

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 553**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2011 E 11802378 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2655361**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de oxindoles sustituidos con triazinilo**

30 Prioridad:

21.12.2010 EP 10196205
21.12.2010 US 201061425349 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.05.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

KARIG, GUNTER;
FORD, MARK, JAMES y
SIEGEL, KONRAD

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 571 553 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de oxindoles sustituidos con triazinilo

La presente solicitud se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de oxindoles sustituidos con triazinilo y a su uso como productos intermedios para la síntesis de sustancias químicas finas y de principios activos en el campo de la agricultura.

Los oxindoles sustituidos en la posición 3 representan un motivo estructural importante entre una serie de sustancias naturales y sustancias farmacéuticamente eficaces. Algunos de estos compuestos exhiben actividad biológica frente a varios cuadros clínicos y tienen por ejemplo propiedades antitumorales o anti-VIH (Ding y col., J. Med. Chem. 2006, 49, 3432; Jiang y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2105).

Otro subgrupo de oxindoles sustituidos heteroaromáticamente en la posición 3 son los 3-triaziniloxindoles (3-(1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona. La preparación de estos compuestos, referidos con el nombre común de "3-triaziniloxindoles", es objeto de la presente invención.

Se sabe que se puede intercambiar un hidrógeno unido a una cadena principal de carbono alifática, heteroaromática o aromática por sustituyentes funcionales que, de igual forma, pueden ser aromáticos, heteroaromáticos o alifáticos.

A este respecto, es interesante que las condiciones de reacción para la sustitución del hidrógeno en la posición 3 de oxindoles sean diferentes dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes. Por consiguiente, se han investigado las condiciones de reacción para el intercambio de restos alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos y se han desarrollado independientemente unas de otras.

Las reacciones convencionales de sustitución de oxindoles en la posición 3 incluyen el intercambio de hidrógeno por sustituyentes alifáticos (Science of Synthesis, 10 (2000), pág. 600).

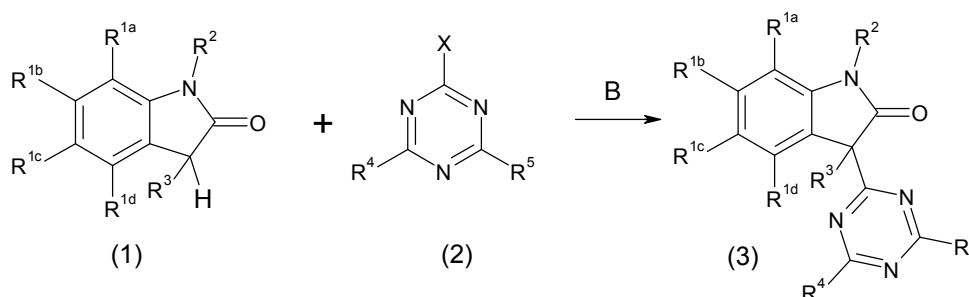
El intercambio por sustituyentes aromáticos en presencia de paladio lo describieron Taylor y col. (J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 9900-9901) y también Altman y col. (J. Am. Chem. Soc. 2008, 130 (29), 9613-9620), y también Durbin y col. (Org. Lett., 2008, 10(7), 1413-1415).

De igual forma, se ha descrito la síntesis de oxindoles sustituidos en los cuales se ha intercambiado el hidrógeno por sustituyentes de anillos de 6 heteroaromáticos. A modo de ejemplo, se hace mención en el presente documento a la sustitución en la posición 3 de N-metiloxindol con piridazina sustituida (Shen et al., Org. Lett., 2006, 8, 1447-1450), la preparación de 3-(quinazolin-4-il)-oxindoles sustituidos (documento US 6265411), la sustitución en la posición 3 de oxindol con quinazolininas sustituidas sobre una fase sólida (Hennequin y col., Tetrahedron Lett., 1999, 40, 3881-3884), la sustitución con piridinas sustituidas o N-óxidos de piridina (por ejemplo,

los documentos US 2009/291982, WO 2007/89193, WO 2005/27823, WO 2003/82853), la preparación de 3-(pirimidin-4-il)oxindoles (documentos WO 2006/136606, WO 2003/82853, US 2007/281949) o la preparación de 3-(2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)oxindoles sustituidos (documento US 2007/281949).

De acuerdo con el Esquema 1, se pueden obtener 1,3-triaziniloxindoles por medio de intercambio de un átomo de hidrógeno en posición 3 de un oxindol opcionalmente sustituido (1) por una triazina opcionalmente sustituida (2) que transporta un grupo saliente X apropiado, en presencia de una base "apropiada".

Esquema 1 - Síntesis de 3-triaziniloxindoles:



(1) = oxindol

(2) = triazina con X como grupo saliente

B = base

A este respecto, se sabe que la etapa de desprotonación del oxindol, importante para el intercambio del hidrógeno, puede verse influenciada de manera dirigida a través de la elección del sustituyente R³.

Una característica común de las reacciones divulgadas en el estado de la técnica anteriormente mencionado es que en primer lugar se desprotona el oxindol usado con una base fuerte y posteriormente se añade el componente heterocíclico, normalmente en forma de compuesto de cloro.

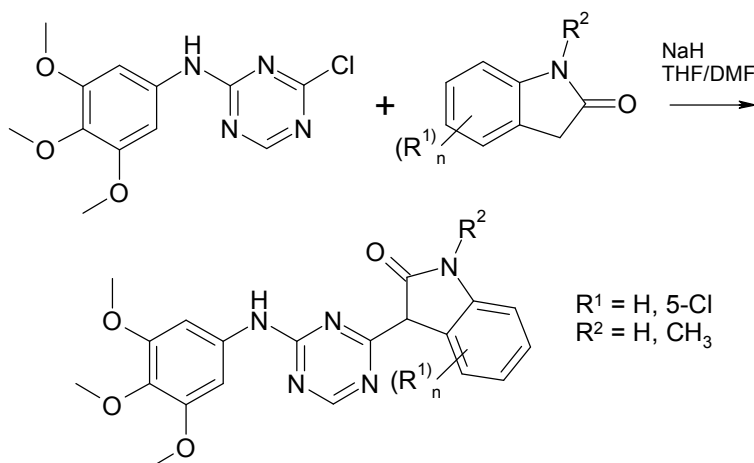
5 Para la desprotonación, en el estado de la técnica se usan bases fuertes sensibles al agua, tales como hexametildisilazano de sodio o diisopropilamida de litio (LDA), hidruro de sodio o hidruro de litio.

Desventajosamente, el uso de las bases hidruro de sodio e hidruro de litio conduce a la formación de cantidades equimolares de hidrógeno elemental. Además, los disolventes usados en relación con estas bases tienen que secarse laboriosamente antes de ser usados.

10 No se conoce un acoplamiento análogo -análogo al acoplamiento de oxindoles con quinolinas descrito en el documento WO 2005/061519, en el que se usan N-óxidos de quinolina en presencia de anhídrido de ácido acético-con triazinas de fórmula (2).

El Esquema 2 resume un procedimiento conocido para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos. Estos se caracterizan porque portan un sustituyente de nitrógeno en el anillo de triazina. La síntesis se desvela en los documentos US2004/116388, WO 2002/083654 y WO 2001/025220.

15 Esquema 2 - Síntesis de 3-triaziniloxindoles N-sustituidos:



20 En la reacción de acuerdo con el Esquema 2, se usó una 4-cloro-N-fenil-1,3,5-triazin-2-amina sustituida como componente que contiene triazina. Se llevó a cabo la reacción por medio de desprotonación del oxindol usado en DMF/THF con hidruro de sodio, seguido de la adición del componente de triazina y posterior agitación de la mezcla de reacción a 80 °C.

Resulta desventajoso que los rendimientos logrados para esta síntesis conocida son únicamente de un 2,5 % o un 7 % para los oxindoles no sustituidos sobre el nitrógeno ($R^2=\text{H}$) y un 29 % para el N-metiloxindol ($R^2=\text{Me}$).

25 Las desventajas del procedimiento que se ha descrito afectan, además de a los bajísimos rendimientos, también al uso de bases fuertes tales como hidruro de sodio, que conducen a la formación de cantidades equimolares de hidrógeno elemental que son difíciles de manipular industrialmente. Por consiguiente, el procedimiento descrito no es una solución viable para la escala técnica (industrial).

30 En el procedimiento descrito en el documento US 2004/116388 para el compuesto con el número 380, para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos solo se usan 0,4 equivalentes del componente de triazina por equivalente del componente de oxindol. Basándose en el componente de oxindol, esto puede conducir simplemente a un rendimiento teórico máximo de un 40 %. Se puede conseguir un aumento del rendimiento a través del uso de un exceso de oxindol. Debido a que, dependiendo del patrón de sustitución, el componente de oxindol puede ser el reactante bastante más valioso, este procedimiento de reacción que usa un exceso de 2,5 veces de oxindol a escala industrial tiene que ser considerado desventajoso.

35 Ya se ha indicado que las condiciones de reacción para el intercambio del hidrógeno en la posición 3 de oxindoles por sustituyentes alifáticos, aromáticos y heteroaromáticos tienen que establecerse en cada caso independientemente unas de otras, debido a que el tipo de sustituyentes a introducir puede influenciar en gran medida la reacción.

Parece que lo mismo es aplicable a la ramificación adicional, es decir, la sustitución adicional de estos sustituyentes, en particular a la sustitución adicional de los sustituyentes heteroaromáticos.

De este modo, el estado de la técnica no describe la síntesis industrialmente apropiada de 3-triaziniloxindoles que portan sustituyentes alquilo o alcoxi en el anillo de triazina.

El uso de los procedimientos de preparación conocidos hasta el momento en la síntesis de 3-triaziniloxindoles que portan sustituyentes alquilo o alcoxi en el anillo de triazina no produce resultados satisfactorios a escala técnica (industrial).

Por motivos de comparación se usaron las condiciones descritas en el documento US 2004/116388 en la reacción de 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Ejemplo 1 Variante F) o 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (Ejemplo 2 Variante B) con 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina.

En este sentido, se encontró que los rendimientos logrados, en cada caso basados en el componente de oxindol, son únicamente de un 39 % (Ejemplo 1 Variante F) o únicamente de un 34 % (Ejemplo 2 Variante B). Si se usan estas condiciones en la reacción de los reactantes en una relación industrialmente ventajosa, concretamente 1 equivalente del componente de oxindol con 1,2 equivalentes de componente de triazina, entonces se logran rendimientos de un 39 % (Ejemplo 1 Variante G) o un 30 % (Ejemplo 2 Variante C).

En Organic Letters (2010) 2306-2309, en las reacciones de arilación descritas en la Tabla 4, el reactante usado en cada caso es 3-feniloxindol, es decir, un oxindol que porta un sustituyente de fenilo en la posición 3. Este 3-feniloxindol se somete a arilación con derivados de clorobenceno pobres en electrones y 5-halooxandoles en presencia de carbonato de cesio en la posición 3.

Como se sabe, la acidez de los grupos metilo o de los grupos metileno normalmente aumenta mucho al intercambiar un sustituyente de hidrógeno por un sustituyente de fenilo. Esto conduce a un valor de pKa reducido del sustituyente(s) de hidrógeno resultante(s) en el grupo metilo o el grupo metileno en varios órdenes de magnitud.

En una serie de publicaciones se encuentran ejemplos correspondientes en los cuales se describen los valores de pKa de los compuestos orgánicos o inorgánicos en agua o en disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo. Los valores de pKa en disolventes orgánicos bien se midieron directamente o bien se extrapolaron por medio de otros procedimientos. Por ejemplo, en Acc. Chem. Res. 1988, 21, 456 en la Tabla II, para 4-metilpiridina, se proporciona un valor de 35 (extrapolado para DMSO) y para 4-bencilpiridina un valor de 26,7 (en DMSO). De igual forma, en Acc. Chem. Res. 1988, 21, 456 en la Tabla II, para (metilsulfanil)benceno se proporciona un valor de pKa de 42 (extrapolado para DMSO), para (bencilsulfanil)benceno se proporciona un valor de pKa de 30,8 (en DMSO) y para fenilsulfuro de difenilmetilo se proporciona un valor de pKa de 26,8 (en DMSO). Para oxindol, en Acc. Chem. Res. 1988, 21, 456 en la Tabla II se proporciona un valor de pKa de 18,2 (en DMSO).

A partir de los ejemplos proporcionados, el aumento de acidez de los grupos metilo o de los grupos metileno en varios órdenes de magnitud como resultado del intercambio de un sustituyente de hidrógeno por un sustituyente de fenilo se hace muy evidente.

En los ejemplos de la presente solicitud, los reactantes usados fueron únicamente oxindoles que portaban dos átomos de hidrógeno en la posición 3. En Organic Letters (2010) 2306-2309, a modo de contraste, se usan 3-feniloxindoles como reactantes. Por tanto, los reactantes difieren en su acidez. Los oxindoles que portan dos átomos de hidrógeno en la posición 3 son menos ácidos que el 3-feniloxindol usado en Organic Letters (2010) 2306-2309 en las reacciones de la Tabla 4.

Por tanto, no resulta sorprendente que en los ejemplos de la bibliografía en los cuales se describen reacciones de arilación sobre oxindoles no sustituidos en la posición 3, se usen bases fuertes tales como hidruro de sodio. El hecho de que también para los oxindoles que portan un sustituyente en posición 3 que reduce la acidez en disolventes no acuosos en varios órdenes de magnitud se puedan usar bases más débiles, tales como carbonato de cesio, para la desprotonación constituye algo esperado por el experto en la materia y se ha confirmado en Organic Letters (2010) 2306-2309.

No obstante, resulta sorprendente para el experto en la materia que, de acuerdo con las enseñanzas de la invención, es posible una reacción de arilación de oxindoles no sustituidos en posición 3 (oxindoles que tienen dos átomos de hidrógeno en posición 3), en contra de las expectativas, incluso con bases más débiles tales como carbonato de potasio o hidróxido de sodio con buenos rendimientos.

Con el fin de someter a ensayo la aplicabilidad de las condiciones descritas en Organic Letters (2010) 2306 (Suplemento página S-12 Procedimiento General) para la arilación de 3-ariloxindoles con derivados de clorobenceno pobres en electrones y 5-halooxazoles (Tabla 4 de Organic Letters (2010) 2306) también cuando se usa clorotriazinas, se hizo reaccionar 3-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en presencia de carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida (véase Ejemplo 10). Debido a que la reacción transcurrió muy rápidamente incluso a temperatura ambiente, se prescindió de una temperatura elevada y de un tiempo de reacción ampliado. Se purificó el producto contenido en la mezcla de reacción por medio de cromatografía en columna. La elucidación estructural por medio de RMN-2D demuestra que el producto obtenido, no obstante, no es el producto deseado arilado en la posición 3 (3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-3-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona), sino el producto O-arilado (2-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi]-3-fenil-1H-indol).

Posteriormente, de nuevo por motivos de comparación, se aplicaron de igual modo las condiciones para la arilación descritas en Organic Letters (2010) 2306 (Suplemento página S-12 Procedimiento General) al tiempo que se usaron clorotriazinas, y específicamente para la arilación de un oxindol no sustituido en posición 3. A tal fin, se hizo reaccionar 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona con 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina en presencia de carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida (Ejemplo 1 variante H). No obstante, se obtuvo como producto de reacción el compuesto del título arilado en la posición 3 con únicamente un 22 % de rendimiento. Como productos principales, se obtuvieron los productos poliarilados en el sólido aislado y también en el agua madre concentrada. También se pudo mostrar, por medio de análisis de HPLC, que el oxindol usado como reactante no había reaccionado completamente.

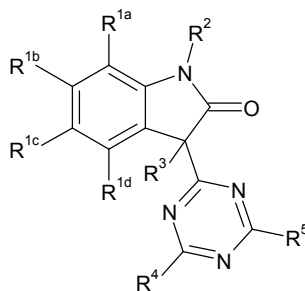
Por consiguiente, el procedimiento descrito en Organic Letters (2010) 2306 (Suplemento página S-12 Procedimiento General) no es apropiado para producir 3-triaziniloxindoles a escala industrial, al menos cuando se usa 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina como reactivo arilante.

Frente a estos antecedentes, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento mejorado que permita, a escala industrial, una preparación de 3-triaziniloxindoles simplificada en comparación con los procedimientos conocidos, acoplado con un rendimiento total mejorado.

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que las bases más débiles carbonato de potasio o carbonato de sodio, y también hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de terc-alquilamonio, y también fosfato de potasio (K_3PO_4), K_2HPO_4 o fosfato de sodio o mezclas que consisten en al menos dos de las bases anteriormente mencionadas, son apropiadas para lograr el objetivo.

Las bases especificadas tienen la ventaja de que son apropiadas para su uso a escala industrial ya que no se descomponen particularmente en presencia de agua, y tampoco producen cantidades equimolares de hidrógeno y al mismo tiempo conducen a un rendimiento total significativamente mejorado.

De este modo, se consigue el objetivo por medio de un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3):

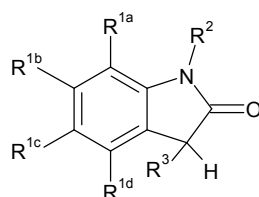


(3)

en la que R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y también a partir de alquilo-(C_1-C_6), en donde el resto alquilo está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7), cicloalquilo-(C_3-C_8), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7) o alcoxi-(C_1-C_4), alcoxi-(C_1-C_6), en donde el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7), cicloalcoxi-(C_3-C_7), en donde el resto cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C_1-C_4) o alcoxi-(C_1-C_4), alquiltio-(C_1-C_6), en donde el resto alquiltio está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C_1-C_4) o alcoxi-(C_1-C_4), cicloalquiltio-(C_3-C_7), en donde el resto cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C_1-C_4) o alcoxi-(C_1-C_4), y fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con de 1 a 2 heteroátomos, en el que los heteroátomos, independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en O o N y en el que el resto arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C_1-C_4), alcoxi-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7) o alquiltio-(C_1-C_4), y R^2 es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7), o

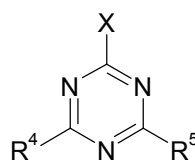
bencilo, en donde el bencilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄) y también a partir de COOR^a, en la que R^a es alquilo-(C₁-C₄) y -CONR^bR^{b'} o -CONHR^{b'}, en la que R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente uno de otro, un alquilo-(C₁-C₄), en el que en cada caso dos sustituyentes del átomo de N juntos forman opcionalmente un anillo sustituido o no sustituido,

- 5 R³ es hidrógeno o metilo,
 R⁴ y R⁵, independientemente uno de otro, son en cada caso hidrógeno,
 10 alquilo (C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 alcoxi-(C₁-C₆), en la que el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), en el que se hace reaccionar un oxindol (1)



(1)

- 15 en el que R^{1a} a R^{1d} y R² y R³ son como se define en la fórmula (3), en un disolvente con una triazina (2)

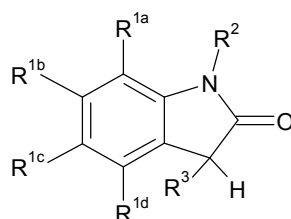


(2)

- en la que R⁴ y R⁵ son como se ha definido en la fórmula (3), y X, como grupo saliente, es Cl, Br, I, alcoxi, alquilsulfonilo, (alquilsulfonil)oxi, haloalquilsulfonilo, fenilsulfonilo o toluen-4-sulfonilo, caracterizado porque se lleva a cabo la reacción en presencia de

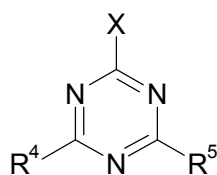
- carbonato de potasio o carbonato de sodio,
- hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de terc-alquilamonio,
- fosfato de potasio (K₃PO₄), hidrogenofosfato de potasio (K₂HPO₄) o fosfato de sodio o
- 25 - en una mezcla que comprende al menos dos de las bases anteriormente mencionadas.

Siempre que se hace referencia en la presente solicitud a un "oxindol" se quiere decir uno de los compuestos englobados por la fórmula general (1). Los oxindoles (1) usados como reactantes



(1)

- 30 en los cuales R^{1a} a R^{1d}, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, son conocidos o se pueden preparar usando los procedimientos conocidos por la persona experta en la materia. Siempre que se haga referencia en la presente solicitud a "triazina" o un "componente de triazina" se quiere decir uno de los compuestos englobados por la fórmula general (2). Las triazinas (2) usadas también como reactantes



(2)

en las cuales R⁴, R⁵ y X son como se ha definido anteriormente, son también conocidas o se pueden preparar usando procedimientos conocidos por el experto en la materia.

5 Con respecto a los compuestos de acuerdo con la invención, los términos usados anteriormente y a continuación se explican en resumen. Estos resultan familiares para la persona experta en la materia y tienen en particular los significados que se explican a continuación:

El término "halógeno" significa, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Si se usa el término para un resto, entonces "halógeno" significa por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

Alquilo significa un resto de hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena abierta ramificado.

10 La expresión "alquilo-(C₁-C₄)" es una abreviatura para alquilo que tiene de uno a 4 átomos de carbono lo que corresponde al intervalo afirmado para átomos de C, es decir, comprende los restos metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo o terc-butilo. Los restos alquilo generales con un intervalo de átomos de C afirmado más amplio, por ejemplo, "alquilo-(C₁-C₆)", por consiguiente también comprenden restos alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen un número más grande de átomos de C, es decir, de acuerdo con el ejemplo también restos alquilo que tienen 5 y 6 átomos de C.

Cicloalquilo significa un sistema de anillo saturado carbocíclico que tiene preferentemente 3-8 átomos de C de anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En el caso de cicloalquilo sustituido están comprendidos también sistemas alifáticos espirocíclicos, tales como, por ejemplo espiro[2.2]pent-1-ilo, espiro[2.3]hex-1-ilo, espiro[2.3]hex-4-ilo, 3-espiro[2.3]hex-5-ilo.

20 Arolo significa un sistema aromático mono-, bi- o policíclico que tiene preferentemente de 6 a 14, en particular de 6 a 10 átomos de C de anillo, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y similares, preferentemente fenilo.

La expresión "arilo opcionalmente sustituido" también comprende sistemas policíclicos, tales como tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenililo, siendo el sitio de unión en el sistema aromático.

25 Desde el punto de vista de la sistemática, normalmente arolo también está comprendido en la expresión "fenilo opcionalmente sustituido".

Alcoxi significa un resto alquilo unido por medio de un átomo de oxígeno, alqueniloxi significa un resto alqueno unido por medio de un átomo de oxígeno, alquiniloxi significa un resto alquino unido por medio de un átomo de oxígeno, cicloalquilo unido por medio de un átomo de oxígeno y cicloalqueniloxi significa un resto cicloalqueno unido por medio de un átomo de oxígeno. Alquiltio significa un resto alquilo unido por medio de un átomo de azufre, alqueniltio significa un resto alqueno unido por medio de un átomo de azufre, alquiniltio significa un resto alquino unido por medio de un átomo de azufre, cicloalquiltio significa un resto cicloalquilo unido por medio de un átomo de azufre y cicloalqueniltio significa un resto cicloalqueno unido por medio de un átomo de azufre.

35 Haloalquilo, haloalqueno y haloalquino significan alquilo, alqueno o alquino parcial o completamente sustituidos con átomos de halógeno idénticos o diferentes, por ejemplo, monohaloalquilo (= monohalogenoalquilo), tal como CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F, CHClCH₃, CHFCH₃, CH₂Cl, CH₂F; perhaloalquilo tal como CCl₃ o CF₃ o CF₂CF₃; polihaloalquilo tal como CHF₂, CH₂F, CH₂CHFCl, CHCl₂, CF₂CF₂H, CH₂CF₃; haloalcoxi es por ejemplo OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCF₂CF₃, OCH₂CF₃ y OCH₂CH₂Cl; lo mismo aplica a haloalqueno y otros restos sustituidos con halógeno.

40 A menos que se defina lo contrario, la definición "está sustituido con uno o más restos" significa, independientemente uno de otro, uno o más restos idénticos o diferentes en los cuales dos o más restos en un ciclo como cuerpo de base son capaces de formar uno o más anillos.

45 Los restos sustituidos y no sustituidos en cada caso pueden estar ramificados o no ramificados. De este modo, por ejemplo, un resto denominado "alquilo-C₄" comprende, así como también el resto butilo no ramificado, todos los isómeros C₄ adicionales, incluyendo *terc*-butilo.

Si dos o más restos forman uno o más anillos, entonces estos pueden ser carbocíclicos, heterocíclicos, saturados, parcialmente saturados, insaturados, por ejemplo también aromáticos y opcionalmente sustituidos de manera adicional. Preferentemente, los anillos condensados son anillos de 5 o 6 miembros, otorgándose preferencia particular a los ciclos benzocondensados.

- 5 El núcleo del procedimiento de acuerdo con la invención consiste en la reacción de los reactantes de fórmula (1) y (2) en presencia de bases que se caracterizan porque no se descomponen en presencia de agua y, además, no liberan hidrógeno (H_2) durante la reacción.

10 Algunas bases desde muy fuertes a de fuerza media, tales como, por ejemplo hidruro de sodio (NaH), reaccionan en agua con descomposición y por tanto no resultan apropiadas para aplicación industrial. Las bases que tienen estas desventajas únicamente se pueden manipular de forma segura a escala de laboratorio. Por tanto, para la aplicación técnica, es decir, industrial, las bases fuertes, tales como NaH, son inapropiadas.

En la reacción de acuerdo con la invención la base usada es

- 15 - carbonato de potasio o carbonato de sodio, y también
 - hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de terc-alquilamonio y
 - fosfato de potasio (K_3PO_4), K_2HPO_4 o fosfato de sodio o
 - mezclas de al menos dos de las bases anteriormente mencionadas.

20 En comparación con bases fuertes, tales como por ejemplo hidruro de sodio, los carbonatos especificados, los hidróxidos y los fosfatos tiene la ventaja esencial de que son técnicamente (industrialmente) más apropiados ya que, en el caso de su uso, no se forman cantidades equimolares de hidrógeno y las bases más débiles especificadas tampoco se descomponen en presencia de agua.

Bases particularmente preferidas son carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o una mezcla de al menos dos componentes que consiste en al menos uno de los dos carbonatos: carbonato de potasio y carbonato de sodio, y también en al menos uno de los dos hidróxidos: hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

25 De este modo, las cuatro mezclas de dos componentes particularmente preferidas se refieren a las mezclas que consisten en carbonato de potasio e hidróxido de potasio, carbonato de potasio e hidróxido de sodio, carbonato de sodio e hidróxido de potasio y también la mezcla que consiste en carbonato de potasio e hidróxido de sodio.

Además, también se conciben naturalmente mezclas adicionales que, en cada caso, comprenden más de dos de las bases especificadas como particularmente preferidas para la reacción.

30 Debido a que las bases usadas de acuerdo con la invención contienen agua, y/o pueden generarla o liberarla, pero las triazinas (2) se hidrolizan fácilmente en presencia de agua, tiene que ser constatado como sorprendente que se haya podido demostrar que las bases usadas de acuerdo con la invención son apropiadas para lograr el objetivo.

35 En una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, los restos R^{1a} a R^{1b} de los compuestos de fórmulas (3) y (1) están seleccionados, independientemente uno de otro, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y también a partir de alquilo- (C_1-C_6) , en donde el resto alquilo está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor y cloro, y cicloalquilo- (C_3-C_7) , en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo- (C_1-C_4) o cicloalquilo- (C_3-C_7) o alcoxi- (C_1-C_4) .

40 En una forma de realización particularmente preferida, los restos R^{1a} a R^{1b} de los compuestos de fórmulas (3) y (1) están seleccionados, independientemente unos de otros, entre el grupo que consiste en flúor, cloro y trifluorometilo (CF_3), trifluorometoxi ($O-CF_3$) y metoxi ($O-Me$).

En una forma de realización muy particularmente preferida, el resto R^{1a} es flúor o cloro, es decir, los compuestos de fórmulas (3) y (1) están sustituidos en la posición 7 con flúor (7-fluoro) o cloro (7-cloro).

45 De igual forma, se otorga una preferencia muy particular a los compuestos de fórmulas (3) y (1) que están sustituidos en la posición 5 con flúor (5-fluoro), es decir, el resto R^{1c} es flúor (véase el Ejemplo 5).

Además, también se otorga una preferencia muy particular a los compuestos de fórmulas (3) y (1) que están sustituidos en la posición 7 con flúor (7-fluoro) y al mismo tiempo en la posición 5 por flúor (5-fluoro), es decir, los restos R^{1a} y R^{1c} son flúor (véase el Ejemplo 3).

50 En una forma de realización adicional particularmente preferida, el resto R^2 de las fórmulas (3) y (1) es

- hidrógeno, o es en cada caso
- metilo no sustituido, etilo y bencilo.

En una forma de realización muy particularmente preferida, el nitrógeno de la posición 1 de los compuestos de fórmulas (3) y (1) no está sustituido, es decir, el resto R^2 es hidrógeno.

5 Dentro del alcance de la invención, se prefiere acidificar la mezcla de reacción, a partir de la cual se puede obtener el producto de fórmula (3) en la que $R^3=H$, por medio de la adición de un ácido o una mezcla de ácidos, en particular ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido fórmico, en una concentración técnicamente relevante, posteriormente destilar parcial o completamente el disolvente orgánico y filtrar el residuo. Se puede lavar el producto sólido obtenido de este modo con disolventes apropiados.

10 Además, se prefiere particularmente acidificar la mezcla de reacción, a partir de la cual se puede obtener el producto de fórmula (3) en la que $R^3=H$, por medio de la adición de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en una concentración técnicamente relevante, ácido acético o ácido fórmico, y adicionalmente añadir otro disolvente orgánico y filtrar el residuo. Se puede lavar el producto sólido obtenido de este modo con disolventes apropiados.

Se encuentra dentro del alcance de la invención el hecho de que, antes o durante la acidificación, se añade una cantidad apropiada de antiespumante a la mezcla de reacción que contiene los productos de fórmula (3) con el fin de reducir la formación de espuma no deseada de la mezcla de reacción.

15 En una forma de realización particularmente preferida, los restos R^4 y R^5 de las fórmulas (2) y (3) son, independientemente unos de otros, en cada caso alquilo-(C_1-C_4) no sustituido y alcoxi-(C_1-C_4) no sustituido.

Son muy particularmente preferentes compuestos de las fórmulas (2) y (3) en las que los restos R^4 y R^5 son, independientemente unos de otros, en cada caso metoxi, etoxi, metilo, etilo.

En una forma de realización particularmente preferida, el grupo saliente X es cloro.

20 Un aspecto importante se refiere a la selección del disolvente en el que se lleva a cabo la reacción. La reacción se puede llevar a cabo en

- un disolvente polar o
- un disolvente no polar, o en
- una mezcla de disolvente polar o no polar.

25 Disolventes no polares que se pueden usar son

- haloalcanos, en particular diclorometano o dicloroetano; o
- compuestos aromáticos, en particular tolueno, xileno o clorobenceno.

Disolventes orgánicos polares que se pueden usar son

- 30
- cetonas, en particular acetona, butanona, 2-metilbutanona;
 - nitrilos, en particular acetonitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo;
 - amidas, en particular N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, formamida, N-metilformamida, N-metilpirrolidona;
 - sulfóxidos y sulfonas, por ejemplo sulfóxido de dimetilo, dimetilsulfonas, sulfolano;
 - éteres, en particular dioxano, 2-miltetrahidrofurano, éter de metilciclopentilo, éter de terc-butilmetilo o
 - 35 - tetrahidrofurano; o
 - ésteres, en particular acetato de etilo, acetato de n-butilo o acetato de isopropilo.

Los disolventes polares especificados se pueden usar bien en solitario o en mezclas con otros disolventes, preferentemente con disolventes orgánicos polares adicionales o con agua. A este respecto, no se excluye que la reacción también tenga lugar incluso en agua como único disolvente.

40 Se otorga preferencia particular a llevar a cabo el procedimiento sin usar agua como disolvente.

El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de compuestos de fórmula (3) está basado en el hecho de que se hace reaccionar el oxindol (1 equivalente) en un disolvente apropiado con el componente de triazina y la base. A este respecto, preferentemente el componente de triazina se usa en exceso (de 1,1 a 1,4 equivalentes, preferentemente de 1,1 a 1,25 equivalentes).

45 Se usa la base en cantidad equimolar o en exceso. Si $R^2=H$, se usa la base con 2 a 3 equivalentes, preferentemente con 2,2 a 2,6 equivalentes.

Se pueden añadir todos los reactantes a la mezcla de reacción bien en forma de pura o se pueden premezclar unos con otros o se pueden disolver o suspender en un disolvente o una mezcla de disolventes.

50 Para obtener buenos rendimientos de producto, se ha comprobado que puede resultar ventajoso hacer reaccionar en primer lugar el oxindol con la base (cantidad total o cantidad de parte) en un disolvente apropiado, y posteriormente añadir el componente de triazina y, dado el caso, una cantidad adicional de la misma base o de una

base diferente o una mezcla de bases diferentes en una o más partes.

Otra variante de adición consiste en disponer el oxindol y el componente de triazina en un disolvente apropiado y añadir la base, o la mezcla de bases diferentes, por porciones.

5 La adición de los reactantes puede tener lugar en una porción o varias porciones durante un período de hasta 24 horas, preferentemente hasta 6 horas, en particular de 0,05 a 6 horas.

La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -20 °C a 150 °C, preferentemente dentro del intervalo de -10 °C a 90 °C.

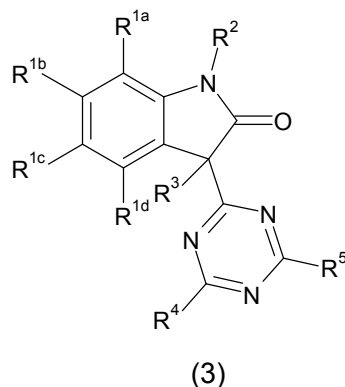
Dado el caso, la reacción se puede llevar a cabo bajo presión.

10 En el transcurso de la reacción se puede añadir más disolvente con el fin de permitir una mejor mezcla de los reactantes.

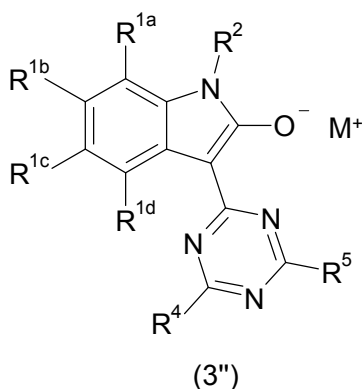
Dependiendo de las condiciones de reacción usadas, el tiempo posterior a la agitación que sigue a la adición de todos los reactantes está dentro del intervalo de hasta 48 horas, preferentemente de 0,05 a 24 horas.

El tratamiento y aislamiento del producto deseado de fórmula (3) puede tener lugar de varias formas, por ejemplo dependiendo de qué disolvente se use o de si el producto es un sólido o líquido.

15 También son objeto de la invención los compuestos de fórmula (3),



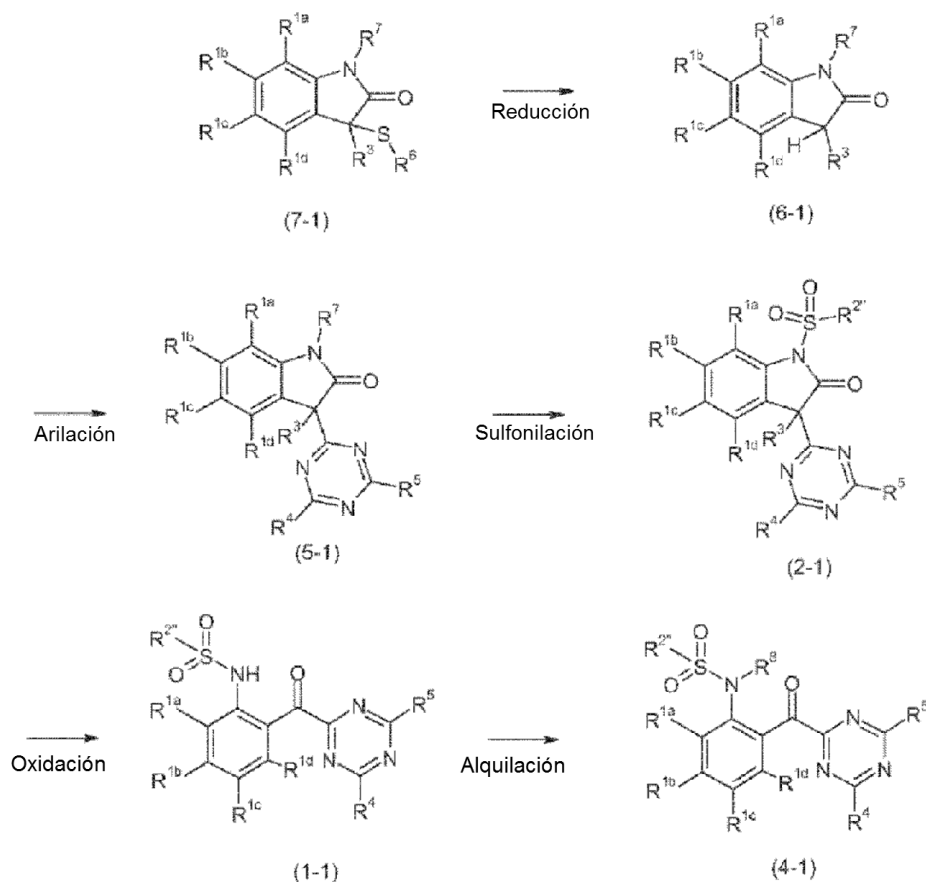
que se pueden obtener por ejemplo mediante el procedimiento de acuerdo con la invención descrita anteriormente, y sus sales (3"),



20 en la que, en cada caso
 R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y también a partir de alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 25 cicloalquilo-(C₃-C₈), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alcoxi-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 30 cicloalcoxi-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes

- seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), alquiltio-(C₁-C₆), en donde el resto alquiltio está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquiltio-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), y fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con de 1 a 2 heteroátomos, en el que los heteroátomos, independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en O o N y en el que el resto arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄), y
- 5 R² es hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), o
- 10 bencilo, en donde el bencilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄) y también a partir de COOR^a, en la que R^a es alquilo-(C₁-C₄) y -CONR^bR^{b'} o -CONHR^{b'}, en la que R^b y R^{b'} son cada uno, independientemente uno de otro, un alquilo-(C₁-C₄), en el que en cada caso dos sustituyentes del átomo de N juntos forman opcionalmente un anillo sustituido o no sustituido,
- 15 R³ es hidrógeno o metilo, R⁴ y R⁵, independientemente uno de otro, son en cada caso hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), alcoxi-(C₁-C₆), en la que el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
- 20 en la que en las sales de fórmula general (3"), M es Li, Na, K, N(R^c)₄, con R^c = H o alquilo C₁-C₆, Cs, Ba, Mg, Ca y Zn, y el número de contraiones M⁺ está gobernado por la carga particular, de manera que se forma un compuesto neutro en total de fórmula general (3").
- 25 Las fórmulas (3) y (3"), si son aplicables, también comprenden todos los estereoisómeros, tautómeros y/o formas polimorfas y sus sales.
- Se otorga preferencia particular a los compuestos de las fórmulas generales (3) en las que R³ es H o metilo.
- Los compuestos de las fórmulas generales (3) en las que R³ es H son los más preferidos.
- 35 Los compuestos de las fórmulas generales (3) y (3") y también los compuestos de fórmula general (3) preparados por medio del procedimiento de acuerdo con la invención son apropiados como intermedios para producir sustancias químicas finas y principios activos de la agricultura.
- Los compuestos de fórmulas (3) y (3") son oxindoles con sustitución de triazinilo. En el esquema 3 siguiente se hace referencia a los oxindoles con sustitución de triazinilo por medio de la fórmula (5-1).
- 40 El Esquema 3 muestra un nuevo procedimiento de síntesis multietápico de acuerdo con el cual, partiendo de una 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de fórmula (7-1) en una reacción total de cinco etapas se puede preparar una N-alquilo-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfamida de fórmula (4-1), cuya actividad herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) ya se conoce desde hace tiempo.
- 45

Esquema 3: procedimiento multietápico para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1) apropiadas para la fitoprotección, en particular herbicidas.



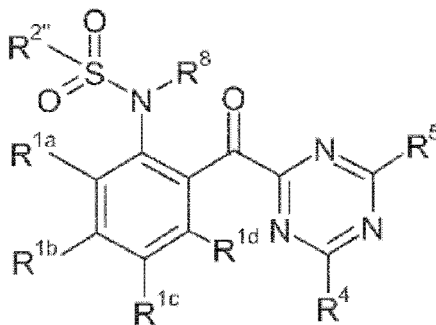
5 El procedimiento multietápico para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1) consiste en las siguientes etapas parciales:

- Reducción de 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (7-1) sustituidas o no sustituidas para proporcionar 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (6-1) sustituidas o no sustituidas. Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud EP 10162381.7.
- 10 - Arilación de 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (6-1) sustituidas o no sustituidas para proporcionar oxindoles sustituidos con triazino (5-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la presente solicitud de patente.
- Sulfonilación de oxindoles sustituidos con triazino (5-1) para proporcionar 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo (2-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud EP 111598751.
- 15 - Apertura de anillo oxidativa de 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo (2-1) para proporcionar 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud DE 102011086382.6.
- Alquilación de 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1) para proporcionar N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1). Este procedimiento se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud WO 2006/008159.
- 20

25 El nuevo procedimiento multietápico mostrado en el esquema 3 se distingue de los procedimientos previamente conocidos para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]-alcanosulfonamidas (4-1) y 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1) en que se usan compuestos de oxindol como reactantes o como intermedios. Esto tiene la ventaja de que, en comparación con los procedimientos previamente conocidos, se puede llevar a cabo a escala industrial y al mismo tiempo se pueden conseguir rendimientos elevados.

La posibilidad de ejecución del procedimiento resumido en el esquema 3 se describe con detalle a continuación. La reducción, que en el esquema 3 hace referencia a la primera etapa de reacción del procedimiento en total de cinco etapas, se trata a continuación como etapa B) preliminar independiente. El procedimiento A) descrito con detalle a continuación comprende por tanto las etapas de arilación, sulfonilación, oxidación y alquilación.

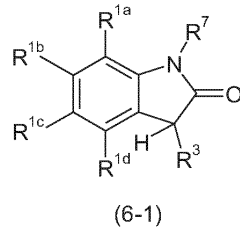
- 5 A) Procedimiento para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de fórmula (4-1)



(4-1)

en la que

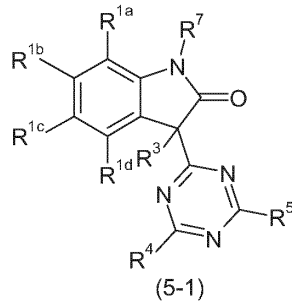
- 10 R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y de alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alcoxi-(C₁-C₄),
- 15 alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), cicloalcoxi-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄),
- 20 alquiltio-(C₁-C₆), en donde el resto alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), cicloalquiltio-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), y fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con de 1 a 2 heteroátomos, en donde los heteroátomos, independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en O o N y en el que el resto arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄), y
- 25 $R^{2''}$ es alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está parcial o completamente sustituido con flúor, o cicloalquilo-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está parcial o completamente sustituido con flúor,
- 30 R^4 y R^5 , independientemente uno de otro, son en cada caso hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), alcoxi-(C₁-C₆), en la que el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
- 35 y R^8 es alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está parcial o completamente sustituido con flúor, cicloalquilo-(C₁-C₆), alqueno-(C₁-C₆) o alcoxilalquilo-(C₁-C₆), en los que cada uno de los restos especificados no está sustituido o está parcial o completamente sustituido con flúor,
- 40 en el que se hace reaccionar una 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de fórmula (6-1)
- 45



en la que
 R^{1a} a R^{1d} son como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1),
 R^3 es hidrógeno y
 R^7 es hidrógeno,
 en una primera etapa por medio de

5

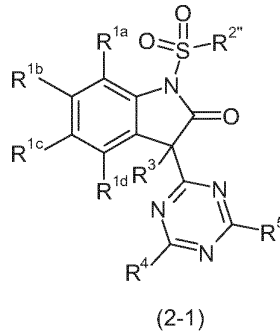
- arilación para proporcionar un oxindol sustituido con triazinilo de fórmula (5-1)



en la que

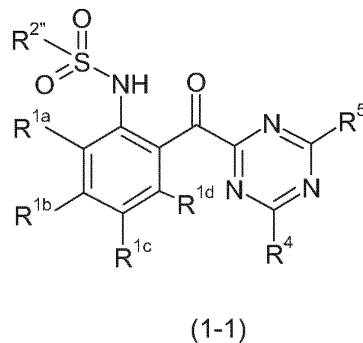
10 R^{1a} a R^{1d} y R^4 y R^5 son como se ha definido para la fórmula (4-1) y R^3 y R^7 para la fórmula (5-1), y se hacen reaccionar los productos de arilación de fórmula (5-1) en una segunda etapa por medio de

- sulfonilación para proporcionar 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo de fórmula (2-1)



15 en la que R^{1a} a R^{1d} , R^2 y también R^4 y R^5 son como se ha definido en la fórmula (4-1) y R^3 para la fórmula (5-1), y se hacen reaccionar los productos de sulfonilación de fórmula (2-1) en una tercera etapa por medio de

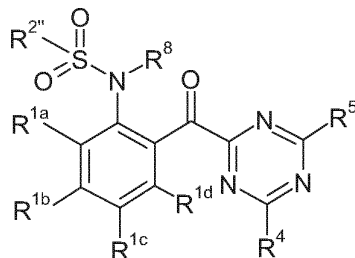
- apertura de anillo oxidativa para proporcionar una 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilida de fórmula (1-1)



en la que

R^{1a} a R^{1d}, R^{2''} y también R⁴ y R⁵ son como se ha definido para la fórmula (4-1), y se hacen reaccionar los productos de oxidación de fórmula (1-1) en una cuarta etapa por medio de

- 5 - alquilación para dar una N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamida de fórmula (4-1)



(4-1)

en la que

R^{1a} a R^{1d}, R^{2''}, R⁴, R⁵ y R⁸ son como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1), en la que el reactivo de alquilación usado es

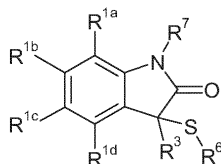
- 10 - X-R⁸, en el que X es cloro, bromo o yodo y R⁸ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1) o
 - (R⁸)₂SO₄, en el que R⁸ es como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1).

La sulfonilación tiene lugar en presencia de

- una base de imidazol sustituida en la posición 1 o
- una mezcla de bases que contiene al menos una base de imidazol sustituida en la posición 1.

15 Bases de imidazol particularmente preferidas son 1-metil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol o 1-bencil-1H-imidazol, que se pueden usar individualmente o en una mezcla, siendo el uso de 1-metil-1H-imidazol muy particularmente preferido.

20 B) Procedimiento para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de fórmula (4-1) en el que los compuestos de fórmula (6-1) usados como reactante se preparan en una etapa del procedimiento que precede al procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (4-1), en el que, partiendo de una 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de fórmula (7-1),



(7-1)

en la que

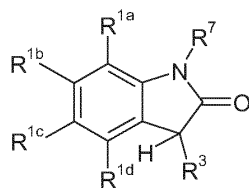
R^{1a} a R^{1d} son como se ha definido para la fórmula (4-1),

25 R³ es hidrógeno,

R⁷ es hidrógeno y

R⁶ es un alquilo-(C₁-C₁₄) sustituido o no sustituido, cicloalquilo-(C₃-C₇), bencilo o un CH₂-C(O)O-alquilo-(C₁-C₆) se convierte por medio de

- reducción para proporcionar una 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (6-1)



(6-1)

30

en la que R^{1a} a R^{1d}, R³ y R⁷ son como se ha definido para la fórmula (7-1).

Durante la reducción

- 5 a) se disuelve o se suspende un compuesto de fórmula (7-1) en un disolvente polar,
 b) se añade una sal que contiene azufre a la solución o la suspensión y
 c) se calienta la mezcla de reacción a reflujo a una temperatura que corresponde como máximo a la temperatura de ebullición del disolvente polar.

Las sales que contienen azufre particularmente preferidas son sales de sodio seleccionadas entre el grupo que consiste en bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tionita de sodio, ditionita de sodio y tiosulfato de sodio.

- 10 Como ya se ha mencionado, el efecto herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) de N-alkil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de fórmula (4-1) se conoce desde hace tiempo.

Por consiguiente, queda demostrado por medio del esquema 3 y los procedimientos A) y B) que los oxindoles sustituidos con triazinilo de fórmula (3) son apropiados como intermedios para producir agentes fitoprotectores, en particular herbicidas y fungicidas.

- 15 Por tanto, también es objeto de la invención el uso de los compuestos de fórmula (3) o sus sales (3'') preparados de acuerdo con la invención para preparar principios activos de agricultura o de intermedios para preparar sustancias químicas finas y principios activos de agricultura, en particular agentes fitoprotectores.

Se otorga preferencia al uso de compuestos de fórmulas (3) o sus sales (3'') como intermedios para producir N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alquilsulfonamidas.

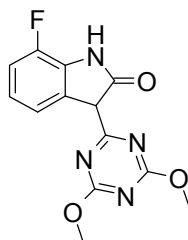
20 Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran la invención con más detalle.

- 25 En los ejemplos siguientes, los datos cuantitativos se refieren al peso, a menos que se defina específicamente de otro modo (en la descripción se usó % en peso = porcentaje en peso análogamente para esto). Para las unidades de medición, parámetros físicos y similares se usan abreviaturas habituales, por ejemplo h = hora(s), mpt = punto de fusión (p. f.), l = litro, ml = mililitro, g = gramo, min = minuto(s), *in vacuo* = "al vacío" = a presión reducida, del valor teórico = porcentaje de rendimiento de acuerdo con la teoría.

Ejemplo 1

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



30 Variante A:

- Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (100 g) en 600 ml de N,N-dimetilacetamida y se enfría hasta aproximadamente 0 °C con enfriamiento con hielo/metanol. Se añade una solución de hidróxido de potasio (43,2 g) y carbonato de potasio (143 g) en 600 ml de agua y posteriormente se agita brevemente. A continuación se añade 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (140,8 g) y en cada caso se usan 100 ml de agua y N,N-dimetilacetamida para el lavado posterior. Se retira el baño de enfriamiento, se calienta la mezcla hasta aproximadamente 30 °C. Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. Tras añadir 150 ml de tolueno, se usa ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 700 ml) para ajustar el pH en 3-4 y al mismo tiempo se añade algo de antiespumante (Fluowet PL 80). Se aspira el sólido succión, se lava tres veces, en cada caso, con 250 ml de agua y dos veces, en cada caso, con 250 ml de heptano y se seca al vacío a 55 °C. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza del 96,6 % (187,5 g, un 95 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 291 (100%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.37 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 6.97 (dt, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.05 (s, 6H).

Variante B:

Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (50 g) en 400 ml de acetona y se añade hidróxido de potasio (21,5 g).

A continuación, se añade 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (70,06 g), seguido de lavado con 100 ml acetona. Se agita la mezcla de reacción a reflujo durante una hora, se retira el baño de calentamiento y se añade hidróxido de potasio (21,5 g) por porciones. Posteriormente, se agita durante otras 2 horas a reflujo. Se enfría la mezcla hasta 25 °C, se añade ácido clorhídrico al diez por ciento (140 ml), se diluye con 250 ml de agua y se agita posteriormente durante una hora. Se aspira el sólido, se lava dos veces en cada caso con 100 ml de agua/acetona (3:1) y se seca al vacío a 50 °C. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza del 96,2 % (80,09 g, un 81 % del valor teórico). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante C:

Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (12 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (16,5 g) a temperatura ambiente en 160 ml de formamida y se añade carbonato de potasio (24,3 g) en tres porciones iguales durante el transcurso de 1,5 horas. Posteriormente se agita la mezcla de reacción durante 4 - 5 horas a temperatura ambiente. Se añade la mezcla a 500 ml de agua y se ajusta a pH 3 con ácido clorhídrico diluido. Se aspira el sólido y se lava con agua, posteriormente con acetonitrilo y se seca al vacío. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC del 98 % de área (93,0 g, un 80 % del valor teórico). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante D:

Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (60 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (94,6 g) en 315 ml de THF y se enfría hasta 5 °C. Con enfriamiento en hielo, se añade una solución de hidróxido de potasio (58,1 g) en 105 ml de agua durante el transcurso de 2 horas a una temperatura interna de 0 - 15 °C y posteriormente se agita durante 4 horas. Se aspira el sólido, se lava con agua (dos veces 150 ml) y se seca al vacío. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza del 98,2 % (21,1 g, un 91 % del valor teórico). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante E:

Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (30 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (43,9 g) a 60 °C en acetonitrilo y añade hidróxido de sodio (16,8 g) en cuatro porciones iguales durante el transcurso de 40 minutos. Posteriormente se agitó durante otros 90 min a esta temperatura y a continuación se enfrió hasta 40 °C. Se añadió ácido clorhídrico (al 20 %, 42 g) y agua (160 g). Transcurridos otros 30 min, se filtró la suspensión resultante y se lavó el residuo de filtración con acetonitrilo. Después del secado al vacío (50 °C, < 20 kPa) se obtuvo el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 96,9 % (48,0 g, un 85 % del valor teórico). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante F:

Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10 g, 1 equiv.) en 100 ml de THF y 100 ml de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente con nitrógeno y se añade hidruro de sodio (2,63 g, al 60 % en aceite mineral, 1 equiv.). Posteriormente, se agita durante 30 min y se añade 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (4,72 g; 0,4 equiv.) en una porción. Se agita durante 10 min a 35 °C y durante 2 horas a 80 °C. Se enfría la mezcla y se concentra al vacío (temperatura de baño de 50 °C, 1 kPa). Se añaden 200 ml de agua al residuo y se ajusta el pH en 3-4 con ácido clorhídrico. Se aspira el sólido precipitado, el filtrado no contiene prácticamente ningún producto de acuerdo con HPLC. El residuo filtrado se lava con agua (50 ml), se agita humedecido con agua con 75 ml de acetonitrilo, se aspira, se lava posteriormente con acetonitrilo y se seca al vacío. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 97 % de área (7,62 g; un 39 % del valor teórico, basado en la 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona usada o un 97 % del valor teórico, basado en la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina usada). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante G:

Se hacen reaccionar 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10 g; 1 equiv.) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (14,1 g; 1,2 equiv.) análogamente al Ejemplo 1 Variante F. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 97 % de área (7,65 g; un 39 % del valor teórico, basado en el 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona usada). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

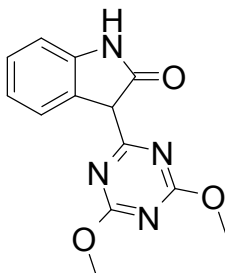
Variante H (realización análoga a Organic Letters (2010) 2306 ejemplos de la Tabla 4 (Procedimiento General página de suplemento S-12)

Se disponen 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (2,5 g; 1 equiv.), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (3,5 g, 1,2 equiv.) y carbonato de cesio (5,6 g, 1 equiv.) en nitrógeno y se añaden 95 ml de N,N-dimetilformamida (contenido de agua < 0,1 %). Se calienta la mezcla hasta 65 °C y se agita en nitrógeno durante 5 horas a 65 °C. El análisis de HPLC (detección a 210 nm, datos en porcentaje de área, no se integra la señal del disolvente) revela un 16 % de 7-

- fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, un 19 % del compuesto del título (3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona), un 57 % de un componente secundario principal (o de una mezcla de varios componentes secundarios principales) y pequeños componentes secundarios adicionales. Se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente y se añade a 200 ml de una solución de cloruro de amonio saturado. Se añade acetato de etilo hasta que se forman dos fases transparentes (en total 2900 ml), se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (dos veces con 150 ml) y 150 ml de solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Se retira el disolvente al vacío, precipitando un sólido. Se filtra el sólido y se lava con algo de acetato de etilo. Esto proporciona 1,92 g de una mezcla que, de acuerdo con el análisis de HPLC (detección a 210 nm, datos en porcentaje en área), consiste en un 56 % (un 22 % del valor teórico) del compuesto del título y un 43 % de un componente secundario. El análisis de EM-CL de la mezcla revela la presencia del compuesto del título (M+H = 291) y un componente secundario con una masa de 429 (M+H = 430), que probablemente es un producto diarilado. Se puede confirmar la identidad del compuesto del título presente en la mezcla de producto por medio de marcaje de la mezcla de reacción con un material auténtico, preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 Variante A, y comparando las absorciones UV, y también por medio de espectroscopía RMN de la mezcla.
- Se concentra el filtrado al vacío, proporcionando 3,6 g de residuo, que todavía contiene DMF. El análisis de HPLC (detección a 210 nm, datos en porcentaje en área, no se integra la señal del disolvente) del residuo revela un 19 % de 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, un 1 % del compuesto del título, un 68 % de una mezcla de dos componentes secundarios principales y pequeños componentes secundarios adicionales. Un análisis de EM-CL del residuo revela la presencia del compuesto del título (M+H = 291,4 %) y dos componentes secundarios con una masa de 429 (M+H = 430, un 19 % y un 49 %) que presumiblemente son productos diarilados.

Ejemplo 2

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



Variante A:

- Se hacen reaccionar 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,0 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (7,52 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante C. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 91 % de área (4,79 g, un 73 % del valor teórico).
LC-MS: M+H = 273 (91,8%).
1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 10.96 (s, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 6.95-7.04 (m, 3H), 4.04 (s, 6H).

Variante B:

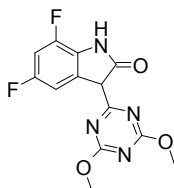
- Se dispone 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,80 g; 1 equiv.) en 8 ml de THF y 8 ml de N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente en nitrógeno y se añade hidruro de sodio (0,24 g; al 60 % en aceite mineral, 1 equiv.). Posteriormente, se agita durante 30 min y se añade 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,42 g; 0,4 equiv.) en una porción. Posteriormente, se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla y se concentra al vacío (temperatura de baño de 40 °C). Se añaden 25 ml de agua al residuo y se usa ácido clorhídrico para ajustar el pH en 3-4. Se aspira el sólido precipitado, el filtrado no contiene prácticamente ningún producto de acuerdo con HPLC. Se lava el residuo de filtración con agua, se agita humedecido con agua con 10 ml de acetonitrilo y se aspira. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 90 % de área (0,61 g; un 34 % del valor teórico, basado en la 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona usada o un 84 % del valor teórico, basado en la 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina usada). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Variante C:

- Se hacen reaccionar 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,80 g; 1 equiv.) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,27 g; 1,2 equiv.) análogamente al Ejemplo 1 Variante F. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 78 % de área (0,59 g; un 30 % del valor teórico, basado en la 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona usada). Las señales de RMN del producto están en consonancia con las señales del producto obtenido de acuerdo con la Variante A.

Ejemplo 3

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5,7-difluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

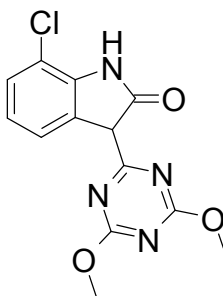


- 5 Se hacen reaccionar 5,7-difluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,69 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (2,13 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 93 % de área (2,82 g, un 85 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 309 (97%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.42 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 6.86 (dt, 1H), 4.04 (s, 6H).**Ejemplo 4**

- 10 Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona

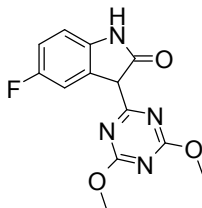


- 15 Se hacen reaccionar 7-cloro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (101,5 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (152 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 99 % de área (181,9 g, un 97 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 307 (96,7%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.39 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 6.98-7.06 (m, 2H), 4.05 (s, 6H).**Ejemplo 5**

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



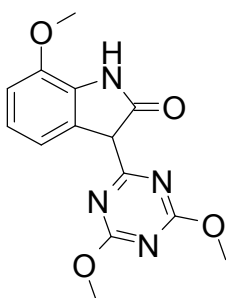
- 20 Se hacen reaccionar 5-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (10 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (15,5 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 92 % de área (19 g, un 91 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 291 (90%).

1H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.06 (s, 1H), 7.53 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dt, 1H), 4.06 (s, 6H).

- 25 **Ejemplo 6**

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



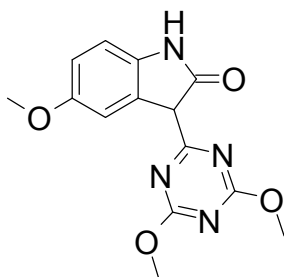
Se hacen reaccionar 7-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,24 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,84 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 87 % de área (1,04 g, un 43 % del valor teórico).

5 LC-MS: M+H = 301 (84%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.36 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.04 (s, 6H), 3.85 (s, 3H).

Ejemplo 7

Preparación de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



10

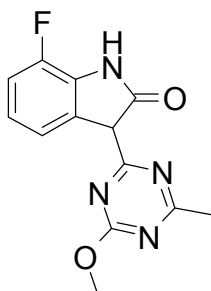
Se hacen reaccionar 5-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,59 g) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1,97 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 92 % de área (1,39 g, un 53 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 303 (94%).

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 10.89 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 4.06 (s, 6H), 3.74 (s, 3H).

Ejemplo 8

Preparación de 7-fluoro-3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



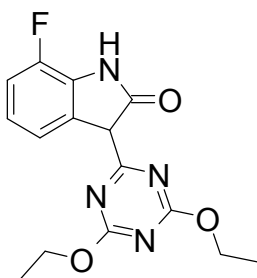
20 Se hacen reaccionar 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (3,05 g) y 2-cloro-4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazina (6,59 g) análogamente al Ejemplo 1 Variante A. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 85 % de área (4,73 g, un 73 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 275 (72%).

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.02 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.91-6.98 (m, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

Ejemplo 9

Preparación de 3-(4,6-dietoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona



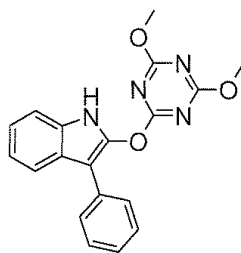
Se dispone 7-fluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,0 g) en 10 ml de N,N-dimetilacetamida. Se añade una solución de carbonato de potasio (1,8 g) e hidróxido de potasio (0,3 g) en 10 ml de agua y posteriormente se agita brevemente la mezcla. Posteriormente, se añaden una solución de 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina (3,0 g, aproximadamente un 50 % de pureza) en 10 ml de N,N-dimetilacetamida y 10 ml de agua. Se separa un sólido de la solución de color amarillo claro. Se agita la mezcla a temperatura ambiente y se añade más 2-cloro-4,6-dietoxi-1,3,5-triazina (1 g, aproximadamente un 50 % de pureza) en dos porciones tras 2 o 18 horas. Se agita durante otras 3 horas a 30 °C, se mezcla con 10 ml de tolueno, se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico (un 10 %) y posteriormente se agita durante 30 min. Se aspira el sólido, se lava dos veces alternativamente con agua y heptano y se seca. Esto proporciona el compuesto del título en forma de sólido con una pureza de HPLC de un 99 % de área (1,53 g; un 72 % del valor teórico).

LC-MS: M+H = 319 (86%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ (ppm) = 11.3 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.93-7.00 (m, 1H), 4.50 (q, 4H), 1.37 (t, 6H).

15 Ejemplo 10

Preparación de 2-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi]-3-fenil-1H-indol (realización análoga a Organic Letters (2010) 2306, ejemplos de la Tabla 4 (Procedimiento General página de suplemento S-12):



Se disponen 3-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (0,25 g; 1 equiv.), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (0,20 g; 1 equiv.) y carbonato de cesio (0,37 g, 1 equiv.) y se añaden 20 ml de N,N-dimetilformamida (contenido de agua < 0,1 %). Se agita la mezcla durante 90 min a 23 °C. El análisis de HPLC (detección a 210 nm, datos en porcentaje en área, no se integra la señal de disolvente) revela un 3 % de 3-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona, un 1,5 % de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina, un 68 % de un producto principal y pequeños componentes secundarios. Se añade la mezcla a 100 ml de agua y se ajusta el pH a 4 con ácido clorhídrico diluido. Se filtra el sólido precipitado y se lava con agua. Esto proporciona una mezcla que, de acuerdo con el análisis de HPLC (detección a 210 nm, datos en porcentaje en área) consiste en un 71 % de un producto principal (0,37 g, un 66 % del valor teórico). Se purifican 100 mg de la mezcla por medio de cromatografía en columna (eluyente acetato de etilo y n-heptano 1:1) y se concentran las fracciones del producto combinadas al vacío. Esto proporciona el producto de reacción en forma de sólido incoloro con una pureza de HPLC de un 93 % de área. La elucidación estructural por medio de RMN-2D muestra que no es el producto arilado en la posición-3 (3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-3-fenil-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona), sino el producto O-arilado (2-[(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)oxi]-3-fenil-1H-indol).

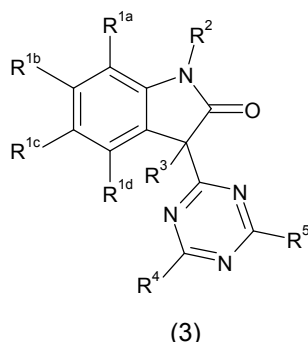
LC-MS: M+H = 349 (96%).

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.95 (s, breit, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.24 (q, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.98 (s, 6H).

35

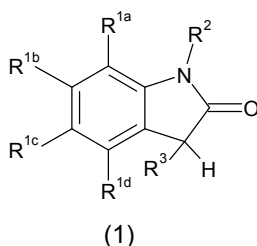
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3)



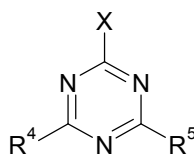
en la que

- 5 R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y de alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
- 10 cicloalquilo-(C₃-C₈), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alcoxi-(C₁-C₄),
- alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
- 15 cicloalcoxi-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄),
- alquiltio-(C₁-C₆), en donde el resto alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), y de
- 20 cicloalquiltio-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), y de fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con de 1 a 2 heteroátomos, en donde los heteroátomos,
- independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en O o N y en donde los restos arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄), y R^2 es
- 25 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), o bencilo, en donde el bencilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄) y de COOR^a, en donde R^a representa un alquilo-(C₁-C₄) y -CONR^bR^{b'} o -CONHR^{b'}, en donde R^b y R^{b'} representan cada uno, independientemente uno de otro, un alquilo-(C₁-C₄), en donde en cada caso dos
- 30 sustituyentes del átomo de N juntos forman dado el caso un anillo sustituido o no sustituido, R^3 representa hidrógeno o metilo, R^4 y R^5 , independientemente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,
- 35 alquilo (C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) en donde se hace reaccionar un oxindol (1)



en el que

R^{1a} a R^{1d} y R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (3), en un disolvente con una triazina (2)



(2)

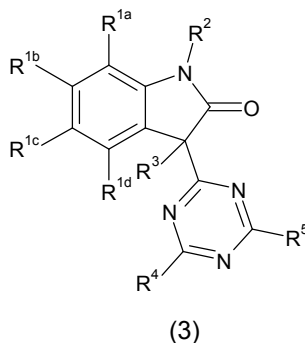
en la que R^4 y R^5 son como se ha definido en la fórmula (3), y X, como grupo saliente, representa Cl, Br, I, alcoxi, alquilsulfonilo, (alquilsulfonil)oxi, haloalquilsulfonilo, fenilsulfonilo o toluen-4-sulfonilo,

- 5 **caracterizado porque** la reacción se realiza en presencia de
- carbonato de potasio o carbonato de sodio,
 - hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de terc-alquilamonio,
 - fosfato de potasio (K_3PO_4), hidrogenofosfatos de potasio (K_2HPO_4) o fosfato de sodio o
 - en una mezcla que comprende al menos dos de las bases anteriormente mencionadas.
- 10 2. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y de
- 15 cicloalquilo-(C_3-C_7), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor y cloro, alquilo-(C_1-C_6), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor y cloro, alquilo-(C_1-C_4) o cicloalquilo-(C_3-C_7) o alcoxi-(C_1-C_4).
3. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado porque** R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi y metoxi.
- 20 4. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (3) de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizado porque** R^{1a} es flúor o cloro.
5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** R^2 representa
- 25 - hidrógeno, o representa en cada caso
- metilo, etilo y bencilo no sustituidos.
6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado porque** R^2 es hidrógeno.
7. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** R^4 y R^5 , independientemente uno de otro, representan
- 30 - alquilo-(C_1-C_4) no sustituido y
- alcoxi-(C_1-C_4) no sustituido.
8. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** X es cloro.
9. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de los reactantes se lleva a cabo en
- 35 - un disolvente polar o
- uno no polar o
 - una mezcla de un disolvente polar o no polar.
10. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción tiene lugar en condiciones anhidras en presencia de las bases mencionadas en la reivindicación 1.
- 40 11. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se añaden de 1,1 a 1,4 equivalentes de la triazina (2) a un equivalente del oxindol (1).
- 45 12. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones

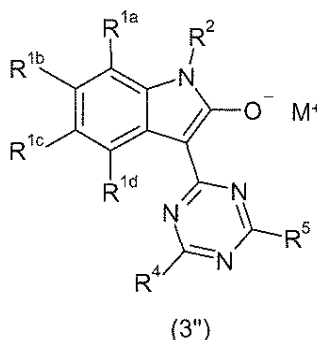
anteriores, **caracterizado porque** la adición de los reactantes tiene lugar en una porción o se dosifica uniformemente durante un período de hasta 24 horas.

13. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la reacción de los reactantes se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de -20° a 150 °C.

14. Compuestos de fórmula (3)



y sus sales (3'')



- 10 en los que
 R^{1a} a R^{1d} , independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y de alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 15 cicloalquilo-(C₃-C₈), en donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alcoxi-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 20 cicloalcoxi-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄),
 alquiltio-(C₁-C₆), en donde el resto alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄),
 25 cicloalquiltio-(C₃-C₇), en donde el resto cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo-(C₁-C₄) o alcoxi-(C₁-C₄), y de fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros con de 1 a 2 heteroátomos, en donde los heteroátomos, independientemente uno de otro, están seleccionados entre el grupo que consiste en O o N y en donde los restos arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄), y R^2 representa
 30 hidrógeno, alquilo-(C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇), o bencilo, en donde el bencilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, nitro, alquilo-(C₁-C₄), alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇) o alquiltio-(C₁-C₄) así como de COOR^a, en donde R^a representa alquilo-(C₁-C₄) y -CONR^bR^{b'} o -CONHR^{b'}, en donde R^b y R^{b'} representan cada uno, independientemente uno de otro, un alquilo-(C₁-C₄), en donde en cada caso dos sustituyentes del átomo de N juntos forman dado el caso un anillo sustituido o no sustituido,
 35 R³ representa

hidrógeno o metilo,

R⁴ y R⁵, independientemente uno de otro, representan en cada caso hidrógeno,

- 5 alquilo (C₁-C₆), en donde el resto alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 5 alcoxi-(C₁-C₆), en donde el resto alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi-(C₁-C₄) o cicloalquilo-(C₃-C₇),
 en donde, en las sales de fórmula (3"),
 10 M representa Li, Na, K, N(R^c)₄, con R^c = H o alquilo C₁-C₆, Cs, Ba, Mg, Ca y Zn, y el número de contraiones M⁺ se orienta por la carga particular, de manera que se forma un compuesto de fórmula general (3") globalmente neutro.

15. Uso de un compuesto de fórmula (3) o de sus sales (3") de acuerdo con la reivindicación 14 para producir agentes fitoprotectores.

16. Uso de un compuesto de fórmula (3) o de sus sales de acuerdo con la reivindicación 14 para producir herbicidas o productos intermedios para producir herbicidas.

- 15 17. Uso de un compuesto de fórmula (3) o de sus sales de acuerdo con la reivindicación 14 para producir N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alquilsulfonamidas.

18. Uso de un compuesto de fórmula (3) o de sus sales de acuerdo con la reivindicación 14 para producir N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alquilsulfonamidas.