1-C4 o OH;

en el que se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (4):



(4)

con las definiciones mencionados anteriormente de los restos R1, R2, R4 y R5 y en el que R3 un grupo atractor de electrones o activador, tal como -CO-R1; -CO-X, en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto a R2; R2 y R2' pueden formar un anillo;

15

SO(n')-R1, pudiendo ser n' = 0, 1 o 2; -CN; -NO₂, arilo o heteroarilo;

preparado según el procedimiento según la invención descrito anteriormente de preparación de compuestos de la fórmula (4),

20

sin aislamiento de los compuestos de la fórmula (4), dado el caso en presencia de un catalizador de ácidos, para dar indol de la fórmula (7) o el oxindol de la fórmula (8),

En el caso de R3 = CO-R1 se obtiene el indol de la fórmula (7), mientras que en el caso de R3 = COX se obtiene el oxindol de la fórmula (8) o el indol de la fórmula (7) con R6 = OH. Por lo tanto, en el contexto de la presente invención están comprendidos estos indoles específicos en el término "oxindol".

25

Para el catalizador ácido en el procedimiento según la invención pueden usarse ácidos minerales u orgánicos tales como H+X-, significando X⁻ = F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻, HSO₄⁻, BF₄⁻, H₂PO₄⁻, SO₄²⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, R'SO₃⁻, R''HPO₃⁻, R'''PO₃²⁻, R''''CO₂⁻ o mezclas de los mismos. Son preferentes ácidos minerales, particularmente HCl, gaseosos o en un disolvente, preferentemente agua o alcohol. El catalizador ácido usado en el procedimiento según la invención se usa en las cantidades habituales para ello para el experto.

30

Basándose en el procedimiento estándar de Gassman y col. (J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508) se han sintetizado varios oxindoles o anilinas orto-sustituidas. Así, se han sintetizado con el modo de síntesis de una 7-fluoroisatina el producto intermedio 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (Wierenga y col., Tetrahedron Lett. 1983, 24,2437). Un ejemplo de un 7-fluoro-3-metiltio-4-nitro-oxindol preparado según el procedimiento de Gassman usando una esponja de protones y trietilamina se encuentra en Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4613.

35

Con respecto a los términos químicos usados en la presente descripción tienen validez las definiciones habituales para el experto, siempre que no se definan específicamente de otro modo. Los restos alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino y alquiltio, y los restos correspondientes insaturados y/o sustituidos son de cadena lineal o están ramificados en el esqueleto carbohidrato. Si no se indica especialmente, son preferentes en estos restos los esqueletos carbohidrato inferiores, por ejemplo, con 1 a 6 átomos de C o en grupos insaturados con 2 a 6 átomos de C. Restos alquilo, también en los significados compuestos tales como alcoxi, haloalquilo, etc, significan, por ejemplo,

40

Cicloalquilo significa un sistema de anillo carbocíclico saturado con 3 a 6 átomos de C, por ejemplo ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Halógeno significa por ejemplo flúor, cloro, bromo o yodo. Haloalquilo significa alquilo, sustituido parcial o totalmente con halógeno, preferentemente con flúor, cloro y/o bromo, particularmente con flúor y/o cloro, por ejemplo monohaloalquilo (= monohalogenoalquilo), perhaloalquilo, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; haloalcoxi es, por ejemplo, OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}$, OCH_2CF_3 y $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; de forma correspondiente, sirve también para otros restos sustituidos con halógeno.

Arilo significa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico, por ejemplo fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pentalenilo, fluorenilo y similares, preferentemente fenilo.

Un resto heterocíclico o anillo (heterociclilo) puede ser saturado, insaturado o heteroaromático; contiene preferentemente uno o varios, en particular 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo heterocíclico, preferentemente del grupo de N, O y S, siendo preferentemente un resto heterociclilo alifático con 3 a 7 átomos de anillo o un resto heteroaromático con 5 o 6 átomos de anillo. El resto heterocíclico puede ser, por ejemplo un resto heteroaromático o anillo (heteroarilo), tal como, por ejemplo, un sistema aromático bicíclico o policíclico, en el que al menos 1 anillo contiene uno o varios heteroátomos, por ejemplo piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo y imidazolilo, o es un resto parcial o totalmente hidrogenado tal como oxiranilo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, dioxolanilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo. Como sustituyentes para un resto heterocíclico sustituido se consideran los sustituyentes que se mencionan a continuación, además de oxo. El grupo oxo también puede estar presente en los heteroátomos anulares que pueden existir en los distintos niveles de oxidación, por ejemplo, en N y S.

Restos sustituidos, tales como un resto alquilo, arilo, fenilo, bencilo, heterociclilo y heteroarilo sustituido, significan por ejemplo un resto sustituido derivado de un cuerpo básico no sustituido, teniendo como significado los sustituyentes, por ejemplo, uno o varios, preferentemente 1, 2 o 3, restos del grupo de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, hidroxilo, amino, nitro, carboxi, ciano, azido, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, carbamoilo, mono- y dialquilaminocarbonilo, sulfamoilo, mono- y dialquilaminosulfonilo, amino sustituido tal como acilamino, mono- y dialquilamino, y alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y, en el caso de restos cíclicos, también alquilo y haloalquilo; en la expresión "restos sustituidos", tales como alquilo sustituido, etc., como sustituyentes adicionalmente a los restos que contienen hidrocarburo saturados mencionados se incluyen los restos insaturados alifáticos y aromáticos correspondientes tales como, por ejemplo fenilo, fenoxi, etc. dado el caso sustituidos. En el caso de restos con átomos de C son preferentes aquellos con 1 a 4 átomos de C, particularmente 1 o 2 átomos de C. Generalmente son preferentes sustituyentes del grupo de halógeno, por ejemplo flúor y cloro, alquilo (C1-C4), preferentemente metilo o etilo, haloalquilo (C1-C4), preferentemente trifluorometilo, alcoxi (C1-C4), preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi (C1-C4), nitro y ciano. Son particularmente preferentes, a este respecto, los sustituyentes metilo y flúor.

De las fórmulas (4'), (7') y (8') están comprendidos también, cuando proceda, todos los estereoisómeros. Dichos compuestos contienen uno o varios átomos de C asimétricos, que no se indican especialmente en las fórmulas generales. Los estereoisómeros posibles definidos por su forma espacial específica tales como enantiómeros, diastereómeros, pueden obtenerse mediante procedimientos habituales a partir de mezclas de los estereoisómeros o también mediante reacciones estereoselectivas en combinación con el uso de materiales de partida estereoquímicamente puros.

Los compuestos de las fórmulas Q y W usados según la invención son conocidos o pueden prepararse de forma análoga a procedimientos conocidos en general.

El procedimiento según la invención para obtener compuestos de la fórmula (4) se lleva a cabo, por ejemplo, disponiendo anilina (compuestos de la fórmula Q) y tioéter (compuestos de la fórmula W) en disolvente y, preferentemente en atmósfera de gas de protección, se enfría. A esta solución agitada se añade gota a gota una mezcla de agente de cloración y disolvente. A continuación la reacción se calienta y se diluye con un ácido acuoso. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con ácido acuoso. A continuación, la fase orgánica se seca y en el caso de que el compuesto de la fórmula (4) sea un sólido, se concentra al vacío y, posiblemente, se añade un antidisolvente y se agita varias horas. El sólido (compuestos de la fórmula (4) se separa por filtración y se lava con el antidisolvente o mezcla de disolventes. En el caso de que el compuesto de la fórmula (4) sea un aceite, la fase orgánica se concentra al vacío.

El procedimiento según la invención para obtener compuestos de las fórmulas (7) y (8) se lleva a cabo, por ejemplo, disponiendo anilina (compuestos de la fórmula Q) y tioéter (compuestos de la fórmula W) en disolvente y, preferentemente en atmósfera de gas de protección, se enfría. A esta solución agitada se añade gota a gota una mezcla de agente de cloración y disolvente. A continuación la reacción se calienta y se diluye con un ácido acuoso. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con ácido acuoso. A continuación, a la fase orgánica, posiblemente para compuestos de la fórmula (7) y preferentemente para compuestos de la fórmula (8), se añade un catalizador de ácido y se agita varias horas. El 90 % del disolvente, a continuación, se elimina al vacío y se añade un antidisolvente y se agita varias horas. El sólido (compuestos de la fórmula (7) u (8)) se separa por filtración y se lava con el antidisolvente o mezcla de disolventes.

Los ejemplos siguientes explican el procedimiento según la invención con más detalle, sin limitar el procedimiento según la invención a los mismos. En los ejemplos siguientes, los datos de cantidades se refieren a peso, siempre que no se definan especialmente de otro modo (en la descripción se ha usado para ello de forma análoga % en peso = porcentaje en peso. Para unidades de medidas, magnitudes físicas y similares se usan las abreviaturas habituales, por ejemplo, h = hora(s), mpt. = punto de fusión (Pf), l = litro, ml = mililitro, g = gramo, min = minuto(s), *in vacuo* = "al vacío" = a presión reducida, d. t. = porcentaje de rendimiento según la teoría.

Ejemplos

Ejemplo de síntesis 1:

Se dispusieron 2-cloroanilina (20,4 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en clorobenceno (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en clorobenceno (67 ml) en 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a -5 °C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 n (4 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió después HCl al 10 % en MeOH (2 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó el 90 % del disolvente al vacío, se añadió heptano (120 ml) y se agitó 4 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con heptano (2 x 50 ml). Se obtiene 7-cloro-3-metiltio-oxindol (9,36 g, 70 % d. t.). Pf: 167-170 °C.

Ejemplo de síntesis 2:

Se dispusieron 2-cloroanilina (20,4 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en clorobenceno (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en clorobenceno (67 ml) en 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a -5 °C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 N (4 x 110 ml) y agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se filtró y se destiló al vacío. Se obtiene éster metílico del ácido (2-amino-3-clorofenil)-(metiltio)acético como un aceite marrón-rojo (10,9 g, 71 % d.t.).

Ejemplo de síntesis 3:

Se dispusieron 4-cloroanilina (20,4 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en éster n-butílico del ácido acético (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) en 30 minutos. La reacción se calentó a 10°C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 n (2 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió después HCl al 10 % en MeOH (2 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó el 90 % del disolvente al vacío, se añadió heptano (120 ml) y se agitó 4 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con heptano (2 x 50 ml). Se obtiene 5-cloro-3-metiltio-oxindol (7,89g, 59% d. t.). Pf: 154-157 °C.

Ejemplo de síntesis 4:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (17,8 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en éster n-butílico del ácido acético (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) en 30 minutos. La reacción se calentó a 10°C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 n (1 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió después HCl al 10 % en MeOH (2 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó el 90 % del disolvente al vacío y se añadió heptano (120 ml) y se agitó 4 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con heptano (2 x 50 ml). Se obtiene 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (9,17 g, 72 % d. t.). Pf: 156-159 °C.

Ejemplo de síntesis 5:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (17,8 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en éster n-butílico del ácido acético (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) en 30 minutos. La reacción se calentó a 10 °C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 N (1 x 110 ml) y agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La fase orgánica se filtró y se destiló al vacío. Se obtiene éster metílico del ácido (2-amino-3-fluorofenil)-(metiltio)acético como un aceite marrón (12,5 g, 73 % d.t.).

Ejemplo de síntesis 6:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (17,8 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en éster n-butílico del ácido acético (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -50 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) en 30 minutos a una temperatura interna de -53 °C a -48 °C. La reacción se calentó a 10 °C, se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml) y se agitó 5 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 n (1 x 110 ml). A la fase

orgánica se añadió HCl conc. (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó 24 horas, se añadió otra vez HCl conc. (0,05 ml) y se dejó en reposo 16 horas a 4 °C. Se eliminó aproximadamente el 90 % del disolvente al vacío, se añadió heptano (120 ml) y se agitó 5 horas. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con heptano (2 x 50 ml) y se secó. Se obtuvo 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (8,71 g 63 % d. t.). CL-EM: M+H = 198 (100 %). El RMN de ¹H coincidió con el descrito en el ejemplo de síntesis 7.

Ejemplo de síntesis 7:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (18,1g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,58g) en éster n-butílico del ácido acético (80 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -20°C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,77g) en éster n-butílico del ácido acético (70 ml) en 30 minutos a una temperatura interna de -25 °C a -18 °C.

La reacción se calentó en un periodo de 60 min a 10 °C y se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 N (1 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió después ácido clorhídrico conc.(0,5 ml) y MeOH (2 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó aproximadamente el 90 % del disolvente al vacío, se añadió n-heptano (120 ml) y se agitó 3 horas. El sólido se separó mediante filtración y se lavó con heptano. Se obtiene 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (7,85 g, 55 % d. t.). RMN de ¹H (CDCl₃): d = 2,06 (s, 3H), 4,32 (s, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,17-7,19 (m, 1H), 8,3 (s ancho, 1 H).

Ejemplo de síntesis 8:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (17,8g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en diclorometano (77 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. A esta solución agitada se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,45g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) en 30 minutos a una temperatura interna de -33 °C a -28 °C. La reacción se calentó a 10 °C, se diluyó con ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml) y se agitó 5 min. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 N (1 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió después HCl conc. (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó 16 horas, se añadió HCl conc. (0,05 ml), se agitó 7 horas, se añadió otra vez HCl conc. (0,05 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó aproximadamente el 90 % del disolvente al vacío, se añadió heptano (110 ml) y se agitó 5 horas. El sólido se retiró mediante filtración, se lavó con heptano (2 x 50 ml) y se secó. Se obtuvo 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (5,84 g 42 % d. t.). CL-EM y RMN de ¹H coinciden con los descritos en los ejemplos de síntesis 6 y 7.

Ejemplo de síntesis 9:

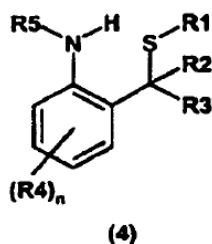
Se dispusieron 2-fluoroanilina (7,73 g) y éster metílico del ácido metilmercaptoacético (8,36 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -35 °C. A esta solución agitada se dosificó una solución de cloruro de sulfurilo (8,45 g) en éster n-butílico del ácido acético (67 ml) y de forma paralela a la misma 2-fluoroanilina (10,04 g) en éster butílico del ácido acético (10 ml) en 25 minutos directamente a la solución de reacción, aumentando la temperatura a -29 °C. Después de 15 minutos a -30 °C se calentó la reacción a 10 °C y se añadieron gota a gota ácido clorhídrico 0,4 N (110 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,4 N (1 x 110 ml). A la fase orgánica se añadió HCl al 10 % en MeOH (1,9 ml) y se agitó 16 horas. Se eliminó el 95 % del disolvente al vacío, se añadió heptano (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó 3 horas. El sólido se retiró por filtración y se lavó con heptano (2 x 50 ml). Se obtiene 7-fluoro-3-metiltio-oxindol (8,87 g, 70,0 % d. t.).

Ejemplo de síntesis 10:

Se dispusieron 2-fluoroanilina (18,1 g) y 1-(metilsulfanil)acetona (7,44 g) en éster n-butílico del ácido acético (80 ml) y se enfrió en atmósfera de gas de protección a -30 °C. Con agitación se añadió gota a gota una solución de cloruro de sulfurilo (8,77 g) en éster n-butílico del ácido acético (70 ml) en un periodo de 30 minutos y se agitó 1,5 horas a una temperatura interior de -35 a -28 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y las fases se separaron. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 0,5 N (2 veces 80 ml) y agua (40 ml), se secó con algo de sulfato de sodio y se concentró al vacío. Al residuo se añadió tres veces acetato de etilo y se concentró. Se obtiene 7-fluoro-2-metil-3-(metilsulfanil)-1H-indol como aceite marrón (9,67 g, 59 % d. t.). RMN de ¹H (CDCl₃): d = 2,26 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 6,87 (dd, 1 H), 7,03-7,08 (m, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 8,24 (s ancho, 1 H). CL-EM: M+H = 196.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (4):



en la que significan

5 R1 = alquilo C1-C6, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,

preferentemente alquilo C1-C4;

R2 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

R3 = grupo atractor de electrones o activador, seleccionado de -CO-R1; -CO-X,

10 en donde X = OR1, SR1, NR2R2', estando R2' definido como R2 y pudiendo ser igual o distinto de R2; R2 y R2' pueden formar un anillo; SO(n')-R1, pudiendo ser n' = 0, 1 o 2; -CN; -NO₂, arilo o heteroarilo;

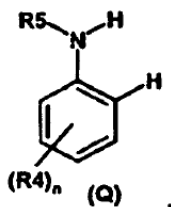
R4 = F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COX;

en donde X = OR1, SR1, NR2R2', estando R2' definido como R2 y pudiendo ser igual o distinto de R2, preferentemente F o Cl, particularmente 2-F;

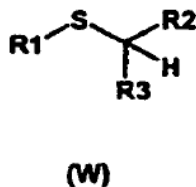
n = 1 - 4, preferentemente 1 - 2, particularmente 1;

15 R5 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido,

caracterizado porque se hace reaccionar una mezcla de una anilina (compuesto de la fórmula Q):



en la que los restos R4, n y R5 se definen como en la fórmula (4), con un tioéter (compuesto de la fórmula W):



20 en la que los restos R1, R2 y R3 se definen como en la fórmula (4), en presencia de cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂) como agente de cloración y un disolvente orgánico a una temperatura de reacción en el intervalo de entre -60 y -10 °C, particularmente entre -50 y -20 °C, para dar el compuesto de la fórmula (4).

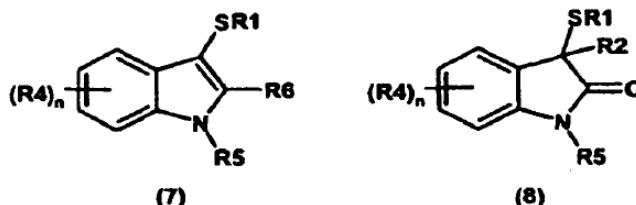
2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la reacción se lleva a cabo en disolventes de ésteres seleccionados del grupo constituido por acetatos de alquilo C1-C6 y acetatos de cicloalquilo, propionatos de alquilo C1-C6 y de cicloalquilo, n-butiratos, iso-butiratos, pentanoatos y hexanoatos y ciclohexanoatos de alquilo C1- C6 y de cicloalquilo o en mezclas de los mismos o en mezclas con otros disolventes.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** para obtener un buen rendimiento del producto se añade hasta 1 equivalente de agente de cloración a una mezcla de un equivalente del tioéter (W) y de 2,0 a 5,0 equivalentes de la anilina (Q).

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se añade una cantidad parcial de la anilina de entre el 1 y el 99 % en peso de la cantidad total de anilina de forma separada de, pero simultánea o parcialmente simultánea con, el agente de cloración.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se renuncia a la adición de una amina terciaria adicional.

6. Procedimiento de preparación de compuestos de las fórmulas (7) y (8):



en las que significan

R1 = alquilo C1-C6, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,

10 preferentemente alquilo C1-C4;

R2 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

R4 = F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂, COX;

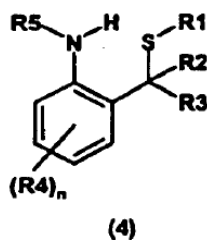
en donde X = OR1, SR1, NR2R2', estando R2' definido como R2 y pudiendo ser igual o distinto de R2, preferentemente F o Cl, particularmente 2-F;

15 n = 1 - 4, preferentemente 1 - 2, particularmente 1;

R5 = H, alquilo C1-C6 o alquilo sustituido;

R6 = alquilo C1-C6 o alquilo sustituido, preferentemente alquilo C1-C4 o OH;

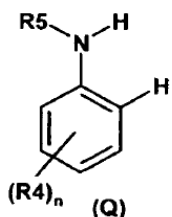
en el que se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (4):



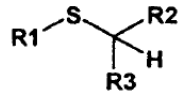
20 con las definiciones mencionadas anteriormente de los restos R1, R2, R4, n y R5 y en la que R3 significa un grupo atractor de electrones o activador seleccionado de -CO-R1; -CO-X, en el que X = OR1, SR1, NR2R2', en el que R2' se define como R2 y puede ser igual o distinto a R2; R2 y R2' pueden formar un anillo; SO(n')-R1, pudiendo ser n' = 0, 1 o 2; -CN; -NO₂, arilo o heteroarilo, preparados según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5;

25 sin aislamiento de los compuestos de la fórmula (4), dado el caso en presencia de un catalizador de ácidos, para dar el indol de la fórmula (7) o el oxindol de la fórmula (8),

en el que el compuesto (4) se prepara haciendo reaccionar una mezcla de una anilina de la fórmula Q



en la que los restos R4, n y R5 se definen como en la fórmula (4), con un tioéter (compuesto de la fórmula W):



(W) ,

en la que los restos R1, R2 y R3 se definen como en la fórmula (4), en presencia de cloruro de sulfurilo y un disolvente orgánico a una temperatura de reacción en el intervalo de entre -60 y -10 °C, particularmente entre -50 y -20 °C, para dar el compuesto de la fórmula (4).