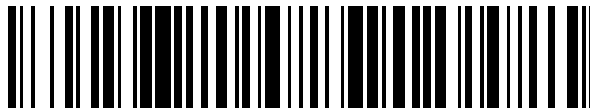


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 061**

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 11802377 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.04.2016 EP 2655360**

54 Título: **Método para la producción de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo**

30 Prioridad:

**21.12.2010 EP 10196205**  
**21.12.2010 US 201061425349 P**  
**25.03.2011 EP 11159875**  
**25.03.2011 US 201161467598 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.09.2016**

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;**  
**SIEGEL, KONRAD y**  
**SCHNATTERER, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 583 061 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

Método para la producción de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo

La presente solicitud se refiere a un procedimiento para la *N*-sulfonilación selectiva de oxindoles, en particular, un procedimiento para la *N*-sulfonilación de 3-triaziniloxindoles, y también a su uso como productos intermedios para la síntesis de productos químicos de primera calidad y principios activos en el campo de la agricultura.

Además, la presente solicitud se refiere a 3-triazinil-oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo y a su uso como productos intermedios para la síntesis de productos químicos de primera calidad en el campo de la agricultura.

Los procedimientos para la *N*-sulfonilación de oxindoles conocidos del estado de la técnica no suelen estar enfocados a la realización de la reacción a una escala técnica, es decir, industrial. Por consiguiente, el uso de los agentes de activación usados para los procedimientos conocidos hasta la fecha, en particular las bases usadas para la desprotonación, no son adecuados para llevar a cabo la reacción a una escala industrial.

Por otra parte, el estado de la técnica no ha divulgado un principio general para la preparación selectiva, en la medida de lo posible, de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo. Es conocido que las reacciones para la sulfonilación de oxindoles se pueden desarrollar de manera no selectiva en función de las condiciones de reacción, en las que (en lugar del oxindol *N*-sulfonilado deseado), se puede formar también un producto *O*-sulfonilado o disulfonilado, es decir, sulfonilado en el oxígeno y en el nitrógeno.

En *Synthetic Commun.* (1992) 22, 2987 u *Org. Biomol. Chem.* (2009) 7, 3413, se pueden encontrar ejemplos para la demostración de la selectividad relativamente baja de la sulfonilación de oxindoles. A este respecto, se supone que la probabilidad de formación de productos *O*-sulfonilados se aumenta, particularmente en el caso de los oxindoles en los que al menos uno de los sustituyentes de la posición 3 es hidrógeno.

Desprotonación

Es de suponer que la desprotonación del oxindol en la posición 1 que precede a la sulfonilación es un prerrequisito importante para la selectividad de la sulfonilación. Además, la sustitución de la estructura central del oxindol, pero especialmente la presencia de una base que sirva como agente de activación, también pueden ser decisivos para el progreso de la sulfonilación.

Es conocido que el hidrógeno de los heteroátomos de los compuestos alifáticos, aromáticos o heteroaromáticos se puede reemplazar por sustituyentes funcionales tales como, por ejemplo, un grupo sulfonilo. Asimismo, es conocido que las amidas *N*-insustituídas y *N*-monosustituídas reaccionan con los reactivos de sulfonilación tales como los cloruros de sulfonilo en presencia de bases, dando *N*-sulfonilamidas.

Aunque las sulfonilaciones de amidas también se pueden llevar a cabo con bases débiles tales como, por ejemplo, piridina o trietilamina, es conocido en general (Blakemore, P. R.: "N-sulfonylation of Amides, Science of Synthesis", 21 (2005), pág. 879), que la reacción, en la mayoría de los casos, se realiza mejor si la desprotonación del sustrato se lleva a cabo con bases fuertes tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, butil-litio o hexametildisilazano de litio, en cuyo caso la desprotonación precede a la adición del reactivo de sulfonilación al anión de amida nucleófilo que se produce debido a la desprotonación.

Oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo

Los compuestos que se pueden preparar de la manera especificada en el párrafo anterior son, por ejemplo, oxindoles opcionalmente sustituidos (1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas) en los que, en la posición 1, el hidrógeno se ha reemplazado por un sustituyente sulfonilo. Estos compuestos se denominan oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

Oxindoles sustituidos con fenilo

Un subgrupo de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo son aquellos oxindoles que portan un sustituyente fenilo en la posición 3. Por ejemplo, en los documentos FR 2714378, US 1997/5594023, US 2004/180878, US 2005/70718, WO 2006/110917, WO 2006/072458, WO 2006/100080, WO 2006/100081, WO 2006/100082, WO 2008/107399, WO 2008/025735, US 2008/318923, US 2009/318406, y en *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998), 8, 175; *Chem. Commun.* (2009) 26, 3955, se pueden encontrar ejemplos de síntesis de tales compuestos, en los que en la posición 1 se ha reemplazado un hidrógeno por un sustituyente sulfonilo.

Una característica común de las reacciones divulgadas en el estado de la técnica previamente mencionado es que se usan bases fuertes tales como el hidruro de sodio o el *terc*-butilato de potasio para la sulfonilación. Sin embargo, estas bases fuertes son sensibles al agua y, por tanto, no se pueden recuperar descompuestas tras un tratamiento acuoso. Además, estas bases fuertes tienen la desventaja de generar la formación de cantidades equimolares de hidrógeno elemental y, por tanto, son caras. Por consiguiente, el uso industrial de estas bases no resulta ventajoso.

Apenas se encuentran ejemplos en la técnica anterior del uso de la base débil trietilamina para la sulfonilación de un

oxindol que está sustituido en la posición 3 con fenilo y también imidazol-1-ilo (*European Journal of Medicinal Chemistry* (1981), 16, 373). Sin embargo, el rendimiento químico de la reacción de sulfonilación según la publicación anteriormente mencionada, solamente es del 12%, no siendo, por tanto, apto para su uso a escala industrial (Ejemplo 1, variante F).

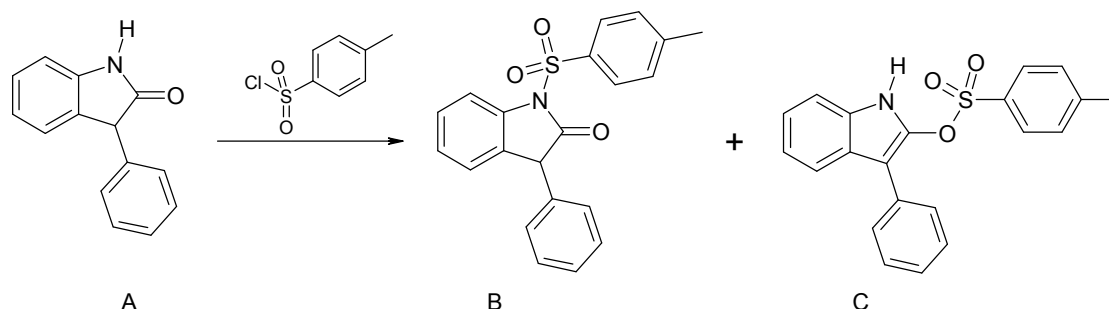
#### 5 Oxindoles sustituidos con hetarilo

Los oxindoles que portan un sustituyente hetarilo en la posición 3 forman un subgrupo adicional de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo. Los ejemplos de reacciones para la obtención de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo con un sustituyente hetarilo de anillo de 6 en la posición 3, en el que el hidrógeno de la posición 1 está reemplazado por un sustituyente sulfonilo, son oxindoles sustituidos en 3 con 3-piridilo (US 2005/70718, WO 2009/083559, WO 2008/80970) u oxindoles sustituidos en 3 con 3,5-pirimidilo (US 2005/70718). Sin embargo, también es una característica común de las reacciones divulgadas en la técnica anterior previamente mencionada el uso, para la sulfonilación, de bases fuertes tales como el hidruro de sodio o el *terc*-butilato de potasio, que a escala industrial tienen las desventajas descritas anteriormente.

#### N-sulfonilación de oxindoles sustituidos con fenilo con carbonato de sodio

15 El Esquema 1 resume un procedimiento conocido (*J. Chem. Soc.* (1957), 4789 - 4798) para la *N*-sulfonilación de un oxindol que porta un anillo de fenilo en la posición 3 como sustituyente. Este procedimiento se caracteriza por que no se lleva a cabo como en las reacciones divulgadas en la técnica anterior previamente mencionada con el uso de bases fuertes tales como hidruro de sodio o *terc*-butilato de potasio, sino con carbonato de sodio como base en agua/acetona. Para la reacción descrita de 3-feniloxindol A con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo como producto B, se obtiene 3-fenil-1-tolueno-*p*-sulfoniloxindol y se especifica un rendimiento del 41%.

Esquema 1 – Reacción de 3-feniloxindol con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo como agente de sulfonilación



A efectos comparativos, se volvió a realizar la reacción en las condiciones descritas en *J. Chem. Soc.* (1957), 4789 – 4798, en la página 4796 para la reacción de 3-feniloxindol, usando cloruro de 4-metilbencenosulfonilo como agente de sulfonilación y carbonato de sodio en agua/acetona como base. Tras el aislamiento del producto, se estableció mediante análisis de RMN que, en esta reacción, el componente principal formado no es el producto *N*-sulfonilado B, según lo postulado, sino el producto *O*-sulfonilado C (Ejemplo 11). Por consiguiente, el procedimiento conocido por *J. Chem. Soc.* (1957), 4789 no es adecuado para la preparación de 3-(fenil)oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

#### 30 3-Triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo

En el estado de la técnica, no se describen los 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo, que forman otro subgrupo de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo sustituidos con hetarilo en la posición 3. Lo mismo ocurre con los procedimientos de preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

Un grupo de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo que es particularmente importante desde el punto de vista económico es el de aquellos compuestos que portan, como sustituyentes del grupo *N*-sulfonilo, grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> completa o parcialmente sustituidos con flúor, en particular, difluorometilo y trifluorometilo, o grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. Estos compuestos son adecuados como principios activos en el campo farmacéutico o agrícola, o como productos intermedios para la producción de productos químicos de primera calidad y principios activos en el campo farmacéutico o agrícola.

40 De nuevo a efectos comparativos, también se aplicaron las condiciones descritas en *J. Chem. Soc.* (1957), 4789 - 4798, en la página 4796, a un 3-(triazinil)oxindol durante la reacción con cloruro de 4-metilbencenosulfonilo. Sin embargo, se detectó, mediante análisis de absorción de radiación UV y análisis de RMN, que tampoco es el producto *N*-sulfonilado el que se forma, sino el producto *O*-sulfonilado (Ejemplo 13). Por consiguiente, el procedimiento descrito tampoco es adecuado para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

#### N-sulfonilación de oxindoles sustituidos con fenilo con hidruro de sodio

El documento US 2009/0318406 divulga un procedimiento para la sulfonilación en la posición 1 de un oxindol que porta, como sustituyentes en la posición 3, un anillo de fenilo sustituido o un anillo de piperazina sustituido. El procedimiento se lleva a cabo con hidruro de sodio como base en tetrahidrofurano como disolvente a 0 °C.

5 De nuevo a efectos comparativos, también se aplicaron las condiciones descritas en el documento US 2009/0318406, página 19, párrafo 243, a la reacción de 3-triaziniloxindol con cloruro de difluorometanosulfonilo. Sin embargo, se estableció que, tras un tiempo de reacción de 12 horas, casi no había tenido lugar conversión del producto deseado (Ejemplo 1, variante D). Por consiguiente, el procedimiento descrito en el documento US 2009/0318406 no es adecuado para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo a una escala técnica, al menos si se usa cloruro de difluorometanosulfonilo como agente de sulfonilación.

10 N-sulfonilación de oxindoles sustituidos con fenilo con *terc*-butilato de potasio

El documento US 2010/69384 divulga un procedimiento para la sulfonilación en la posición 1 de un oxindol que porta, como sustituyentes en la posición 3, un anillo de fenilo sustituido y un grupo metilo. El procedimiento se lleva a cabo con *terc*-butilato de potasio como base en tetrahidrofurano como disolvente a -30 °C.

15 De nuevo a efectos comparativos, también se aplicaron las condiciones descritas en el documento US 2010/69384, página 15, Ejemplo 7A, a la reacción de 3-(triazinil)oxindol con cloruro de difluorometanosulfonilo. Sin embargo, se estableció que, tras un tiempo de reacción de 12 horas, casi no había tenido lugar conversión del producto deseado (Ejemplo 1, variante E). Por consiguiente, el procedimiento descrito en el documento US 2010/69384 tampoco es adecuado para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo a una escala industrial, al menos si se usa cloruro de difluorometanosulfonilo como agente de sulfonilación.

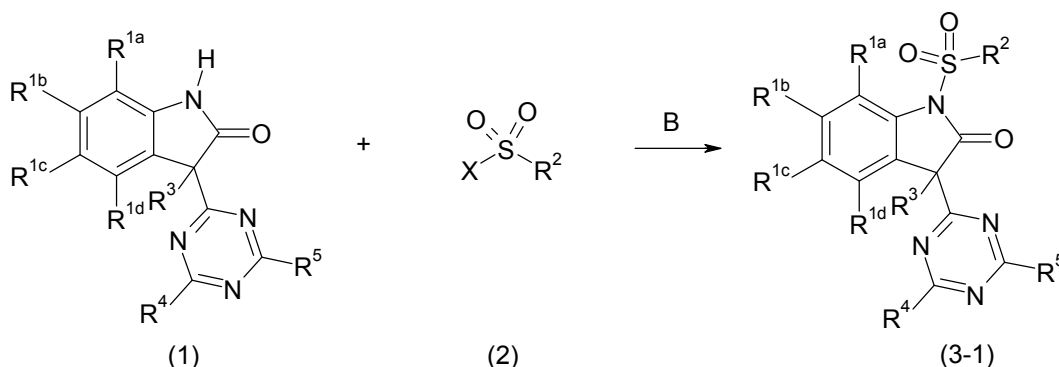
20 El procedimiento para la sulfonilación de un oxindol sustituido en la posición 3 con fenilo y también imidazol-1-ilo divulgado en *European Journal of Medicinal Chemistry* (1981), 16, 373 ya se ha tratado. El procedimiento se caracteriza por el uso de trietilamina como base con diclorometano como disolvente.

25 De nuevo a efectos comparativos, también se aplicaron las condiciones descritas en *Journal of Medicinal Chemistry* (1981), 16, 373, a la reacción de 3-(triazinil)oxindol con cloruro de difluorometanosulfonilo. Sin embargo, se estableció que, tras un tiempo de reacción de 3 horas y habiendo dejado reposar durante 15 horas, casi no tuvo lugar conversión del producto deseado (Ejemplo 1, variante F). Por consiguiente, el procedimiento descrito no es adecuado para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo, al menos si se usa cloruro de difluorometanosulfonilo como agente de sulfonilación.

30 Frente a estos antecedentes, el objetivo de la invención consiste en proporcionar el procedimiento más selectivo posible para la obtención de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo que porten un radical heteroarilo de seis miembros en la posición 3 a una escala técnica.

35 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que se pueden preparar 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo (3-1) con una selectividad de buena a muy buena mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno de la posición 1 de un 3-triaziniloxindol opcionalmente sustituido (1) por un compuesto de sulfonilo (2) que porte un grupo saliente X adecuado, en presencia de imidazol sustituido en la posición 1 o una mezcla de imidazoles sustituidos en la posición 1 con bases de amina terciaria o una mezcla de imidazoles sustituidos en la posición 1 con bases de piridina sustituida (Esquema 2).

Esquema 2 – Síntesis de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo (3-1):

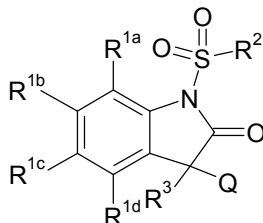


40 (1) = 3-(Triazinil)oxindol  
 (2) = Agente de sulfonilación  
 B = Base de imidazol sustituida en la posición 1 o una mezcla de bases que comprende una base de imidazol sustituida en la posición 1.

Los imidazoles tienen, en su efecto como bases, la ventaja de que son adecuados para su uso a una escala técnica,

porque no se descomponen, especialmente en presencia de agua y, además, no producen cantidades equimolares de hidrógeno.

Por consiguiente, el objetivo se consigue mediante un procedimiento de preparación de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3) que tienen un sustituyente heteroarilo de anillo de 6 (Q) en la posición 3



5

(3)

en la que

$R^{1a}$  a  $R^{1d}$ , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, y también en

10 alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),

cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),

15 alcoxi ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),

cicloalcoxi ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),

20 alquiltio ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquiltio es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),

cicloalquiltio ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y

25 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por O o N, y donde el radical arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por 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

30 alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor, o

cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor,

$R^3$  es

35 hidrógeno o

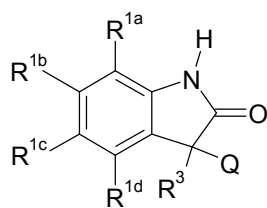
alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),

40 alquiltio ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),

y  
Q es

45 un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteroaromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo ( $C_1-C_4$ ), alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) o cicloalcoxi ( $C_3-C_7$ ) o alquiltio ( $C_1-C_4$ ),

mediante la reacción de un compuesto de oxindol de fórmula (1)

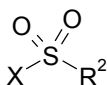


(1) ,

en la que

R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, así como R<sup>3</sup> y Q son como se han definido en la fórmula (3),

en un disolvente con un compuesto de sulfonilo (2)



(2) ,

5

en la que

R<sup>2</sup> es como se ha definido en la fórmula (3) y

X, como grupo saliente, es flúor, cloro, bromo, 1-imidazolilo, 1*H*-benzotriazoliloxi, 1*H*-benzotriazolilo u O-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> se define como R<sup>2</sup>, y R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> son idénticos o diferentes, o N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>8</sup> es carbonilo y R<sup>9</sup> es fenilo sustituido o no sustituido, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos entre sí o no están unidos,

10

donde la reacción se lleva a cabo 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

Los heteroarilos que pertenecen a la fórmula (1) según la definición de Q comprenden en particular 1,3,5-triazin-2-ilo.

Los 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo y los 3-triaziniloxindoles usados en el procedimiento de acuerdo con la invención se caracterizan además de por el radical de triazina, en cada caso, por el radical R<sup>2</sup>, que representa una característica común de los compuestos de la presente invención.

20

Las bases usadas no se descomponen en presencia de agua y no liberan hidrógeno (H<sub>2</sub>) durante la reacción, como ocurre, por ejemplo, con el hidruro de sodio.

#### Conversión

Además, sorprende el hecho de que, específicamente, las bases de imidazol sustituidas en la posición 1 mejoran considerablemente la selectividad de la *N*-sulfonilación en comparación con la *O*-sulfonilación de los oxindoles que portan un radical heteroarilo de seis miembros en la posición 3. Esto ocurre particularmente con la obtención de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

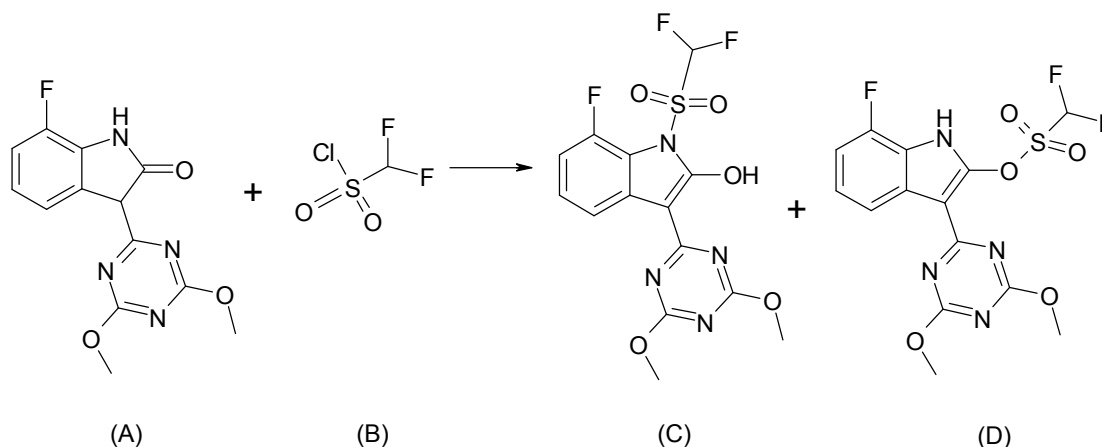
25

Se ha demostrado que una ventaja particular del uso de bases de imidazol en relación con el presente procedimiento es que las bases son capaces de catalizar la conversión completa o parcial de un oxindol sustituido con hetarilo *O*-sulfonilado (D) formado durante la reacción como componente principal o componente secundario, o de otro producto intermedio, dando el correspondiente oxindol *N*-sulfonilado deseado (C).

30

En el Esquema 3, y en las Tablas 1 y 2, se ilustra la conversión de un 3-triaziniloxindol, que también se demuestra a modo de ejemplo en el Ejemplo 1, variante B.

Esquema 3 – Conversión durante la sulfonilación de un 3-triaziniloxindol:



5 La conversión de un 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D) formado para dar el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado tiene lugar o bien - directamente, es decir, el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado se forma directamente (Ejemplo 1, variante B) o bien

- indirectamente, es decir, tras volverse a formar el material de partida (A), se forma el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado.

10 Para demostrar la conversión de un 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D) para dar el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado, primero se aísla una mezcla que consta de 62% de 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D) y 30% de 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C). (Las fracciones de los compuestos A, C, D de la mezcla global se determinan mediante HPLC).

Se hace reaccionar la mitad de la mezcla aislada en ausencia del reactivo de sulfonilación de cloruro difluorometanosulfonilo (B) con la base de imidazol 1-metil-1*H*-imidazol (véase la Tabla 1).

15 A efectos comparativos, se agita la segunda mitad de la mezcla aislada que comprende un 62% de 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D) y que comprende un 30% de 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) sin 1-metil-1*H*-imidazol y en ausencia del reactivo de sulfonilación de cloruro de difluorometanosulfonilo (B) a 0 °C (véase la Tabla 2).

Tabla 1 (tras la adición de 1-metil-1*H*-imidazol)

HPLC tras	A	C	D	T°
0 min	1%	30%	62%	0 °C
1 h	5%	27%	58%	0 °C
3 h	9%	31%	52%	0 °C
7 h	18%	37%	38%	0 °C
Una noche	22%	58%	12%	t.a.

20 Los resultados resumidos en la Tabla 1 demuestran que, en presencia de 1-metil-1*H*-imidazol, tiene lugar una conversión de 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D), dando el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado.

El contenido en 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C) deseado aumenta, partiendo del 30% al 58%, es decir, la conversión catalizada por imidazol conduce casi al doble del 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C).

Tabla 2 (sin la adición de 1-metil-1*H*-imidazol)

HPLC tras	A	C	D	T°
0 min	1%	30%	62%	0 °C
1 h	1%	27%	65%	0 °C
3 h	2%	31%	61%	0 °C
7 h	1%	27%	65%	0 °C
una noche	2%	30%	62%	t.a.

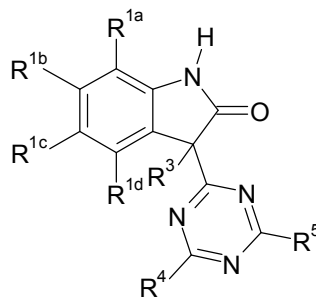
25 Los resultados resumidos en la Tabla 2 demuestran que, sin la adición de 1-metil-1*H*-imidazol, no tiene lugar la conversión deseada de 3-triaziniloxindol *O*-sulfonilado (D) para dar el 3-triaziniloxindol *N*-sulfonilado (C).

En cuanto a los compuestos de acuerdo con la invención, en el resumen, se explican otros nombres usados anteriormente y a continuación. Estos son familiares para los expertos en la materia y tienen, en particular, los

significados explicados a continuación:

Cualquier referencia hecha en la presente solicitud a “3-triaziniloxindol” pretende significar uno de los compuestos englobados por la fórmula (1-1).

Los 3-triaziniloxindoles (1-1) usados preferentemente como materiales de partida

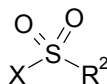


(1-1)

5

en los que los radicales  $R^{1a}$  a  $R^{1d}$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por el experto en la materia.

Cualquier referencia hecha en la presente memoria a un “compuesto de sulfonilo” pretende significar uno de los compuestos englobados por la fórmula general (2)



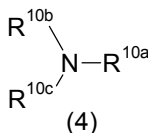
(2)

10

En los compuestos de fórmula (2),  $R^2$  y X son como se han definido anteriormente. Los compuestos de sulfonilo (2) usados como materiales de partida son conocidos o se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la materia.

15

Cualquier referencia hecha en la presente memoria a una “base de amina terciaria” pretende significar uno de los compuestos englobados por la fórmula (4)



(4)

donde:

20

$R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  y  $R^{10c}$ , independientemente entre sí, son alquilo ( $C_1-C_6$ ) ramificado o no ramificado, y al menos uno de los sustituyentes  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  y  $R^{10c}$  situado en una posición no terminal contiene un heteroátomo más tal como oxígeno o azufre o el grupo  $NR^{10d}$ , donde  $R^{10d}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ) o

$R^{10b}$  y  $R^{10c}$  están unidos entre sí a un anillo de tres a diez miembros, y el anillo puede contener al menos un heteroátomo más tal como oxígeno o azufre o el grupo  $NR^{10d}$ , donde  $R^{10d}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), o

25

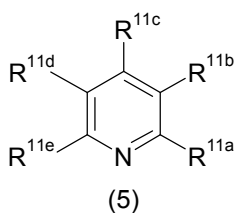
$R^{10a}$ ,  $R^{10b}$  y  $R^{10c}$  forman juntos un biciclo, donde el átomo de nitrógeno presente en la fórmula (4) forma un átomo cabeza de puente, y el otro átomo cabeza de puente puede ser carbono o nitrógeno, y en el caso de que el otro átomo cabeza de puente sea carbono, uno o ambos anillos también contienen al menos un heteroátomo más tal como oxígeno o azufre o el grupo  $NR^{10d}$ , donde  $R^{10d}$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), pudiendo los átomos del anillo estar también unidos a través de un doble enlace.

Si un compuesto de fórmula general (4) contiene más de un heteroátomo, entonces los heteroátomos no pueden ser contiguos entre sí.

30

Cualquier referencia hecha en la presente memoria a una “base de piridina sustituida” pretende significar uno de los compuestos englobados por la fórmula general (5)





donde:

$R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$  y  $R^{11e}$ , independientemente entre sí, son hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo, y al menos uno de los sustituyentes  $R^{11a}$ ,  $R^{11b}$ ,  $R^{11c}$ ,  $R^{11d}$  y  $R^{11e}$  no es hidrógeno.

- 5 La designación “halógeno” significa, por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo. Si la designación se usa como radical, entonces “halógeno” significa, por ejemplo, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “alquilo” significa un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o de cadena abierta ramificada.

- 10 La expresión “alquilo ( $C_1-C_4$ )” es una abreviatura de alquilo que tiene de uno a 4 átomos de carbono correspondientes al intervalo dado de átomos de carbono, es decir, engloba los radicales metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metilpropilo o *terc*-butilo. Los radicales alquilo generales con un mayor intervalo de átomos de carbono indicado, por ejemplo, “alquilo ( $C_1-C_6$ )”, también comprenden correspondientemente radicales alquilo de cadena lineal o ramificados que tienen un mayor número de átomos de carbono, es decir, de acuerdo con el ejemplo, también los radicales alquilo que tienen 5 y 6 átomos de carbono.

- 15 Cicloalquilo significa un sistema de anillo saturado carbocíclico que tiene preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En el caso de cicloalquilo opcionalmente sustituido, se engloban los sistemas cíclicos con sustituyentes, en cuyo caso también se engloban los sustituyentes con un doble enlace en el radical cicloalquilo, por ejemplo, un grupo alquilideno tal como metilideno. En el caso de cicloalquilo opcionalmente sustituido, también se engloban los sistemas alifáticos policíclicos, por ejemplo, biciclo[1.1.0]butan-1-ilo, biciclo[1.1.0]butan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-1-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-2-ilo, biciclo[2.1.0]pentan-5-ilo, biciclo[2.2.1]hept-2-ilo (norbornilo), adamantan-1-ilo y adamantan-2-ilo.

- 20 En el caso de cicloalquilo sustituido, también se engloban los 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.

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

- 25 También se engloban en la expresión “arilo opcionalmente sustituido” los sistemas policíclicos tales como tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifeniilo, en los que el sitio de unión está en el sistema aromático.

Desde un punto de vista sistemático, arilo también está normalmente englobado en la expresión “fenilo opcionalmente sustituido”.

- 30 Alcoxi significa un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno, alqueniloxi significa un radical alqueno unido a través de un átomo de oxígeno, alquiniloxi significa un radical alquino unido a través de un átomo de oxígeno, cicloalquiloxi significa un radical cicloalquilo unido a través de un átomo de oxígeno y cicloalqueniloxi significa un radical cicloalqueno unido a través de un átomo de oxígeno.

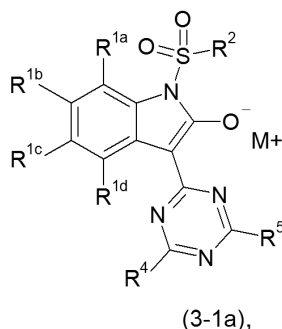
- 35 Alquiltilio significa un radical alquilo unido a través de un átomo de azufre; alqueniltio significa un radical alqueno unido a través de un átomo de azufre; alquiniltio significa un radical alquino unido a través de un átomo de azufre; cicloalquiltilio significa un radical cicloalquilo unido a través de un átomo de azufre y cicloalqueniltio significa un radical cicloalqueno unido a través de un átomo de azufre.

- 40 Haloalquilo, haloalqueno y haloalquino significan alquilo, alqueno o alquino, respectivamente, parcial o completamente sustituidos con átomos de halógeno idénticos o diferentes, por ejemplo, monohaloalquilo tal como  $CH_2CH_2Cl$ ,  $CH_2CH_2F$ ,  $CHClCH_3$ ,  $CHFCH_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $CH_2F$ ; perhaloalquilo tal como  $CCl_3$  o  $CF_3$  o  $CF_2CF_3$ ; polihaloalquilo tal como  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CHFCl$ ,  $CHCl_2$ ,  $CF_2CF_2H$ ,  $CH_2CF_3$ ; haloalcoxi es, por ejemplo,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $OCH_2F$ ,  $OCF_2CF_3$ ,  $OCH_2CF_3$  y  $OCH_2CH_2Cl$ ; aplicándose lo mismo a haloalqueno y otros radicales sustituidos por halógeno.

- 45 A menos que se defina lo contrario, la definición “está sustituido con uno o más radicales” significa, independientemente entre sí, uno o más radicales idénticos o diferentes, donde dos o más radicales de un ciclo como cuerpos básicos pueden formar uno o más anillos.

Radicales sustituidos tales como radical alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, fenilo, bencilo, heterociclilo y heteroarilo sustituido, significan, por ejemplo, un radical sustituido derivado del cuerpo básico sin sustituir, donde los





en la que

$R^{1a}$  a  $R^{1d}$ , así como  $R^2$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente y

5  $M$  es Li, Na, K, Cs, Ba, Mg, Ca, Zn o  $N(R^c)_4$ , donde  $R^c = H$  o alquilo  $C_1-C_6$  y el número de contraiones  $M^+$  está determinado por la carga particular, de modo que el compuesto de fórmula (3-1a) sea globalmente neutro.

En una realización más preferida, se usa cloruro de difluorometanosulfonilo como agente de sulfonilación, es decir,  $R^2$  es difluorometilo.

Las bases de imidazol usadas de acuerdo con la invención son preferentemente

- 10
- 1-alquil ( $C_1-C_6$ )-1*H*-imidazol,
  - 1-cicloalquil ( $C_1-C_7$ )-1*H*-imidazol,
  - 1-bencil-1*H*-imidazol,
  - 1-aril-1*H*-imidazol
  - 1-hetaril-1*H*-imidazol, o
  - una mezcla que comprende al menos dos de las bases de imidazol especificadas sustituidas en la posición 1.

15 Las bases de imidazol son particularmente preferentemente 1-metil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol o 1-bencil-1*H*-imidazol, que se pueden usar individualmente o en una mezcla, siendo particularmente preferido el uso de 1-metil-1*H*-imidazol.

20 En comparación con otras bases tales como, por ejemplo, las bases de hidruro de sodio o *terc*-butilato de potasio descritas en el estado de la técnica, estas bases tienen la ventaja de que no producen cantidades equimolares de hidrógeno ni se descomponen al entrar en contacto con el agua, siendo por tanto adecuadas para su uso a escala técnica (industrial).

25 Las bases de amina terciaria o las bases de piridina sustituida en sí mismas no conducen a una *N*-sulfonilación del material de partida. Por ejemplo, se observó que durante la sulfonilación con el uso de anhídrido trifluorometanosulfónico con 1-metil-1*H*-imidazol como base, se forma el producto *N*-sulfonilado (Ejemplo 9), mientras que el uso de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) como base conduce preferentemente al producto *O*-sulfonilado (Ejemplo 10). La distinción entre la *N*- y la *O*-sulfonilación puede tener lugar mediante la determinación de la absorción de radiación UV de los productos. Los productos *N*-sulfonilados presentan un máximo de absorción a 360 nm que los productos *O*-sulfonilados no tienen.

30 Si se usa exclusivamente 1-metil-1*H*-imidazol en una cantidad de inferior a un equivalente, en base al 3-triaziniloxindol usado, cabe esperar un menor rendimiento.

35 Sin embargo, ahora se ha encontrado que, sorprendentemente, es incluso posible realizar una *N*-sulfonilación selectiva del material de partida cuando se usa una mezcla constituida por un 1-alquil-1*H*-imidazol y bien una base de amina cíclica terciaria, tal como diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), metilmorfolina, 1-etilmorfolina, *N,N*-dimetilpiperazina o 1,2-bis(dimetilamino)etano o una base de piridina sustituida tal como 5-etil-2-metilpiridina y en la que hay presente menos de un equivalente de 1-metil-1*H*-imidazol, en base al 3-triaziniloxindol usado (Ejemplo 1, variante C).

También pertenece al alcance de la invención que, además de las bases de imidazol sustituidas en la posición 1, se use una mezcla de diferentes tipos de bases, en cuyo caso un tipo de base es una base de imidazol sustituida en la posición 1. Se da preferencia a una mezcla de bases que contiene al menos una

- 40
- base de amina terciaria o
  - una base de piridina sustituida y

además, al menos una de las siguientes bases de imidazol sustituidas en la posición 1:

- 1-alkil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-1*H*-imidazol,
- 1-cicloalkil-1*H*-imidazol,
- 1-bencil-1*H*-imidazol,
- 1-aril-1*H*-imidazol, o
- 5 - 1-hetaril-1*H*-imidazol.

Las bases de amina terciaria usadas son preferentemente diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), 1-metilmorfolina, 1-etilmorfolina, *N,N*-dimetilpiperazina o 1,2-bis(dimetilamino)etano.

Como base de piridina sustituida en mezclas con uno o más 1-alkil-1*H*-imidazoles, se da preferencia al uso de 5-etil-2-metilpiridina o 3-metilpiridina o una mezcla de las dos.

10 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 un disolvente polar o uno no polar.

15 Los disolventes no polares que se pueden usar son:

- aromáticos, en particular, tolueno, xileno o clorobenceno.

Los disolventes orgánicos polares que se pueden usar son:

- haloalcanos, en particular diclorometano o dicloroetano; o
- cetonas, en particular butanona, 2-metilbutanona;
- 20 - nitrilos, en particular acetonitrilo, butironitrilo, isobutilnitrilo;
- éteres, en particular dioxano, 2-metiltetrahidrofurano, *terc*-butilmetiléter, ciclopropilmetiléter, dimetoxietano o tetrahidrofurano; o
- ésteres, en particular, acetato de etilo, acetato de *n*-butilo o acetato de isopropilo.

25 Los disolventes polares especificados se pueden usar o bien solos o bien en mezclas con otros disolventes, preferentemente con otros disolventes orgánicos polares.

Se da una particular preferencia a llevar a cabo el procedimiento con diclorometano, 2-metiltetrahidrofurano o acetato de etilo como disolvente o con una mezcla que contiene al menos uno de los disolventes particularmente preferidos anteriormente mencionados.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de fórmula (3) se basa en el hecho de que se hace reaccionar el 3-triaziniloxindol (1 equivalente) en un disolvente adecuado con el compuesto de sulfonilo y una base de imidazol o una mezcla que comprende una base de imidazol. En este caso, el compuesto de sulfonilo se usa en una cantidad equimolar o en exceso (1,0 a 6 equivalentes, preferentemente 1,2 a 2 equivalentes). La base, bien sola o como una mezcla de dos o más bases, se usa así mismo en una cantidad equimolar o en exceso (1,0 a 7 equivalentes, preferentemente, de 1,4 a 2,5 equivalentes).

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

La temperatura de reacción de la sulfonilación está en el intervalo de -100 °C a 50 °C, preferentemente en el intervalo de -20 °C a +10 °C.

La reacción se puede llevar a cabo opcionalmente bajo presión.

40 Para obtener buenos rendimientos del producto, es ventajoso si en primer lugar se introduce el 3-triaziniloxindol con la base (cantidad total o cantidad parcial) como una carga inicial en un disolvente adecuado y luego se añade el compuesto de sulfonilo y, opcionalmente, otra cantidad más de la misma base o de otra base o de una mezcla de diferentes bases en una o más porciones.

45 Una variante de la adición implica la introducción de 3-triaziniloxindol y compuesto de sulfonilo como carga inicial en un disolvente adecuado y luego la adición de la base o una mezcla de diferentes bases en una o más porciones. Alternativamente, el 3-triaziniloxindol también se puede añadir en una o más porciones a la carga inicial del compuesto de sulfonilo y la base.

Cae dentro del alcance de la invención que el 3-triaziniloxindol se añada en forma de sal a la mezcla de reacción. En este caso, se puede usar opcionalmente menos base.

50 Todos los reactantes se pueden añadir a la mezcla de reacción bien en forma pura o previamente mezclados entre sí o disueltos o suspendidos en un disolvente o una mezcla de disolventes. Durante la reacción, se puede añadir

otro disolvente para facilitar un mejor mezclado de los reactantes.

En función de las condiciones de reacción usadas, el tiempo de agitación posterior tras la adición de todos los reactivos está en el intervalo de hasta 96 horas, preferentemente de 0,05 a 24 horas.

5 Un tiempo de agitación posterior es ventajoso particularmente cuando  $R^3 = H$ , pues particularmente en este caso, durante la reacción de sulfonilación, también se puede formar el producto *O*-sulfonilado al menos parcialmente que, a su vez, como se ha explicado anteriormente, bajo la influencia de una base de imidazol, se convierte en el producto *N*-sulfonilado deseado de Fórmula (3) y/o puede reaccionar posteriormente.

El procesamiento y aislamiento del producto deseado de fórmula (3) puede tener lugar en varios días y depende, por ejemplo, de la elección del disolvente o de si el producto es sólido o líquido.

10 La mezcla de reacción que contiene un producto sólido de fórmula (3) o (3-1) se filtra. El producto sólido obtenido de este modo se puede lavar con disolventes adecuados y/o ácidos acuosos.

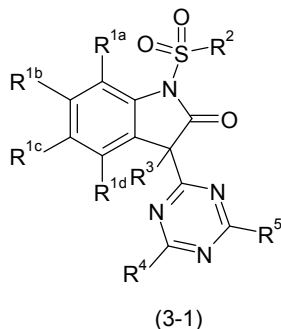
15 Además, se prevé que a la mezcla de reacción que contiene producto de fórmula (3), se añade otro disolvente con un punto de ebullición superior, en el que el producto tenga una solubilidad más baja, siendo el disolvente de punto de ebullición inferior separado completa o parcialmente por destilación. Luego se separa por filtración el producto que está presente en forma de sólido y se puede lavar con disolventes adecuados y/o ácidos acuosos.

Además, cae dentro del alcance de la invención que el producto obtenido tras la filtración y el lavado opcional se extraiga en un disolvente adecuado o una mezcla de varios disolventes por agitación para obtener una pureza superior.

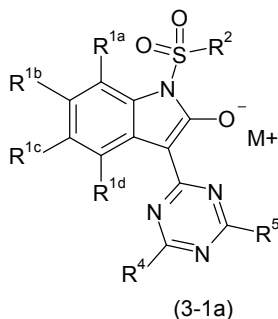
20 Además, está previsto que los productos de fórmula (3) o (3-1) o sus sales (3-1a) contenidos en la mezcla de reacción reaccionen además sin aislamiento, dando productos secundarios.

También son objeto de la invención 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) o sus sales (3-1a), independientemente del tipo de la preparación de estos compuestos.

Así pues, se engloban 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1)



25 y sus sales (3-1a)



en las que, en cada caso,

30  $R^{1a}$  a  $R^{1d}$ , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y también en alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes

- seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- 5 cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),
- 10 cicloalquiltio (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por O o N, y donde el radical arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y
- 15 R<sup>2</sup> es metilo, donde el metilo está completa o parcialmente sustituido con flúor o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo está completa o parcialmente sustituido con flúor,
- 20 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- 25 alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, son en cada caso: hidrógeno,
- 30 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- 35 donde, en las sales de fórmula (3-1a), M es Li, Na, K, Cs, Ba, Mg, Ca, Zn o N(R<sup>c</sup>)<sub>4</sub>, donde R<sup>c</sup> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y donde el número de contraiones M<sup>+</sup> está determinado por la carga concreta, de modo que se forma un compuesto globalmente neutro de fórmula (3-1a).
- Si es aplicable, también se engloban en las fórmulas (3-1) y (3-1a) todos los estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y formas polimórficas.
- 40 Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula (3-1) o las sales de fórmula (3-1a), donde R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por:
- hidrógeno, flúor, cloro y también en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado, o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y
- 45 R<sup>2</sup> es difluorometilo o trifluorometilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, son en cada caso:
- alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado,
- donde, en las sales de fórmula general (3-1a), M es Na y K.
- 50 Se da una preferencia muy particular a los compuestos de fórmula (3-1) o sus sales de fórmula (3-1a), donde R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, metoxi R<sup>2</sup> es difluorometilo, R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, son en cada caso metoxi.
- 55 La mayor preferencia se da a los compuestos de fórmula (3-1) o sus sales de fórmula (3-1a) donde R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno y flúor.

También es objeto de la invención el uso de los compuestos de fórmulas (3) o (3-1) o sus sales (3-1a) preparados de acuerdo con la invención como principios activos en la agricultura y, también el uso de los compuestos especificados

para la producción de principios activos de la agricultura o para la producción de productos intermedios para la producción de productos químicos de primera calidad y principios activos para la agricultura.

Se da una particular preferencia al uso como fungicida o herbicida y/o a la producción de fungicidas y herbicidas y/o al uso de los compuestos especificados como productos intermedios para la producción de fungicidas y herbicidas.

- 5 Se prefiere muy particularmente el uso de los compuestos especificados como herbicida y/o la producción de herbicidas.

10 Los 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmulas (3-1) y (3-1a), y también los otros 3-heteroariloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de Fórmula (3) preparados mediante el procedimiento de acuerdo con la invención son adecuados como productos intermedios para la producción de productos químicos de primera calidad y principios activos para la agricultura.

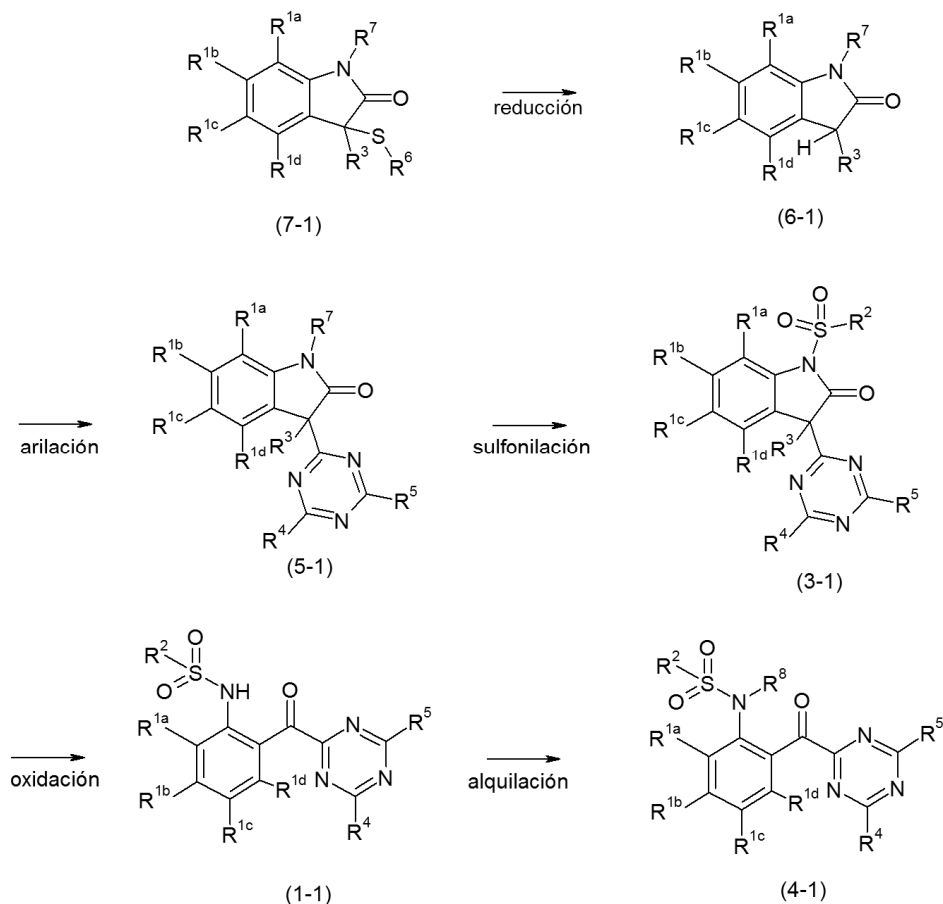
Entre ellos, es posible producir *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de fórmula general (4-1) - véase el siguiente Esquema 4-, cuya actividad herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y actividad fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) se muestran en las dos memorias descriptivas abiertas a inspección pública citadas.

- 15 Los compuestos de fórmula (3) son 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo.

En el siguiente Esquema 4, los 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo están indicados por la fórmula (3-1).

20 El Esquema 4 muestra un nuevo procedimiento de síntesis de múltiples etapas de acuerdo con el cual, partiendo de 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona de fórmula (7-1) en una reacción de cinco etapas en total, se puede preparar una *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamida de fórmula (4-1), cuya actividad herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y actividad fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) ya se conoce desde hace relativamente mucho tiempo.

25 Esquema 4: Procedimiento de múltiples etapas para la preparación de *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1), en particular las que tienen un efecto herbicida, adecuadas para la protección de cultivos.



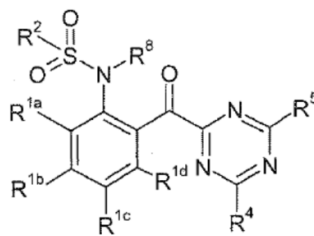
El procedimiento de múltiples etapas de acuerdo con el Esquema 4 para la preparación de *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1) consta de las siguientes etapas parciales:

- 5 - Reducción de 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas (7-1) sustituidas o no sustituidas para dar 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas (6-1) sustituidas o no sustituidas. Este procedimiento es posible a una escala técnica y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud EP 10162381.7.
- Arilación de 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-onas (6-1) sustituidas o no sustituidas para dar oxindoles sustituidos con triazinilo (5-1). Este procedimiento es posible a una escala técnica y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud EP 10196205.8.
- 10 - Sulfonilación de oxindoles sustituidos con triazinilo (5-1) para dar 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo (3-1) de acuerdo con el presente procedimiento de sulfonilación de acuerdo con la invención.
- Apertura de anillo oxidativa de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo (3-1) para dar 2-(triazinilcarbonil)sulfonamidas (1-1). El procedimiento es posible a una escala técnica y se describe en la solicitud de patente DE 102011086382.6.
- 15 - Alquilación de 2-(triazinilcarbonil)sulfonamidas (1-1) para dar *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 A1.

En comparación con los procedimientos anteriormente conocidos para la preparación de *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1) y 2-(triazinilcarbonil)sulfonamidas (1-1), el procedimiento de múltiples etapas mostrado en el Esquema 4 es relevante por el hecho de que se usan compuestos de oxindol como materiales de partida y/o productos intermedios. Esto tiene la ventaja de que el procedimiento se puede llevar a cabo a escala técnica en contraste con los procedimientos anteriormente conocidos, pudiéndose obtener al mismo tiempo rendimientos altos.

A continuación, se describe detalladamente el modo de llevar a cabo el procedimiento resumido en el Esquema 4. La reducción, a la que se hace referencia en el Esquema 4 como la primera etapa de reacción del procedimiento de cinco etapas en total, se ha tratado abajo como una etapa preliminar independiente B). El procedimiento A) descrito detalladamente a continuación solo engloba, por tanto, las etapas de arilación, sulfonilación, oxidación y alquilación.

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



(4-1)

30 en la que

- $R^{1a}$  a  $R^{1d}$ , independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo y también en
- alquilo ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),
  - 35 cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),
  - alcoxi ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_7$ ),
  - 40 cicloalcoxi ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),
  - alquiltio ( $C_1-C_6$ ), donde el radical alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ),
  - cicloalquiltio ( $C_3-C_7$ ), donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo ( $C_1-C_4$ ) o alcoxi ( $C_1-C_4$ ) y
  - 45 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por O o N, y donde el radical arilo o heteroarilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes



seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y R<sup>2</sup> es

5 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor, o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor,

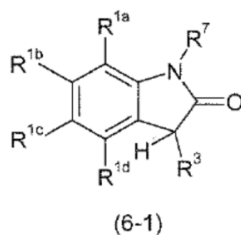
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, son en cada caso:

10 hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
15 y

R<sup>8</sup> es

20 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor, cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alqueno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde cada uno de los radicales especificados no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor, donde

una 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de fórmula (6-1):

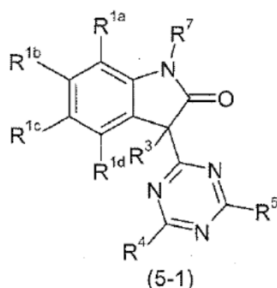


en la que

25 R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup> son como se han definido para la fórmula (4-1), R<sup>3</sup> es hidrógeno y R<sup>7</sup> es hidrógeno, se hace reaccionar en una

primera etapa mediante

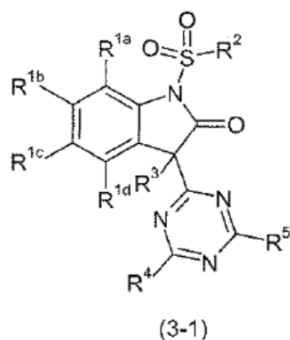
- arilación, dando un oxindol sustituido con triazinilo de fórmula (5-1):



30 en la que

R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se han definido para la fórmula (4-1), y R<sup>3</sup> y R<sup>7</sup> son como se han definido para la fórmula (6-1), y los productos de arilación de fórmula (5-1) se hacen reaccionar en una segunda etapa mediante

- sulfonilación, dando 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1)

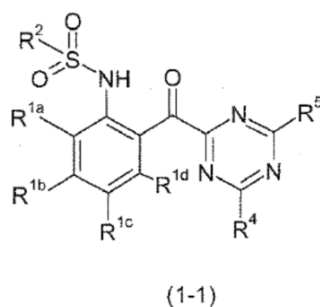


en la que

$R^{1a}$  a  $R^{1d}$ ,  $R^2$  y  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido en la fórmula (4-1) y  $R^3$  es como se ha definido para la fórmula (6-1), y los productos de sulfonilación de fórmula (3-1) se hacen reaccionar en una

5 tercera etapa mediante

- apertura de anillo oxidativa, dando una 2-(triazinilcarbonyl)sulfonamida de fórmula (1-1)

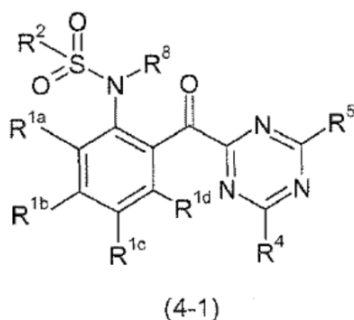


en la que

$R^{1a}$  a  $R^{1d}$ ,  $R^2$ , así como  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido para la fórmula (4-1),

10 y los productos de oxidación de fórmula (1-1) se hacen reaccionar en una cuarta etapa mediante

- alquilación, dando una *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonyl)fenil]alcanosulfonamida de fórmula (4-1)



en la que

$R^{1a}$  a  $R^{1d}$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se han definido anteriormente para la fórmula (4-1),

15 donde el reactivo de alquilación usado es

- $X-R^8$ , donde X es cloro, bromo o yodo y  $R^8$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1), o
- $(R^8)_2SO_4$ , donde  $R^8$  es como se ha definido anteriormente para la fórmula (4-1).

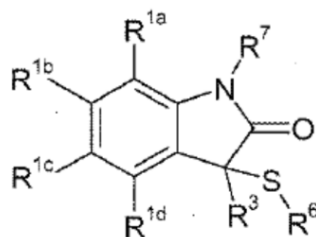
La sulfonilación tiene lugar de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención, es decir, en presencia de

- 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.

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

5

B) Procedimiento para la preparación de *N*-alquil-*N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de fórmula (4-1), donde los compuestos de fórmula (6-1) usados como material de partida se preparan en una etapa del procedimiento anterior en la que, continuando a partir de una 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona de fórmula (7-1),



(7-1)

10

en la que

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

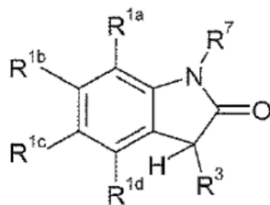
$R^3$  es hidrógeno,

$R^7$  es hidrógeno y

15  $R^6$  es un alquilo ( $C_1$ - $C_{14}$ ) sustituido o no sustituido, cicloalquilo ( $C_3$ - $C_7$ ), bencilo o un  $CH_2$ -C(O)O-alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ),

se convierte mediante

- reducción, dando una 1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6-1)



(6-1)

en la que

20  $R^{1a}$  a  $R^{1d}$ ,  $R^3$  y  $R^7$  son como se han definido para la fórmula (7-1).

Cuando se lleva a cabo la reducción,

a) se disuelve o suspende un compuesto de fórmula (7-1) en un disolvente polar,

b) se añade una sal que contiene azufre a la solución o a la suspensión y

25 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 de entre el grupo constituido por bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tionito de sodio, ditionito de sodio y tiosulfato de sodio.

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

30

Por consiguiente, el Esquema 4 y el modo en el que se llevan a cabo los procedimientos A) y B) demuestran que los oxindoles sustituidos con heteroarilo de Fórmula (3) y los oxindoles sustituidos con triazinilo de fórmula (3-1) o sus sales (3-1a) son adecuados como productos intermedios para la producción de composiciones de protección de

cultivos, en particular, de herbicidas y fungicidas.

El uso de los compuestos de fórmulas (3) o (3-1) o sus sales (3-1a) como productos intermedios para la producción de *N*-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alquilsulfonamidas es el más preferido.

### Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención más detalladamente, pero sin limitar su objeto a estos ejemplos.

En los siguientes ejemplos, los datos cuantitativos están en base al peso, a menos que se defina específicamente lo contrario (en la descripción, la expresión % en peso = porcentaje en peso se ha usado de manera análoga a esto). Para las unidades de medida, los parámetros físicos y similares, se usan las abreviaturas habituales, por ejemplo, h = hora(s); p.f. = punto de fusión; l = litro(s); ml = mililitro(s); g = gramo(s); min = minuto(s); al vacío = "en un vacío" = bajo presión reducida; del teórico = porcentaje de rendimiento de acuerdo con la teoría; t.a. = temperatura ambiente; eq. = equivalentes.

10

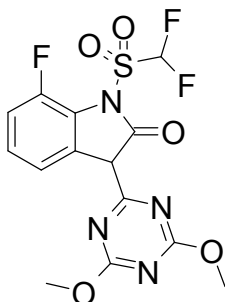
Los patrones de acoplamiento de los espectros de RMN se describen como aparecen.

A menos que se indique lo contrario, las fracciones del análisis de HPLC se dan en porcentajes de superficie relativa.

15 Los porcentajes de los análisis de CL-EM se refieren a la fracción relativa del componente respectivo del cromatograma.

Ejemplo 1:

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



20 Variante A:

Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (95,7 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (53,1 g) como carga inicial en 1.120 ml de acetato de etilo y se enfría hasta 0 °C bajo nitrógeno. Con una agitación vigorosa, se añade cloruro de difluorometanosulfonyl (73,7 g) gota a gota a una temperatura de 0 °C a 5 °C durante 30 minutos, y se agita después la mezcla durante 3,5 horas. Se añade más cloruro de difluorometanosulfonyl (4,9 g) a la mezcla de reacción, que se agita durante 1,5 horas. Se combina la mezcla de reacción con 500 ml de agua y se mezcla vigorosamente. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío y se filtra el residuo. Se lava el producto sólido dos veces en cada caso con 250 ml de agua, se extrae en 400 ml de acetato de etilo/heptano (1:1) mediante agitación, se separa por filtración y se lava con 100 ml de acetato de etilo/heptano (1:1). Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza del 96% frente al patrón (123,1 g, 91% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonylación del producto.

25

30 CL-EM: M+H = 405 (95%).  
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 12,6 (s ancho, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,20 (dt, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,70 (t, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (s, 3H).

Variante B:

35 Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (100 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (44,8 g) como carga inicial en 670 ml de diclorometano y se enfría hasta -10 °C bajo nitrógeno. Con una agitación vigorosa, se añade cloruro de difluorometanosulfonyl (72,6 g) gota a gota a una temperatura de -12 °C a -3 °C durante 35 minutos y se agita después la mezcla durante 4,5 horas a una temperatura de -10 °C a -5 °C. La verificación mediante HPLC tras una hora y 3 horas muestra la presencia del material de partida *O*-sulfonylado producido como producto intermedio que, al final de la reacción, se ha convertido casi completamente en el producto deseado. Se combina la mezcla de reacción con 500 ml de agua y se mezcla vigorosamente. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío y se filtra el residuo. Se lava el producto sólido dos veces en cada caso con 100 ml de ácido clorhídrico al 5% y dos veces en cada caso con 100 ml de agua, y se seca en una cabina de secado al vacío. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza del 93% frente al

40

patrón (136 g, 93% del teórico). Las señales de RMN del producto coinciden con las señales del producto obtenido de acuerdo con la variante A.

Variante C:

5 Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10 g; 33 mmol) como carga inicial en 40 ml de diclorometano y se enfría hasta -20 °C. Se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (0,84 g; 10 mmol) y 4-etilmorfolina (5,5 g, 47 mmol) y se agita brevemente la mezcla de reacción. Con una agitación vigorosa, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (6,2 g) gota a gota a una temperatura de -20 °C a -10 °C y se agita después la mezcla durante 3 horas a una temperatura de -20 °C a -10 °C. Esto se combina con 50 ml de diclorometano y después se agita durante una hora. Se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (0,5 g) y se agita después la mezcla durante una hora. Se calienta la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se transfiere a un matraz de agitación externa y se combina con 100 ml de agua. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío y se filtra el residuo. Se lava el producto sólido en cada caso con 50 ml de ácido clorhídrico al 5%, agua y 2-propanol, y se seca en una cabina de secado al vacío. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 98,8% (13,3 g, 97% del teórico). Las señales de RMN del producto coinciden con las señales del producto obtenido de acuerdo con la variante A.

Variante D (= Ejemplo comparativo 1D):

20 Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,0 g) como carga inicial en 60 ml de tetrahidrofurano y se enfría hasta 0 °C, y se añade hidruro de sodio (0,52 g, 60% en aceite mineral). Se agita la mezcla de reacción durante una hora, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (1,7 g) gota a gota a 0 °C y se agita después la mezcla durante 12 horas a 0 °C. El análisis de HPLC detecta material de partida (72%), el producto deseado (8%) y otros componentes.

Variante E (= Ejemplo comparativo 1E):

25 Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,0 g) como carga inicial en 60 ml de tetrahidrofurano y se enfría hasta una temperatura de -30 °C, y se añade *terc*-butilato de potasio (1,26 g). Luego se calienta la mezcla de reacción hasta 0 °C durante una hora, después se enfría hasta una temperatura de -60 °C, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (1,7 g) gota a gota y se calienta lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agita después durante 12 horas. El análisis de HPLC detecta material de partida (61%), el producto deseado (6%) y otros componentes.

Variante F (= Ejemplo comparativo 1F):

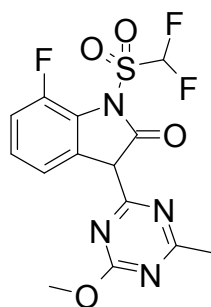
30 Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3,0 g) como carga inicial en 30 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de -15 °C, y se añade trietilamina (1,86 g). Se agita brevemente la mezcla de reacción, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (2,2 g) gota a gota y se agita después la mezcla durante 3 horas a una temperatura de -15 a -10 °C. Se deja reposar la mezcla durante 15 horas a temperatura ambiente. El análisis de HPLC detecta material de partida (53%), el producto deseado (aprox. 3%) y otros componentes.

Variante G:

40 Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (3 g; 10 mmol) como carga inicial en 50 ml de diclorometano. Se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (0,17 g; 2,0 mmol) y 5-etil-2-metilpiridina (2,0 g, 16 mmol), se enfría la mezcla de reacción hasta una temperatura de -10 °C y se agita brevemente. Con una agitación vigorosa, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (2,5 g, 16 mmol) gota a gota a una temperatura de -20 °C a -5 °C y después se agita durante 7 horas a una temperatura de -20 °C a -5 °C. Se calienta la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se transfiere a un matraz de agitación externa y se combina con 30 ml de agua. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío y se filtra el residuo. Se lava el producto sólido en cada caso con 30 ml de ácido clorhídrico al 5%, agua y 2-propanol y se seca en una cabina de secado al vacío. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 94% (3,7 g, 84% del teórico).

Ejemplo 2:

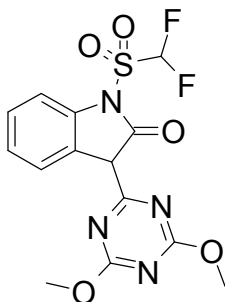
Preparación de 1-[(difluorometil)sulfonilo]-7-fluoro-3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona



- Se introducen 7-fluoro-3-(4-metoxi-6-metil-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,20 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (0,97 g) como carga inicial en 10 ml de diclorometano y se enfría hasta 0 °C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (1,21 g) en 2 porciones y se calienta hasta la temperatura ambiente. Tras 5 horas, se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (0,32 g) y cloruro de difluorometanosulfonilo (0,61 g), y se agita la mezcla durante 16 horas. Tras añadir agua y algo de ácido clorhídrico, se separa el sólido por filtración, se lava con diclorometano y agua, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 91% (1,54 g, 92% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.
- CL-EM: M+H = 389 (71%).  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7,94 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,29 (dt, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,12 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Ejemplo 3:

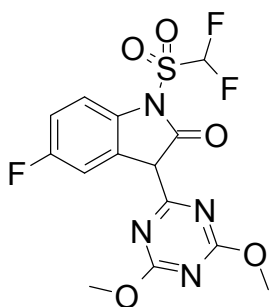
Preparación de 1-[(difluorometil)sulfonil]-3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona



- Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (10 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (5,4 g) como carga inicial en 100 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de -5 °C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (7,03 g) gota a gota a una temperatura de -5 °C a 0 °C durante 20 minutos y se agita la mezcla después a esta temperatura durante 2,5 horas. Se combina la mezcla de reacción con 50 ml de agua y se mezcla bien. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío y se filtra el residuo. Se lava el producto sólido con agua y acetonitrilo, y se seca en una cabina de secado al vacío. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 93% (12,5 g, 92% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.
- CL-EM: M+H = 387 (98%).  
 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 12,55 (s ancho, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,68 (t, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 (s, 3H).

Ejemplo 4:

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



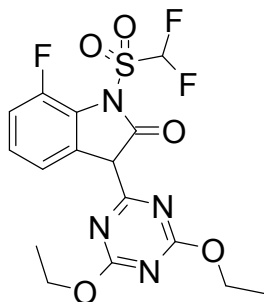
Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (50 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (30,5 g) como carga inicial en 430 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de -10 °C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade una solución de cloruro de difluorometanosulfonilo (41,8 g) en 70 ml de diclorometano gota a gota a una temperatura de -15 °C a -5 °C durante 30 minutos y se agita después la mezcla durante 4 horas a una temperatura de -15 °C a 0°C. Se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (2,7g) y cloruro de difluorometanosulfonilo (4,9 g) a la mezcla de reacción y se agita durante 2 horas a 0 °C. Con enfriamiento con hielo, se añaden 300 ml de agua a la mezcla de reacción, se agita después la mezcla durante 30 minutos, y se separa la mayor parte del disolvente orgánico por destilación al vacío. Se filtra el residuo, se lava el producto sólido dos veces con 150 ml de agua y dos veces con 40 ml de acetonitrilo, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 96% (63,9 g, 95% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 405 (97%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 12,5 (s ancho, 1H), 7,63-7,72 (m, 2H), 6,85 (dt, 1H), 6,67 (t, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,17 (s, 3H).

Ejemplo 5:

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



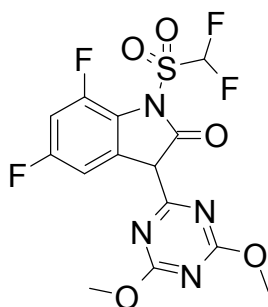
Se introducen 3-(4,6-dietoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,0 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (0,51 g) como carga inicial en 10 ml de diclorometano y se enfría hasta 0°C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (0,46 g) gota a gota y se agita después la mezcla durante 2 horas a una temperatura de 0 °C a 6°C. Tras añadir 1-metil-1*H*-imidazol (0,25 g) y cloruro de difluorometanosulfonilo (0,23 g), se agita la mezcla durante 2 horas a una temperatura de 0 °C a 10°C. Tras añadir 5 ml de agua, se ajusta la mezcla hasta pH 2 usando ácido clorhídrico al 10%, se separa la mayor parte del disolvente orgánico por destilación al vacío y se separa el sólido por filtración, se lava con agua y heptano, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 93% (1,19 g, 83% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 433 (91%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7,86 (dd, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 4,58 (c, 4H), 1,41 (t, 6H).

Ejemplo 6:

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



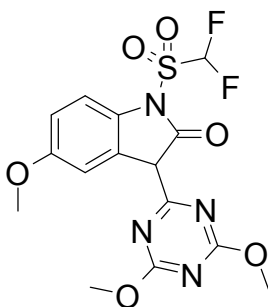
5 Se hacen reaccionar 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5,7-difluoro-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,0 g), 1-metil-1H-imidazol (0,74 g) y cloruro de difluorometanosulfonyl (1,09 g) en 8 ml de diclorometano de manera análoga al Ejemplo 5. Para el procesamiento, se añade agua y se agita, y se separa el sólido por filtración, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 97% (1,08 g, 82% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la N-sulfonylación del producto.

CL-EM: M+H = 423 (96%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,64 (dd, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,00 (dt, 1H), 4,12 (s, 6H).

10 Ejemplo 7:

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



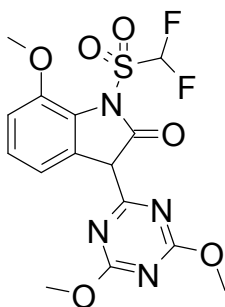
15 Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,0 g) y 1-metil-1H-imidazol (0,51 g) como carga inicial en 8 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  bajo nitrógeno. Con agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonyl (0,66 g) gota a gota en dos porciones y se agita la mezcla durante 2,5 horas a una temperatura de  $-5$  a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Para el procesamiento, se añade agua y se agita la mezcla y se separa el sólido por filtración, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 99% (0,91 g, 70% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la N-sulfonylación del producto.

20 CL-EM: M+H = 417 (100%).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,61 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,11 (s, 6H), 3,77 (s, 3H).

Ejemplo 8:

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



25 Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-metoxi-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (1,0 g) y 1-metil-1H-imidazol (0,47 g) como carga inicial en 8 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  con nitrógeno. Con



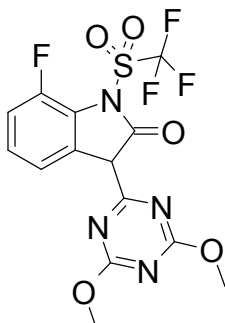
agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (0,62 g) gota a gota en dos porciones y se calienta la mezcla hasta 10 °C en 2,5 horas. Se enfría esto hasta 0 °C, se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (0,24 g) y cloruro de difluorometanosulfonilo (0,35 g), y se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente durante 3 horas, después se agita durante 4 horas y se deja reposar durante 48 horas. Para el procesamiento, se añade agua, y se agita la mezcla y se separa el sólido por filtración, se lava con ácido clorhídrico diluido y agua, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 91% (0,52 g, 39% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 417 (87%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7,68 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,23 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,11 (s, 6H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 9:

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



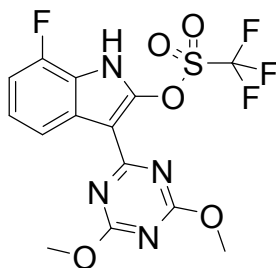
Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,0 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (1,09 g) como carga inicial en 10 ml de diclorometano y se enfría hasta 0 °C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (1,89 g) en 4 porciones a una temperatura interna de 0-10 °C. Se agita la mezcla durante una hora a una temperatura max. de 15 °C. Se vuelve a enfriar la mezcla en un baño de hielo, se añade agua, se usa ácido clorhídrico para ajustar el pH a 2 y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua, se seca y se concentra por evaporación. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 68% (1,38 g, 67% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm) verifica la *N*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 423 (35%)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 7,96 (d, 1H), 7,32 (dt, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,12 (s, 6H).

Ejemplo 10:

Preparación de trifluorometanosulfonato de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1*H*-indol-2-ilo



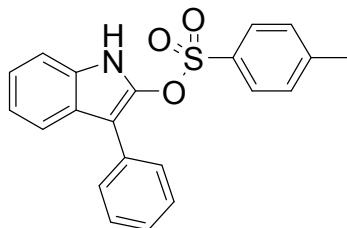
Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,0 g) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,82 g) como carga inicial en 10 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de -10 °C bajo nitrógeno. Con agitación, se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (1,42 g) gota a gota y se calienta la mezcla hasta la temperatura ambiente en 4,5 horas. Se deja reposar la mezcla durante 15 horas. Se añaden 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0,48 g) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,94 g), y se agita la mezcla durante 5 horas y se ajusta a pH 1-2 con ácido clorhídrico diluido. Se separa el sólido por filtración, se lava con diclorometano y agua, y se seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 88% (0,45 g, 28% del teórico). La absorción de radiación UV (sin máximo a 360 nm) verifica la *O*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 423 (52%)

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 11,4 (s ancho, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,31 (dt, 1H), 7,24 (dd, 1H), 4,06 (s, 6H).

Ejemplo 11 (= Ejemplo comparativo 11):

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 3-fenil-1*H*-indol-2-ilo



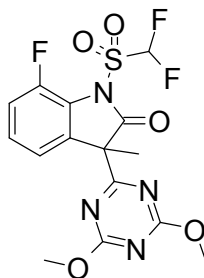
Se introducen 3-feniloxindol (1,15 g), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,06 g) y carbonato de sodio (0,41 g) como carga inicial en 5,5 ml de agua y 11 ml de acetona y se calienta hasta 80 °C con agitación en un baño de aceite precalentado. Tras 20 minutos, se añaden 5 ml de acetona y 1 ml de agua, y se calienta la mezcla durante 30 minutos más. Se filtra la solución caliente y se lava el sólido con 20 ml de agua/acetona (1:1) y metanol, y se seca al vacío. Esto da 0,59 g del producto con una pureza según HPLC del 98% (29% del teórico). Una dilucidación estructural mediante RMN verifica que se trata del producto *O*-sulfonilado. Se pueden aislar otros 0,67 g del producto con una pureza según HPLC del 40% a partir del filtrado (13% del teórico).

CL-EM: M-H = 362 (87%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 10,94 (s, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,40-7,47 (m, 3H), 7,35 (t, 1H), 7,22-7,28 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 12:

Preparación de 1-[(difluorometil)sulfonil]-3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona



Etapa (a): 3-(4,6-Dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Se introduce 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,0 g) como carga inicial en 225 ml de acetonitrilo, se añade hidruro de sodio (0,73 g, 60% en aceite mineral) y se agita la mezcla después hasta que se forma una suspensión espesa. Tras añadir yodometano (7,0 g), se calienta la mezcla hasta 60 °C y se agita durante 11 horas a 60 °C. Se separa por destilación la mayor parte del disolvente orgánico al vacío. Se añade 2-propanol al residuo parcialmente cristalino y se separa el producto por filtración. Esto da el producto intermedio en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 93% (3,46 g, 64% del teórico). La estructura se puede confirmar mediante espectroscopia de RMN.

CL-EM: M+H = 305 (89%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8,91 (s, 1H), 6,95-7,03 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 4,02 (s, 6H), 1,90 (s, 3H).

Etapa (b): 1-[(Difluorometil)sulfonil]-3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona

Variante A:

Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (0,50 g) y 1-metil-1*H*-imidazol (0,37 g) como carga inicial en 5 ml de diclorometano y se enfría hasta una temperatura de -20 °C. Con agitación, se añade cloruro de difluorometanosulfonilo (0,58 g) gota a gota y se calienta lentamente la mezcla hasta la temperatura ambiente. Se agita la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. El análisis de HPLC detecta material de partida (67%), el producto deseado (25%) y otros componentes. Se añade la mezcla a 10 ml de agua, se separan las fases y se concentra la fase orgánica por evaporación al vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía y se separa el producto del material de partida que no ha reaccionado. Esto da el compuesto del título con una pureza según HPLC del 86% (0,16 g, 22% del teórico). Mediante RMN bidimensional, es posible confirmar la estructura como compuesto *N*-sulfonilado.

CL-EM: M+H = 419 (85%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 7,10-7,25 (m, 3H), 6,67 (t, 1H), 4,02 (s, 6H), 1,94 (s, 3H).

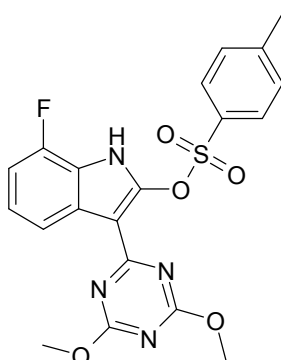
Variante B:

Se suspende 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-3-metil-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (5,0 g) en 40 ml de diclorometano. Se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (6,47 g) y 1,4-dimetilpiperazina (1,78 g) y se agita la solución bajo nitrógeno durante 30 minutos a 45 °C. Se enfría la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añade una solución de cloruro de difluorometanosulfonilo (11,9 g) en 20 ml de diclorometano gota a gota durante 30 minutos, tiempo durante el que la temperatura se mantiene a 0 °C. Se agita después la mezcla durante una hora a 0 °C. Tras añadir 200 ml de diclorometano, se lava la fase orgánica con 200 ml de ácido clorhídrico (2%) y con agua. Se añaden 100 ml de acetonitrilo y unas cuantas gotas de *N,N*-dimetilformamida a la fase orgánica y se lleva a cabo el lavado varias veces alternativamente con porciones de 200 ml de una solución acuosa de hidróxido de potasio (3%) y con agua. Se separa la mayor parte del disolvente por destilación al vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de tolueno y se lava tres veces con agua. Se separa el disolvente por destilación al vacío. Esto da el compuesto del título con una pureza según HPLC del 93% (4,06 g, 58% del teórico).

Las señales de RMN del producto coinciden con las señales del producto obtenido de acuerdo con la variante A.

Ejemplo 13 (= Ejemplo comparativo 13):

Preparación de 4-metilbenceno-sulfonato de 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1*H*-indol-2-ilo



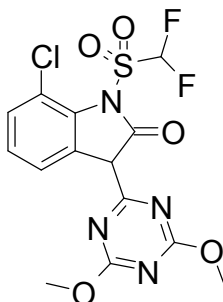
Se introducen 3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-7-fluoro-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (1,15 g), cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,06 g) y carbonato de sodio (0,41 g) como carga inicial en 5,5 ml de agua y 11 ml de acetona y, con agitación, se calienta hasta 80 °C en un baño de aceite precalentado. Tras 45 minutos, se filtra la solución caliente y se lava el sólido con 20 ml de agua/acetona (1:1) y metanol, y se seca al vacío. Esto da 0,76 g del producto con una pureza según HPLC del 97% (42% del teórico). La dilucidación estructural mediante RMN verifica que se trata del producto *O*-sulfonilado. Se pueden aislar otros 0,41 g del producto con una pureza según HPLC del 89% del filtrado (21% del teórico).

CL-EM: M-H = 443 (95%).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ (ppm) = 13,33 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,10-7,22 (m, 2H), 3,97 (s, 6H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 14:

Preparación de 7-cloro-1-[(difluorometil)sulfonil]-3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona



Se introduce 7-cloro-3-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-1,3-dihidro-2*H*-indol-2-ona (6,0 g) como carga inicial en 150 ml de diclorometano. Se añaden 1-metil-1*H*-imidazol (6,3 g) y 1,4-dimetilpiperazina (4,4 g) y se agita la mezcla de reacción durante una hora a temperatura ambiente. Se enfría la mezcla hasta una temperatura de -60 °C bajo nitrógeno, y se añade lentamente cloruro de difluorometanosulfonilo (14,4 g) gota a gota con agitación, tiempo durante el cual la temperatura se mantiene por debajo de -50 °C. Se calienta la mezcla hasta -15 °C y se mantiene durante dos días a esta temperatura con una agitación ocasional. Para el procesamiento, se añaden 50 ml de agua y se separa la mayor parte del disolvente orgánico por destilación al vacío. Se filtra el residuo, se lava con agua, se extrae en 100 ml de 2-propanol, se agita después durante una hora, se filtra, se lava con 2-propanol y metanol, y se

## ES 2 583 061 T3

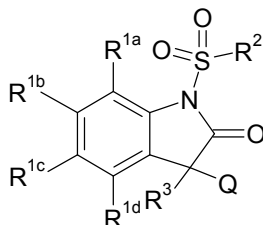
seca. Esto da el compuesto del título en forma de un sólido con una pureza según HPLC del 99% (5,2 g, 65% del teórico). La absorción de radiación UV (máximo a 360 nm), así como los espectros de RMN bidimensional verifican la *N*-sulfonilación del producto.

CL-EM: M+H = 421 (100%).

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 12,53 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 6,96 (t, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,16 (s, 3H).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3) que tienen un sustituyente heteroarilo de anillo de 6 (Q) en la posición 3



(3)

5 en la que

R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo así como

10 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 15 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

20 alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

cicloalquiltio (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan, independientemente entre sí, de entre el grupo constituido por O o N, y donde los radicales arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y

R<sup>2</sup> representa

30 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está completa o parcialmente sustituido con flúor,

R<sup>3</sup> representa

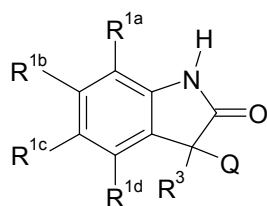
35 hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y

40 Q representa

un anillo heteroaromático de seis miembros que tiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, donde el anillo heteroaromático no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),

45 mediante la reacción de un compuesto de oxindol de fórmula (1)

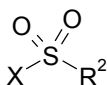


(1) ,

en la que

R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, así como R<sup>3</sup> y Q son como se han definido en la fórmula (3),

en un disolvente con un compuesto de sulfonilo (2)



(2) ,

5

en la que

R<sup>2</sup> es como se ha definido en la fórmula (3) y

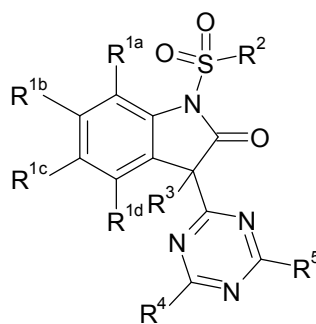
X, como grupo saliente, representa

10 flúor, cloro, bromo, 1-imidazolilo, 1*H*-benzotriazoliloxi, 1*H*-benzotriazolilo o O-SO<sub>2</sub>-R<sup>7</sup>, donde R<sup>7</sup> se define como R<sup>2</sup>, y R<sup>2</sup> y R<sup>7</sup> son idénticos o diferentes, o N(R<sup>8</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>8</sup> representa carbonilo y R<sup>9</sup> representa fenilo no sustituido o sustituido, y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> están unidos entre sí o no están unidos,

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de:

- 15
- 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.

2. Procedimiento para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) de acuerdo con la reivindicación 1



(3-1) ,

en la que

20 R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido en la reivindicación 1, y R<sup>2</sup> representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical alquilo o el radical cicloalquilo están completa o parcialmente sustituidos con flúor, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, representan en cada caso

25 hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o

cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),

donde se excluyen los compuestos de fórmula (3-1), en la que

- R<sup>1a</sup> representa flúor y
- R<sup>2</sup> representa 2,2,-difluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo.

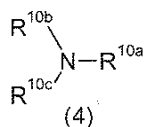
- 5 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> representa hidrógeno.
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>2</sup> es difluorometano.
5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las bases de imidazol sustituidas en la posición 1 son

- 10
- 1-alkil (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-1*H*-imidazol,
  - 1-cicloalquil (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-1*H*-imidazol,
  - 1-bencil-1*H*-imidazol,
  - 1-aril-1*H*-imidazol,
  - 1-hetaril-1*H*-imidazol o
  - una mezcla que contiene al menos dos de las bases de imidazol sustituidas en la posición 1 especificadas.

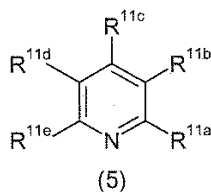
- 15 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que las bases de imidazol sustituidas en la posición 1, que se usan individualmente o en una mezcla, son 1-metil-1*H*-imidazol, 1-butil-1*H*-imidazol o 1-bencil-1*H*-imidazol.

7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la mezcla de bases contiene al menos una base de imidazol sustituida en la posición 1 y contiene además al menos una

- base de amina terciaria de fórmula (4) o



- 20
- una base de piridina sustituida de fórmula (5) o



- una mezcla de una base de amina terciaria de fórmula (4) y una base de piridina sustituida de fórmula (5).

- 25 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las bases de amina terciaria se seleccionan del grupo que comprende

- 30
- diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO),
  - 1-metilmorfolina,
  - 1-etilmorfolina,
  - *N,N*-dimetilpiperazina y
  - 1,2-bis(dimetilamino)etano.

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que como base de piridina se usan 5-etil-2-metilpiridina o 3-metilpiridina.

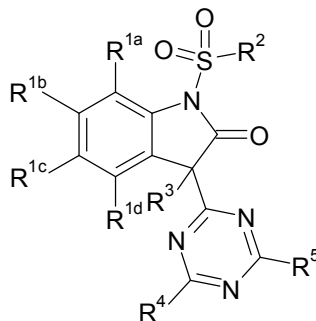
10. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la reacción tiene lugar en los disolventes:

- 35
- diclorometano,
  - 2-metiltetrahidrofurano o
  - acetato de etilo o
  - en una mezcla de los disolventes indicados.

- 40 11. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la adición de los reactantes tiene lugar en una porción, o en varias porciones durante un período de 0,05 a 6 horas.

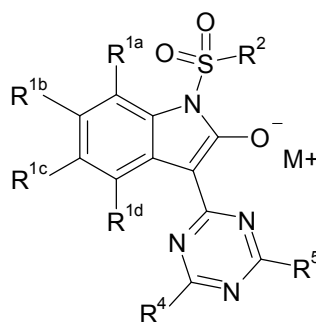
12. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la temperatura de la reacción de sulfonilación está en el intervalo de -20 °C a +10 °C.

13. 3-Triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1):



(3-1)

5 o una de sus sales (3-1a):



(3-1a)

en donde, en cada caso,

R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por:

- 10 hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo así como  
alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
15 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
cicloalcoxi (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalcoxi no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
20 alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
cicloalquiltio (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  
25 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por O o N, y donde los radicales arilo o heteroarilo no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) o alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  
30 R<sup>2</sup> representa  
metilo, donde el metilo está completa o parcialmente sustituido con flúor, o  
cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), donde el radical cicloalquilo está completa o parcialmente sustituido con flúor,  
R<sup>3</sup> representa  
hidrógeno, o  
35 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo



- (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquiltio no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>),  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, representan en cada caso
- 5 hidrógeno,  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por flúor, cloro, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>),
- 10 donde, en las sales de fórmula general (3-1a), M representa Li, Na, K, Cs, Ba, Mg, Ca, Zn o N(R<sup>c</sup>)<sub>4</sub>, donde R<sup>c</sup> = H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y donde el número de contraiones M<sup>+</sup> está determinado por la carga respectiva, de modo que se forma un compuesto globalmente neutro de fórmula general (3-1a).
14. 3-Triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) o sales de fórmula (3-1a) de acuerdo con la reivindicación 13, en los que R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por
- 15 hidrógeno, flúor, cloro así como  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado,  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado y
- R<sup>2</sup> representa difluorometilo o trifluorometilo,  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno,  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, representan en cada caso:
- 20 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde el radical alquilo es ramificado o no ramificado,  
 alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), donde el radical alcoxi es ramificado o no ramificado,
- donde, en las sales de fórmula general (3-1a), M representa Na y K.
- 25 15. 3-Triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) o sales de fórmula (3-1a) de acuerdo con la reivindicación 14, en los que
- R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, metoxi y  
 R<sup>2</sup> representa difluorometilo,  
 R<sup>3</sup> representa hidrógeno y  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, independientemente entre sí, representan en cada caso metoxi.
- 30 16. 3-Triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) o sales de fórmula (3-1a) de acuerdo con la reivindicación 15, en los que R<sup>1a</sup> a R<sup>1d</sup>, independientemente entre sí, se seleccionan del grupo constituido por hidrógeno y flúor.
17. Uso de
- 35 - 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,
- para la preparación de oxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 y para la preparación de 3-triaziniloxindoles sustituidos en el N con sulfonilo de fórmula (3-1) y sus sales de fórmula (3-1a) de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 16.
- 40 18. Uso de compuestos de fórmula (3) preparados de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12 y de compuestos de fórmula (3-1) de acuerdo con una de las reivindicaciones 13 a 16, así como sus sales (3-1a), como productos intermedios para la producción de productos químicos de primera calidad y principios activos para la agricultura.