

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 608**

51 Int. Cl.:

C07C 319/20 (2006.01)

C07C 323/58 (2006.01)

C07D 251/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2013 PCT/EP2013/068878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14041052**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2013 E 13762114 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2895458**

54 Título: **Procedimiento continuo para la producción de anilinas sustituidas en posición orto en un reactor de flujo**

30 Prioridad:

17.09.2012 EP 12184687

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

12.12.2016

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (50.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 50

40789 Monheim am Rhein, DE y

BAYER TECHNOLOGY SERVICES GMBH (50.0%)

72 Inventor/es:

FORD, MARK JAMES y

SEVERINS, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 593 608 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento continuo para la producción de anilinas sustituidas en posición orto en un reactor de flujo

La invención se refiere al campo de la síntesis química de compuestos biológicamente activos a escala industrial, más particularmente a la síntesis de anilinas sustituidas en orto como intermedios para la posterior producción de productos de química fina y de principios activos para agricultura, usando un reactor de flujo para el proceso continuo de la síntesis.

El intercambio selectivo de hidrógeno en un sistema aromático para un átomo de carbono sustituido es una de las reacciones fundamentales en química orgánica y, por tanto, conocida.

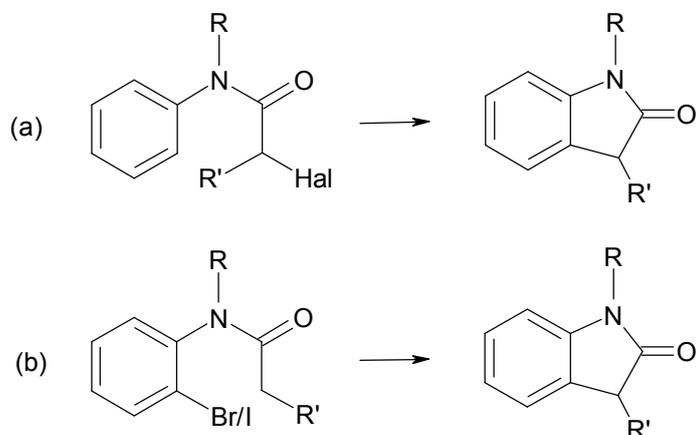
La clase de compuestos que se pueden usar, por lo tanto, incluye 2-oxindoles (dihidroindol-2-onas) y los precursores de los mismos. Los oxindoles y los precursores de los mismos son intermedios versátiles para la síntesis de principios activos (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2109; JP 2008-101014; WO 96/41799 A1).

La mayoría de las síntesis descritas de oxindoles, denominadas síntesis de Stolle (véase el esquema 1 (a)), usan una variación de la reacción de Friedel-Crafts (Stolle Synthesis, W.C. Sumpter, Chem. Rev. 1945, 37, 443-449). Sin embargo, la síntesis de Stolle solo es de utilidad limitada, ya que el rendimiento de la misma requiere condiciones fuertemente ácidas y el uso de una anilina rica en electrones.

También son conocidas las reacciones por radicales libres (véase el esquema 1 (b)), reacciones del ion nitrenio y reacciones de organolitio y también procedimientos fotoquímicos. Sin embargo la usabilidad de las mismas es igualmente limitada por el tipo de oxindoles que se preparan en cada caso, la compatibilidad de los sustratos, las condiciones de reacción y la condición de que el compuesto aromático debe tener ya un sustituyente de halógeno sustituible.

Los procedimientos por radicales libres (véase el esquema 1(b)) se describen en: Zard *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 9553-9556; Zard *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 1719-1722; Jones *et al.*, Tetrahedron Lett. 1994, 35, 7673-7676; Kikugawa *et al.*, Chem. Letters 1987, 1771-1774; Clark *et al.*, Synthesis 1991, 871-878; Yonemitsu *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1981, 29, 128-136.

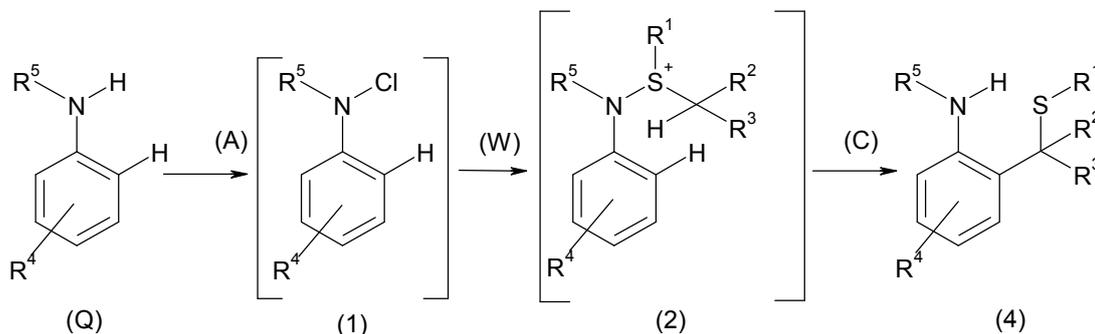
Esquema 1 – síntesis de oxindol conocida:



El procedimiento de Gassman *et al.* (Organic Synthesis Coll., Vol. 6, 601 y Vol. 56, 72), el cual parte de la anilina y el éster de tioacetato de metilo, mediante cloración y tratamiento con trietilamina a -70 °C (véase el esquema 2), parece ser adecuado en cuanto a ejecución, disponibilidad de reactantes, duración de la reacción (velocidad de la reacción) y reproducibilidad.

Sin embargo, se sabe que se pueden lograr buenos rendimientos solo a bajas temperaturas, concretamente cuando en los intermedios N-cloro (1) o N-sulfonio (2) que se producen durante la reacción (véase el esquema 2) se forman por debajo de -65 °C, normalmente a -78 °C (Gassman *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5508; Gassman *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 1974, 96(17), 5512; WO 96/41799 A1). Sin embargo, el rendimiento de una reacción a escala industrial a temperaturas por debajo de -65 °C ya conlleva una mayor complejidad en cuanto a aparatos y además es desventajoso debido a los costes operativos asociados al enfriamiento.

Esquema 2 – Perfil de reacción de acuerdo con Gassman a través de la cloración de una anilina:



Q = anilina

A = agente clorante (por ej.: hipoclorito de terc-butilo, t-BuOCl)

5 W = tioéter (R¹-S-CHR²R³)

C = base amina terciaria (por ej.: trietilamina)

El agente clorante de elección, de acuerdo con la literatura, es el hipoclorito de terc-butilo inestable y explosivo, en cuyo caso el subproducto de la cloración da el alcohol terc-butílico neutro. En los pocos casos en los que se ha usado cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂) como un agente clorante, se ha usado una segunda base no nucleófila tal como una "esponja de protones" (Johnson, J. Org. Chem. 1990, 55, 1374; Warpehoski, Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4103). Dado que ambas variantes se llevan a cabo a temperaturas bajas, esta no es una solución ventajosa para llevar a cabo la reacción a escala industrial. En el procedimiento de Gassman, la base amina terciaria (C) no se añade hasta el paso final (véase el esquema 2) y sirve para desprotonar el intermedio (2) para iniciar la conversión del intermedio (2) en la anilina sustituida en orto (4).

15 El documento WO 2012/028162 A1 desvela un procedimiento por lotes mejorado para preparar compuestos de la fórmula (4), procediendo igualmente a partir de un tioéter y una anilina de la fórmula (Q), en la que el agente clorante usado es igualmente cloruro de sulfonilo (SO₂Cl₂).

El objetivo principal de la enseñanza desvelada en el documento WO2012/028162 A1 se refiere al hallazgo de un exceso de funciones anilina sorprendentemente pobres en electrones como una base suave en la formación del producto de la fórmula (4). Esto es sorprendente con respecto a la reacción de Gassman estándar, la cual enseña la adición final de una amina terciaria adicional (véase, esquemas 2 y 3: C = base amina terciaria, por ej., trietilamina). La anilina es obviamente capaz de catalizar la reordenación del producto de la fórmula (4) y, por consiguiente, también de eliminar el HCl de un intermedio clorosulfonio de la fórmula (3), el cual podría dar lugar solo a reacciones secundarias. No hay ninguna indicación en el documento citado sobre medidas particulares para la ejecución de la reacción desvelada en el documento WO 2012/028162 A1 usando un reactor de flujo para la realización continua de la síntesis.

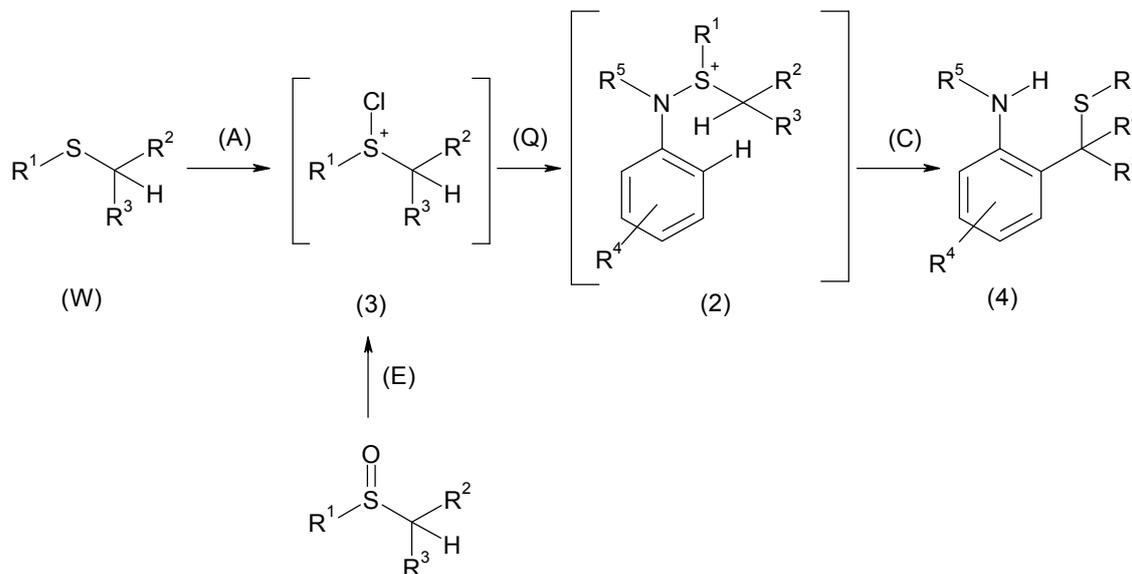
El documento US 3.972.894 desvela otro procedimiento por lotes desarrollado por Gassman, en el que los oxindoles se preparan produciendo en primer lugar anilinas sustituidas en orto como intermedios. Los reactantes usados para obtener las anilinas sustituidas en orto son N-haloanilinas y β-tioésteres o β-tioamidas. La conversión de los reactantes igualmente forma un compuesto azasulfonio de la fórmula (2) como un intermedio y este igualmente solo reacciona con una base para dar una anilina sustituida en orto en la etapa final (véase el esquema 2). Las bases adecuadas mencionadas son alquilaminas de cadena relativamente corta, tal como etilamina, dietilamina, trietilamina, tributilamina y aminas aromáticas, por ejemplo, piridina. No existe ninguna indicación en el documento citado respecto a medidas particulares para la realización de la reacción desvelada en el documento US 3.972.894 usando un reactor de flujo para la realización continua de la síntesis.

Para la síntesis de los oxindoles, el producto (4) obtenido mediante el uso de la reacción de Gassman es un precursor clave. Una nueva alternativa para la conversión adicional de los compuestos (4) en el respectivo oxindol se describe en el documento WO 2010/127786 A1.

Otra alternativa adicional para la preparación de anilinas sustituida en orto de la fórmula (4) es la descrita por Wright *et al.* (Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4631). Esto implica la preparación del intermedio clorosulfonio (3) a partir de un sulfóxido y cloruro de oxalilo y la conversión posterior en el producto de la fórmula (4) (véase el esquema 3). En el procedimiento descrito por Wright *et al.*, la base amina terciaria (C) no se añade hasta el paso final (véase el esquema 3).

Sin embargo, el intermedio clorosulfonio (3) es igualmente inestable. Además, para esta reacción, se prepara primero el sulfóxido y se aísla. Por razones de estabilidad, la reacción tiene que proceder igualmente a bajas temperaturas, concretamente a -78 °C. Además, la reacción tiene que realizarse por pasos para evitar una reacción entre la anilina y el cloruro de oxalilo.

Esquema 3 – Perfil de reacción a través del intermedio clorosulfonio:



- W = tioéter ($R^1-S-CHR^2R^3$)
 A = agente clorante (por ej.: hipoclorito de terc-butilo, t-BuOCl)
 Q = anilina
 C = base amina terciaria (por ej.: trietilamina)
 E = cloruro de oxalilo ($(COCl)_2$)

5

10

Las razones de la sensibilidad de las reacciones mostradas en el esquema 3 frente a temperaturas de reacción relativamente altas, esto es, a la temperatura de reacción superior a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ y las razones de la necesidad de realizar siempre la reacción por paso, son diversas.

En primer lugar, siempre es esencial que los grupos funcionales de la reacción mostrada en el esquema 3, esto es, el átomo de nitrógeno de la anilina y el átomo de azufre del tioéter aparezcan inalterados en el producto (4) y en el reactante.

15

En este contexto, no cabría esperar una cloración selectiva en la que el producto (4) se forme directamente, esto es, durante la reacción y simultáneamente con un alto rendimiento, es decir, cuantitativamente. Esto también explica por qué todos los procedimientos conocidos en la literatura usan, o sugieren, un régimen de reacción por pasos.

20

Además, en la cloración de los compuestos tales como anilinas, surge el problema de la cloración del anillo, es decir, la cloración no deseada del anillo de benceno aromático y no la cloración deseada del sustituyente amino. Como resultado de la cloración del anillo, la N-cloroanilina se puede convertir en un anillo aromático clorado a temperaturas de reacción superiores a $-65\text{ }^\circ\text{C}$ (véase el esquema 4).

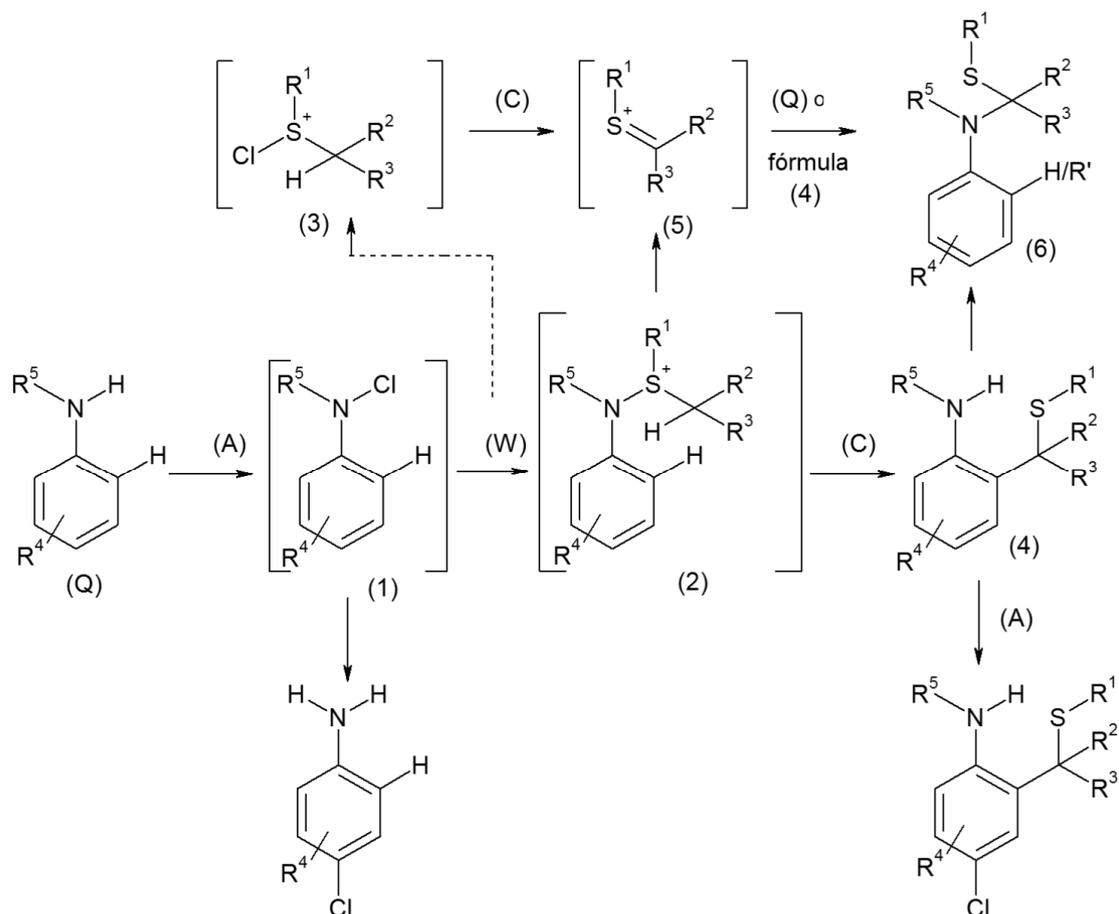
25

De acuerdo con Lengyel et al., el problema de la cloración del anillo se puede ilustrar mediante el ejemplo de la acetanilida. La probabilidad de cloración del anillo depende de si el anillo de benceno es rico en electrones o pobre en electrones. Aunque la acetanilida es mucho menos rica en electrones comparado con la N-cloroanilina y, por lo tanto, debería tener una tendencia mucho menor a la cloración, la cloración del anillo procede con hipoclorito de terc-butilo como el agente clorante incluso a una temperatura de reacción de $0\text{ }^\circ\text{C}$ (Lengyel et al. Synth. Comm., 1998, 28 (10), 1891-1896).

30

Además, los intermedios sulfonio (2) o (3) en la presencia de bases pueden formar el subproducto reactivo (5) por eliminación. El subproducto reactivo (5) puede condensarse, por ejemplo, con una anilina. En este caso, la oxidación de Pummerer del resto R^2-CH-R^3 produjo irreversiblemente el componente secundario (6) (véase el esquema 4). Además también se pueden formar otros productos de oxidación (dímeros).

Esquema 4 – Posibles reacciones secundarias en la preparación de un compuesto de la fórmula (4):



(Las designaciones de los reactantes y de los otros agentes del esquema 4 corresponden a las designaciones del esquema 3.)

- 5 El documento WO 2010/127786 A1 describe cómo se pueden superar algunas de las desventajas anteriormente mencionadas y la ejecutabilidad de una reacción de un lote industrial se demuestra mediante ejemplos. Sin embargo, en el caso de llevar a cabo una reacción por lotes de acuerdo con el documento WO 2010/127786 A1, se consideran necesarias temperaturas inferiores a -20 °C y, por lo tanto, la realización de la reacción por lotes a escala industrial origina unos elevados costes energéticos. Además, el requisito repetido de enfriamiento del vaso de la
 10 reacción por lotes desde la temperatura ambiente hasta una temperatura por debajo de -20 °C requiere mucho tiempo.

En este contexto, sería una considerable ventaja si fuera posible llevar a cabo la reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo.

- 15 En un reactor de flujo, hay que llevar a una temperatura baja un pequeño volumen comparado con la reacción por lotes y la reacción posterior se puede llevar a cabo de forma continua, es decir, sin interrupción. Las ventajas del uso de un reactor de flujo consisten, en términos generales, en la mejora de la productividad con un procedimiento simplificado.

- 20 Sin embargo, la aplicación de las condiciones de reacción previstas para la realización de una reacción por lotes y desvelada en el documento WO 2010/127786 A1 respecto a las condiciones en un reactor de flujo, es decir, la aplicación de las condiciones a la realización continua de la reacción en un reactor de flujo, se vio que era problemática e impracticable debido a la formación de sales muy poco solubles en la mezcla de reacción sola.

- 25 De hecho, las reacciones en las que se forman las sales son muy difíciles de conseguir en los reactores de flujo si estas sales precipitan como sólidos. Dichos sólidos en un reactor de flujo provocan la incrustación y bloqueo de los microcanales y de las cámaras de mezclado de pequeño volumen. Sin embargo, la función de un sistema de reactor de flujo se basa específicamente en la accesibilidad de estos microcanales y cámaras de mezcla. Los precipitados formados durante la reacción y las suspensiones que se forman a partir de los mismos deberían evitarse totalmente si una reacción se puede llevar a cabo en un reactor de flujo sin interrupción y de forma fiable. También es particularmente desfavorable la ocurrencia de sales muy poco solubles y/o de suspensiones viscosas si hay que

llevar a cabo una reacción con una concentración de relevancia industrial, es decir, a escala industrial.

El uso de las condiciones desveladas en el documento WO 2010/127786 A1, que se refieren exclusivamente a la realización del procedimiento por lotes, en la realización continua de la reacción en un reactor de flujo se consideró que era muy problemática.

- 5 Las dificultades podrían basarse en el hecho de que la anilina usada como el reactante en el presente procedimiento se clora en la presencia de un agente clorante durante la reacción debido a sus propiedades básicas. La cloración da lugar a HCl, pero al menos parte de la anilina clorada precipita como la sal HCl sólida en la presencia del mismo.

10 En una reacción por lotes, estos precipitados, al contrario de lo que sucede cuando la misma reacción se lleva a cabo en un reactor de flujo, no son más problemáticos porque la sal HCl de la anilina está en equilibrio con la anilina libre. Este también es el caso incluso cuando el equilibrio se establece solo lentamente debido a la solubilidad de la sal. En una reacción por lotes, este equilibrio se puede restablecer una y otra vez con cloración progresiva y así, se dispone repetidamente de nueva anilina para la reacción en lugar de reducir la cantidad decreciente de la anilina libre.

15 En el caso de realizar la misma reacción en un reactor de flujo, por el contrario, no existen condiciones límite para el nuevo establecimiento del equilibrio. La principal razón de esto es el tiempo de residencia relativamente corto de los reactantes en la respectiva sección del reactor proporcionada para realizar la reacción en el reactor de flujo. Por consiguiente, el establecimiento de un equilibrio químico, en todo caso, puede lograrse solo hasta un punto muy limitado, en la respectiva sección de un reactor de flujo.

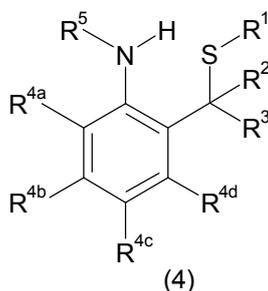
20 En el caso de aplicación de las condiciones establecidas para la reacción por lotes a la realización de la misma reacción en un reactor de flujo, el reactante precipita como sal anilina-HCl. Esta formación de sal da lugar a una suspensión espesa, es decir, altamente viscosa. Esta suspensión no se puede transportar y, por lo tanto, el paso de la mezcla de reacción a través de los componentes que forman el reactor de flujo es muy difícil o imposible.

25 Además, la formación de sal elimina el reactante anilina de la reacción y, por lo tanto, se produce un exceso de agente clorante en la siguiente sección de reacción del reactor de flujo. Este exceso aumenta la probabilidad de que se produzcan reacciones secundarias no deseadas, más particularmente la cloración no deseada del tioéter igualmente usado como el reactante.

30 En este contexto, es un objetivo de la invención proporcionar un procedimiento modificado que permita la preparación de la anilina sustituida en orto de la fórmula (4) partiendo de las anilinas de la fórmula (Q) a escala industrial usando un reactor de flujo. Más particularmente, es un objetivo de la invención proporcionar un procedimiento continuo para la preparación de la anilina sustituida en orto de la fórmula (4) evitando suspensiones que contienen sólidos viscosos durante la realización de la reacción en un reactor de flujo.

Durante el proceso inicial para lograr el objetivo, se descubrió que, sorprendentemente la adición de al menos una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH tan pronto como se inicia la reacción mejoró en general la solubilidad de la mezcla de reacción.

- 35 Es objeto de la invención, por lo tanto, un procedimiento para preparar continuamente los compuestos de la fórmula (4)

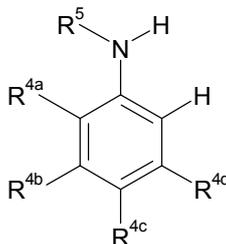


en la que

- 40 R^1 es alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido,
 R^2 es un sustituyente atrayente de electrones o activante seleccionado del grupo que consiste en
- CN,
 - NO_2 ,
 - $CO-R^1$, donde R^1 es como se define para R^1 y R^1 es igual o diferente a R^1 ,
 - $CO-X$, donde X es $OR^{1'}$, $SR^{1'}$ o $NR^2R^{2'}$, en la que $R^{1'}$ es como se define para R^1 y $R^{1'}$ es igual o diferente a R^1 y en la que R^2 y $R^{2'}$ son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido o R^2 y $R^{2'}$ alternativamente forman un anillo,
- 45

- SO(n)-R^{1'''}, donde R^{1'''} es como se define para R¹, donde cada R^{1'''} es igual o diferente a R¹ y donde n es 0, 1 o 2,
- arilo y
- heteroarilo

- 5 R³ es H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido, R^{4a} a R^{4d} se selecciona cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO₂ y en alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
- 10 cicloalquilo (C₃-C₇), donde el resto cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆), donde el resto alcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),
- 15 cicloalcoxi (C₃-C₇), donde el resto cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), CO-X, donde X es OR^{1''}, SR^{1''} o NR²R^{2''}, en la que R^{1''} es como se define para R¹ y R^{1''} es igual o diferente a R¹ y en la que R² y R^{2''} son como se define para R³, donde R² y R^{2''} son cada uno iguales o diferentes a R³ o R² y R^{2''} forman un anillo,
- 20 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco a seis elementos que tiene de 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en O o N y donde el resto arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alquiltio (C₁-C₄) y R⁵ es H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido,
- 25 en la que los reactantes usados en un reactor de flujo en la presencia de un disolvente orgánico son
- una anilina (Q)

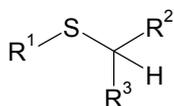


(Q)

en la que

R^{4a} a R^{4d} y R⁵ son como se define para los compuestos de la fórmula (4) y

- 30 - un tioéter (W)



(W)

en la que

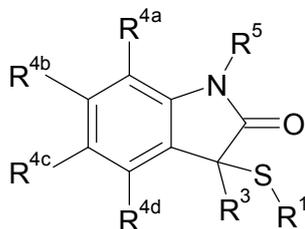
R¹, R² y R³ son como se define para los compuestos de la fórmula (4), en la que las reactantes de las fórmulas (Q) y (W) se convierten en la presencia de

- 35 - un agente clorante y
- al menos una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH.

Se da preferencia a los compuestos de la fórmula (4) en la que los restos R^{4a} a R^{4d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂ o CO-X, donde X es OR^{1''}, SR^{1''} o NR²R^{2''}, en la que R^{1''} es como se define para R¹ y R^{1''} es igual o diferente a R¹ y en la que R² y R^{2''} son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-

C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido. Los restos R^{2'} y R^{2''} pueden formar también alternativamente un anillo.

Partiendo de los compuestos de la fórmula (4), los compuestos de oxindol de la fórmula (7-1)



(7-1)

5 se obtienen mediante la extracción de la amina terciaria a partir de la solución de la reacción que contiene los compuestos de la fórmula (4) o mediante la concentración de la solución de la reacción que contiene los compuestos de la fórmula (4) y posterior mezcla del concentrado con una solución alcohólica de HCl, preferentemente de HCl 0,4 N, agitando adicionalmente a una temperatura en el intervalo desde 0° hasta 40 °C.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza por añadir una base nitrogenada que no tenga un grupo NH a la mezcla de reacción desde el principio. La adición de la base nitrogenada evita la precipitación de las moléculas de anilina ya cloradas como la sal HCl.

15 Es una característica de la base nitrogenada ya añadida al inicio de la reacción y opcionalmente añadida repetidamente durante el transcurso de la reacción que no tenga ningún hidrógeno unido al nitrógeno, es decir, que no tenga ningún grupo NH. Las bases nitrogenadas que no tienen un grupo NH también se pueden denominar "aminas sin NH libre". Un grupo grande de bases nitrogenadas que no tienen un grupo NH es el de las aminas terciarias. Las aminas que se pueden usar para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención son también notables por sus propiedades básicas.

20 Al igual que las aminas terciarias, las piridinas no sustituidas o las quinolinas sustituidas o no sustituidas son también bases nitrogenadas, cada una de las cuales tampoco tiene un grupo NH y son adecuadas para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención.

25 El núcleo de la invención se refiere al hecho inesperado y simultáneamente muy ventajoso de que la sal HCl de una base nitrogenada sin un grupo NH formado en la presencia de un agente clorante, especialmente la sal HCl de una de las bases nitrogenadas preferidas mencionadas en el párrafo previo, formadas en la presencia de un agente clorante, está presente disuelta en el disolvente seleccionado para la preparación de los compuestos de la fórmula (4) de toda la reacción.

30 La ventaja se basa en el hecho de que las bases nitrogenadas absorben el HCl que se forma en la presencia del agente clorante sin clorarse ellas mismas, a la vez que permanecen disueltas en el disolvente seleccionado para la realización de la reacción para la preparación de los compuestos de la fórmula (4). Por lo tanto, la adición de una de las bases nitrogenadas mencionadas logra el efecto de que el reactante anilina no precipita como la sal HCl insoluble.

35 El uso de bases nitrogenadas de las cuales ninguna tiene un grupo NH también tiene como resultado la evitación de otras reacciones secundarias. Por ejemplo, en la presencia de un agente clorante, en el caso de una base amina con "H libre", por ejemplo, en el caso de una amina secundaria, se puede formar un enlace N-Cl. La amina clorada puede reaccionar en una reacción secundaria no deseada con el tioéter (W), de tal manera que el tioéter se elimina como un reactante de la reacción principal deseada.

Además, la estructura del reactor de flujo, el cual se puede usar después de evitar que mezclas de reacción muy poco solubles o viscosas tenga como resultado una rápida separación espacial de los reactantes y de los productos. Mediante la rápida separación espacial de los reactantes de los productos en un reactor de flujo, la nueva cloración del producto de reacción ya clorado de la fórmula (4) se puede evitar adicionalmente.

40 Independientemente del problema de la formación de sales anilina-HCl, las cuales precipitan en forma sólida durante una reacción química, debería considerarse en primer lugar con respecto al presente procedimiento que, de acuerdo con el estado de conocimientos hasta la fecha, no se debería considerar la adición de una amina terciaria a la mezcla de reacción antes de la conclusión de la cloración en una reacción de acuerdo con el esquema 2 para evitar reacciones secundarias (véase el esquema 4). Además, con respecto a la delimitación de la presente invención del procedimiento de Gassmann conocido (original) (véase el esquema 2), se ha descubierto que la formación del compuesto (2) ya se ha completado en el procedimiento de Gassmann original antes de añadir una amina terciaria a la mezcla de reacción. En el procedimiento de Gassmann original, la amina terciaria se añade sola con el fin de

catalizar la conversión de los compuestos de la fórmula (2) en los compuestos de la fórmula (4) mediante desprotonación.

5 Sería de esperar que la adición de una amina terciaria tan pronto como al inicio de la reacción en una reacción de acuerdo con el esquema 2, conduciría a una cloración no deseada de la amina terciaria. La sal de cloro de la amina terciaria formada por la cloración es una especie no inerte, es decir, reactiva. Cabría esperar que esta especie reactiva diese lugar a reacciones secundarias no deseadas, por ejemplo, la cloración o la aminación del tioéter usado como el reactante. Probablemente por estas razones, en el caso de una reacción de acuerdo con el esquema 2, la adición de una base nitrogenada sin un grupo NH tan pronto como al inicio de la reacción no era conocida hasta la fecha.

10 El presente procedimiento para la preparación continua de una anilina sustituida en orto de la fórmula (4) en un reactor de flujo en la presencia de una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH está asociada con la ventaja significativa de que la sal HCl de la base nitrogenada usada está presente disuelta en el disolvente orgánico seleccionado para la reacción durante toda la reacción, esto es, a las diferentes temperaturas las cuales existen en los componentes respectivos del reactor de flujo.

15 Un aspecto esencial relacionado con la invención es, por lo tanto, además de la selección de una base nitrogenada adecuada, prestar atención y evaluar previamente la solubilidad de la sal HCl de la base nitrogenada, esto es, la evaluación de la solubilidad de la sal que forma la base nitrogenada seleccionada en cada caso en la presencia del agente clorante usado en la reacción.

20 La solubilidad y miscibilidad de los reactantes son prerequisites para la conversión de los reactantes en un reactor de flujo, en el sentido de que la última está basada en un régimen de reacción continuo. Debido a la solubilidad de la sal HCl de la base nitrogenada, es posible mezclar la anilina (Q), el agente clorante y el tioéter (W) rápidamente conjuntamente y/o sucesivamente y convertirlos directamente en los compuestos de la fórmula (4).

25 El transcurso selectivo de la reacción, la cual adicionalmente da lugar al producto con una alta pureza, es particularmente sorprendente porque la base nitrogenada compite con la anilina por el átomo de cloro durante el transcurso de la cloración. En una reacción secundaria no deseada, la base nitrogenada clorada puede reaccionar con tioéter. En estos casos desfavorables, pero igualmente probables, el tioéter ya no estaría disponible como un co-reactante para la anilina. En este contexto, no es posible, incluso para una persona experta en la técnica, predecir si, o hasta qué grado, la adición de la amina terciaria (P) afectará adversamente a la selectividad de la reacción entre los reactantes, esto es, entre la anilina (Q) y el tioéter (W), después de la adición previa de un agente clorante.

30 La temperatura de reacción durante la realización de la reacción en el reactor de flujo es preferentemente entre -65 °C y 0 °C. Es particularmente preferible cuando la temperatura de reacción está entre -55 °C y -10 °C. Lo más preferible es una temperatura de reacción entre -45 °C y -20 °C.

35 Un grupo preferido de bases nitrogenadas sin un grupo NH (P) es el grupo de las aminas terciarias. Aminas terciarias particularmente preferidas son las trialquilaminas cuyos restos alquilo tienen una longitud de cadena de C₁-C₁₈. Los grupos alquilo de estas aminas terciarias pueden unirse también para formar un anillo, para dar aminas terciarias cíclicas. Una amina cíclica terciaria preferida es piperidina. Con respecto al procedimiento de acuerdo con la invención, una piridina sustituida es equivalente a una amina terciaria, ya que una piridina sufre reacciones idénticas, o al menos similares, las cuales también sufren generalmente una amina terciaria. Por ejemplo, también es posible usar sistemas de anillo benzocondensados de piridina. En el caso de las piridinas, es preferible cuando estas están sustituidas al menos con un resto alquilo, alcoxi o halógeno para garantizar que son solubles. Sustituyentes particularmente preferidos de la piridina son restos alquilo y restos alcoxi que tienen una longitud de cadena de C₁-C₁₈.

45 Al igual que la piridina, otros compuestos heteroaromáticos son también adecuados en principio para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. En este caso, la basicidad de estos compuestos heteroaromáticos debe ser igual o superior a la basicidad de la anilina (Q).

Estas bases nitrogenadas sin un grupo NH se pueden usar alternativamente o en combinación unas con otras. Una mezcla, igual que como en el caso de una amina terciaria, puede comprender una piridina sustituida y/o un sistema de anillo benzocondensado de piridina. Alternativamente, la mezcla de base puede comprender una piridina sustituida y/o un sistema de anillo benzocondensado de piridina.

50 Los sustituyentes de piridina se seleccionan preferentemente del grupo que consiste en restos alquilo, alcoxi y halógeno, dándose particular preferencia a una longitud de cadena de C₁-C₁₈ en el caso de los restos de alquilo y los restos alcoxi.

55 Aminas terciarias particularmente preferidas son trialquilaminas en las que los restos alquilo tienen una longitud de cadena de C₁-C₁₈, al menos uno de los restos tiene una longitud de cadena de al menos C₄-C₁₈. Esta longitud de cadena mínima de seis átomos de carbono en al menos uno de los tres restos de la trialquilamina garantiza que la amina terciaria es suficientemente lipófila para garantizar la solubilidad de la amina terciaria en el disolvente orgánico seleccionado. Si los dos restos restantes entre los restos de la trialquilamina tienen igualmente una longitud

de cadena mínima de seis átomos de carbono, la lipofilicidad de la amina es correspondientemente más alta. En este contexto, las combinaciones apropiadas de las longitudes de cadena de todos los restos para dar una longitud de cadena de al menos C₄-C₁₈ también puede ser suficiente para garantizar la solubilidad de la sal HCl. Los restos alquilo de la trialquilamina en este caso pueden estar sustituidos o no sustituidos.

5 Una trialquilamina que es muy particularmente preferida para el presente procedimiento es tributilamina.

Una piridina muy particularmente preferida es 2-metil-5-etil-piridina.

Un sistema de anillo benzocondensado de piridina muy particularmente preferido es quinolina sustituida o no sustituida, siendo la quinolina no sustituida la más preferida.

10 También es concebible que el procedimiento se realice en una mezcla de bases nitrogenadas, en la que la mezcla consiste en

- una tributilamina y 2-metil-5-etil-piridina,
- una tributilamina y una quinolina no sustituida, o de
- una mezcla de 2-metil-5-etil-piridina y una quinolina no sustituida.

15 Alternativamente, también se puede usar una mezcla que consiste en tres de estas bases nitrogenadas. La mezcla de base más preferida que comprende tres bases nitrogenadas comprende tributilamina, una quinolina no sustituida y 2-metil-5-etil-piridina.

20 El procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar con diferentes disolventes, siempre que la sal HCl de la base nitrogenada se disuelva en el disolvente a la temperatura de reacción seleccionada. El cumplimiento del prerrequisito anteriormente mencionado es esencial para la realización del procedimiento. Además, el disolvente debe ser compatible con el agente clorante.

Estos requisitos se cumplen mediante disolventes orgánicos no polares, tales como

- cloroalcanos (por ejemplo diclorometano y dicloroetano),
- compuestos aromáticos (por ejemplo benceno, tolueno, xileno),
- compuestos haloaromáticos (por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno),
- 25 - compuestos aromáticos sustituidos (por ejemplo benzotrifluoruro, clorobenzotrifluoruro, clorotolueno, cloroxileno) solo o
- una mezcla que contiene uno o más de los disolventes inorgánicos no polares anteriormente mencionados.

30 Además de los disolventes orgánicos no polares, como se describe en el documento WO 2010/127786 A1, los disolventes apropiados para la realización de la invención también son disolventes orgánicos polares, preferentemente disolventes éster, por ejemplo, acetato de alquilo (C₁-C₆) (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, acetato de 2-metilprop-1-ilo, acetato de n-butilo, acetato de but-2-ilo, acetatos de pentilo, acetatos de hexilo y acetatos de cicloalquilo, alquilo (C₁-C₆) y propionatos de alquilo, alquilo (C₁-C₆) y n-butiratos de cicloalquilo, isobutiratos, pentonoatos y hexanoatos y ciclopentanoatos y ciclohexanoatos) o una mezcla que comprende uno o más de los disolventes orgánicos no polares anteriormente mencionados.

35 Agentes clorantes útiles incluyen todos los agentes que son solubles en el disolvente orgánico y son conocidos para el experto en la materia para este fin.

40 Agentes clorantes preferidos son hipoclorito de terc-butilo y cloruro de sulfurilo, los cuales son ventajosamente líquidos y también tienen una buena solubilidad en uno de los disolventes mencionados. Los dos agentes clorantes mencionados también se pueden usar juntos, es decir, en una mezcla unos con otros. El agente clorante es más preferentemente cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂).

En una forma de realización preferida del procedimiento, se prevé que, en una primera cámara de mezclado, antes de la combinación de los dos reactantes y antes de la adición del agente clorante, al menos uno de los dos reactantes

- 45 - se disuelve en un disolvente orgánico y
- se mezcla con al menos una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y está presente disuelto en el disolvente orgánico seleccionado a la respectiva temperatura de reacción.

50 Un aspecto esencial del procedimiento de acuerdo con la invención se refiere a la realización como una reacción continua en un reactor de flujo. La posibilidad de la adición múltiple, es decir, la adición repetida, de una base nitrogenada sin un grupo NH, o una mezcla de la misma, en varias etapas de la reacción es un parámetro esencial en el régimen del procedimiento. En el caso de la realización de la reacción continua en un reactor de flujo, las etapas de la reacción se definen mediante diferentes cámaras de depósito, cámaras de mezclado y zonas de espera que forman parte del reactor de flujo y que están dispuestas sucesivamente de acuerdo con la secuencia de reacción.

En principio, la base ya se ha añadido a los reactantes en la cámara(s) del depósito.

5 En una forma de realización preferida, la base nitrogenada también se puede añadir de nuevo a la mezcla de reacción después de la combinación de los dos reactantes disueltos en un disolvente orgánico y después de la adición del agente clorante, pero antes de cargar en la zona de residencia que forma parte del reactor de flujo con la mezcla de reacción.

La adición repetida de la base nitrogenada garantiza que la viscosidad de la mezcla de reacción cumple los requisitos operativos en la respectiva sección del reactor de flujo, esto es, en las cámaras de depósito, las cámaras de mezcla y las zonas de residencia.

10 La solubilidad de la mezcla de reacción en las zonas de residencia de un reactor de flujo es particularmente importante para la usabilidad del reactor de flujo. Esto es especialmente adecuado para garantizar que se cumplen los requisitos de operación de la primera zona de residencia de un reactor de flujo.

15 Por consiguiente, está dentro del alcance del procedimiento de acuerdo con la invención que una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y cuya sal HCl está presente disuelta en el disolvente orgánico seleccionado a la respectiva temperatura de reacción se añade de nuevo a la mezcla de reacción después de que ha pasado a través de la primera zona de residencia que forma parte del reactor de flujo y antes de que la segunda zona de residencia que forma parte del reactor de flujo se cargue con la mezcla de reacción.

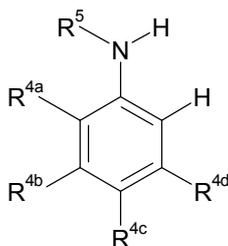
El efecto de la nueva adición es que la viscosidad de la mezcla de reacción cumpla los requisitos operativos de un reactor de flujo, especialmente los requisitos operativos de una segunda zona de residencia que forma parte de un reactor de flujo.

20 Está dentro del alcance de la invención que una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y cuya sal HCl esté presente disuelta en el disolvente orgánico seleccionado a la respectiva temperatura de reacción se añade de nuevo a la respectiva mezcla de reacción cada vez que abandona una zona de residencia, es decir, antes de cargar la siguiente zona de residencia.

25 La realización de la nueva, esto es, adición repetida de la base nitrogenada se demuestra mediante el Ejemplo de síntesis 1 y corresponde a la forma de realización muy particularmente preferida del procedimiento de acuerdo con la invención presentado a continuación en el presente documento.

En una forma de realización muy particularmente preferida del procedimiento, se prevé que una primera cámara de depósito (CD1) del reactor de flujo se cargue inicialmente con una mezcla del depósito 1 (MD1) que comprende al menos

30 - una anilina (Q):



(Q)

en la que los restos R^{4a} a R^{4d} y R⁵ son como se define en la fórmula (4),

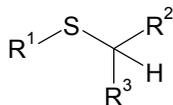
- un disolvente orgánico en el que se disuelve la anilina (Q) y
- al menos una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH, y
- 35 - una segunda cámara de depósito (CD2) del reactor de flujo se carga inicialmente con una mezcla del depósito 2 (MD2) que comprende al menos
 - un agente clorante líquido y
 - un disolvente orgánico que corresponde al disolvente presente en la primera cámara del depósito,

y

- 40 - mezclando a continuación la mezcla del depósito 1 (MD1) y la mezcla del depósito 2 (MD2) en una primera cámara de mezclado (M1) a una temperatura de reacción en el intervalo entre -65 °C y 0 °C, y
- combinando a continuación la mezcla de reacción de la primera cámara de mezclado (M1) en una segunda cámara de mezclado (M2) con una mezcla del depósito 3 (MD3) inicialmente cargada en una tercera cámara de

depósito (CD3) de un reactor de flujo, que contiene al menos

- un tioéter (W)



(W)

en la que los restos R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (4),

- 5
- un disolvente orgánico que corresponde al disolvente inicialmente cargado en la primera cámara de depósito y
 - una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y corresponde a la base nitrogenada inicialmente cargada en la primera cámara de depósito,

y la mezcla así obtenida

- se convierte a continuación en un primer elemento de residencia 1 (ER-1) del reactor de flujo y a continuación
- 10
- la mezcla convertida en el elemento de residencia 1 (ER-1) se mezcla de nuevo en una tercera cámara de mezclado (M3) del reactor de flujo con una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y que corresponde a la base nitrogenada inicialmente cargada en la primera cámara de depósito y la mezcla así obtenida
 - se convierte a continuación de nuevo en un segundo elemento de residencia 2 (ER-2) del reactor de flujo para dar un compuesto de la fórmula (4).

- 15
- Las mezclas anteriormente mencionadas de una anilina (Q) y una base nitrogenada sin un grupo NH, o de un tioéter (W) y una base nitrogenada sin un grupo NH, se diluyen preferentemente de antemano con un disolvente o una mezcla de disolventes, en la que la mezcla se puede enfriar previamente enfriando antes las líneas de alimentación de las cámaras de mezclado (M).

- 20
- Probablemente es posible diluir previamente exclusivamente la base nitrogenada (cantidad "Z") con un disolvente o alternativamente con una mezcla de disolventes y adicionalmente enfriar previamente enfriando antes las líneas de alimentación de las cámaras de mezclado (M).

El agente clorante también se puede prediluir con un disolvente o una mezcla de disolventes y puede preferentemente ser enfriado previamente enfriando las líneas de alimentación de las cámaras de mezclado.

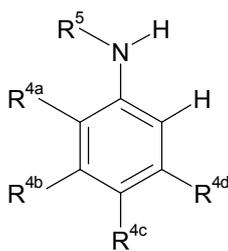
- 25
- Las cantidades de los dos reactantes usados, esto es, de la anilina de la fórmula (Q) y del tioéter de la fórmula (W) y las cantidades de los agentes clorantes y de la base nitrogenada usada, son cada una variables en un intervalo amplio.

- 30
- Se da preferencia al uso de las siguientes cantidades: hasta 1 equivalente, preferentemente de 0,5 a 1,0 equivalentes, más preferentemente de 0,7 a 1,0 equivalentes y especialmente preferentemente de 0,8 a 0,95 equivalentes del agente clorante se mezclan con una mezcla que contiene 1 equivalente de la anilina (Q) y hasta 1 equivalente, preferentemente de 0,1 a 0,9 equivalentes, más preferentemente de 0,2 a 0,5 equivalentes y especialmente preferentemente de 0,25 a 0,35 equivalentes de la base nitrogenada (cantidad Z) en una cámara de mezclado de un reactor de flujo.

- 35
- La mezcla así obtenida se mezcla directamente con una mezcla de un equivalente del tioéter (W) y hasta 1 equivalente, preferentemente de 0,1 a 0,9 equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 0,8 equivalentes y especialmente preferentemente de 0,65 a 0,75, equivalentes de la base nitrogenada (cantidad Z'), en cada caso en la cámara de mezclado de un reactor de flujo, siendo la cantidad total de amina (Z+Z') mayor o igual al equivalente del agente clorante. Después de pasar a través de una zona de residencia, la mezcla se mezcla con hasta 2 equivalentes, preferentemente de 0,5 a 1,8 equivalentes y más preferentemente de 1,0 a 1,6 equivalentes de la base nitrogenada (cantidad Z'').

- 40
- Los reactantes usados en conexión con la presente invención y los términos químicos usados en esta descripción se elucidarán con más detalle a continuación en el presente documento.

La anilina (Q) usada en el procedimiento de acuerdo con la invención tiene la siguiente estructura:



(Q)

en la que

R^{4a} a R^{4d} se selecciona cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO₂ y de

alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

cicloalquilo (C₃-C₇), donde el resto cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alcoxi (C₁-C₄),

alcoxi (C₁-C₆), donde el resto alcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

cicloalcoxi (C₃-C₇), donde el resto cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄),

CO-X, donde X es OR^{1''}, SR^{1''} o NR^{2''}R^{2''}, en la que R^{1''} es como se define para R¹ y R^{1''} es igual o diferente a R¹ y en la que R^{2''} y R^{2''} son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido o R^{2''} y R^{2''} forman un anillo,

fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis elementos con 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en O o N y

donde el resto arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇) o alquiltio (C₁-C₄) y

R⁵ es H, alquilo(C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido.

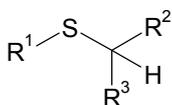
Quando en la descripción se ha referencia a una "anilina", esto significa uno de los compuestos anteriormente mencionados de la fórmula (Q). Un requisito previo para la realización del procedimiento es que la anilina usada tenga un átomo de hidrógeno en la posición orto respecto al grupo amino, lo que significa que la anilina usada tiene que ser no sustituida en la posición orto. Además, el anillo aromático de la anilina, aparte del grupo amino, puede tener hasta cuatro sustituyentes más R^{4a} a R^{4d}. Se da particular preferencia a la doble sustitución de la anilina (Q), lo que significa que dos de los restos R^{4a} a R^{4d} no son H.

Se da particular preferencia a las anilinas de la fórmula (Q) en la que los restos R^{4a} a R^{4d} son cada uno independientemente H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂ o CO-X, donde X es OR^{1''}, SR^{1''} o NR^{2''}R^{2''}, en la que R^{1''} es lo definido para R¹ y R^{1''} es igual o diferente a R¹ y en la que R^{2''} y R^{2''} son como se define para R², donde R^{2''} y R^{2''} son cada uno de ellos iguales o diferentes de R² o R^{2''} forman un anillo.

Se da una preferencia muy particular a solo la monosustitución de la anilina, lo que significa que uno de los restos R^{4a} a R^{4d} no es H, de modo que los reactantes de la anilina tienen otro sustituyente adicional además del grupo amino del anillo aromático de la anilina.

Uno de los restos R^{4a} a R^{4d} particularmente preferidos es el flúor. Es muy particularmente preferido cuando R^{4a}, esto es, el resto en la posición orto respecto al grupo amino, es un flúor, estando el resto del anillo aromático de la anilina no sustituido.

Quando en esta descripción se ha referencia a "tioéter", esto significa uno de los compuestos anteriormente mencionados de la fórmula (W). El tioéter (W) usado en el procedimiento de acuerdo con la invención tiene la siguiente estructura:



(W)

en la que

R^1 es alquilo (C_1-C_6) sustituido, alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido,
 R^2 es un sustituyente aceptor de electrones o activante seleccionado del grupo que consiste en

- 5 - CN,
- NO_2 ,
- $CO-R^{1'}$, donde $R^{1'}$ es como se define para R^1 y $R^{1'}$ es igual o diferente a R^1 ,
- $CO-X$, donde X es $OR^{1''}$, $SR^{1''}$ o $NR^{2''}R^{2''}$, en la que $R^{1''}$ es como se define para R^1 y $R^{1''}$ es igual o diferente a R^1 y en la que $R^{2''}$ y $R^{2''}$ son cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido o $R^{2''}$ y $R^{2''}$ alternativamente forman un anillo,
- 10 - $SO(n)-R^{1'''}$, donde $R^{1'''}$ es como se define para R^1 , donde cada $R^{1'''}$ es igual o diferente a R^1 y donde n es 0, 1 o 2,
- arilo y
- heteroarilo y

R^3 es H, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido.

- 15 Los compuestos de las la fórmulas (Q) y (W) que se pueden usar de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

En relación con los términos químicos usados en esta descripción, se aplican las definiciones habituales para el experto en la técnica, salvo que específicamente se defina de otra manera.

- 20 Los restos alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilamino y alquiltio y los correspondientes restos insaturados y/o sustituidos en el esqueleto de carbono pueden ser cada uno de ellos de cadena lineal o ramificada. Salvo que se especifique de otra manera, en el caso de estos restos, se da preferencia a esqueletos de carbono inferior, por ejemplo, los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono o en el caso de grupos insaturados a aquellos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono o en el caso de grupos insaturados a aquellos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Los restos alquilo, incluidos en las definiciones compuestas, tales como alcoxi, haloalquilo, etc. son, por ejemplo, metilo,
- 25 etilo, n-propilo o i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o 2-butilo, pentilos, hexilos, tales como n-hexilo, i-hexilo y 1,3-dimetilbutilo, heptilos, tales como n-heptilo, 1-metilhexilo y 1,4-dimetilpentilo.

El cicloalquilo es un sistema de anillo saturado carbocíclico que tiene preferentemente de 3 a 8 átomos de carbono, por ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 30 Halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. Haloalquilo es alquilo parcialmente o totalmente sustituido con halógeno, preferentemente con flúor, cloro y/o bromo, especialmente con flúor y/o cloro, por ejemplo, monohaloalquilo, perhaloalquilo, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , $CHCl_2$, CH_2CH_2Cl ; haloalcoxi es, por ejemplo, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , CF_3CF_2O , OCH_2CF_3 y OCH_2CH_2Cl ; lo mismo se aplica a otros restos sustituidos con halógeno.

Arilo es un sistema aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pentalenilo, fluorenilo y similares, preferentemente fenilo.

- 35 Un alquilo sustituido es un alquilo (C_1-C_6) el cual está sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo y halógeno.

- Un arilo sustituido es un sistema aromático monocíclico, bicíclico o policíclico, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, pentalenilo, fluorenilo y similares, preferentemente fenilo, el cual está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), arilo, heteroarilo y halógeno.
- 40

- Un resto o anillo heterocíclico (heterociclilo) puede ser saturado, insaturado o heteroaromático; este preferentemente contiene uno o más, especialmente 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo heterocíclico, preferentemente del grupo de N, O y S; este es preferentemente un resto heterocíclico alifático que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo o un resto heteroaromático que tiene 5 o 6 átomos en el anillo. El resto heterocíclico puede ser, por ejemplo, un resto heteroaromático o anillo (heteroarilo), por ejemplo, un sistema monocíclico, bicíclico o policíclico en el que al menos 1 anillo contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, piridilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tienilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo e imidazolilo o es un resto parcialmente o totalmente hidrogenado, tal como oxiranilo, pirrolidilo, piperidilo, piperazinilo, dioxalanilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo. Posibles sustituyentes para un resto heterocíclico sustituido incluyen los sustituyentes mencionados más abajo y adicionalmente también oxo. El grupo oxo también puede estar en los heteroátomos del anillo, el cual puede existir en varios estados de oxidación, por ejemplo, en el caso de N y S.
- 45
- 50

- Restos sustituidos, tales como alquilo sustituido, arilo, fenilo, bencilo, heterociclilo y heteroarilo son, por ejemplo, un resto sustituido derivado de la estructura de base no sustituida, donde los sustituyente son, por ejemplo, uno o más, preferentemente 1, 2 o 3 restos del grupo de halógeno, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, hidroxilo, amino, nitro, carboxi,
- 55

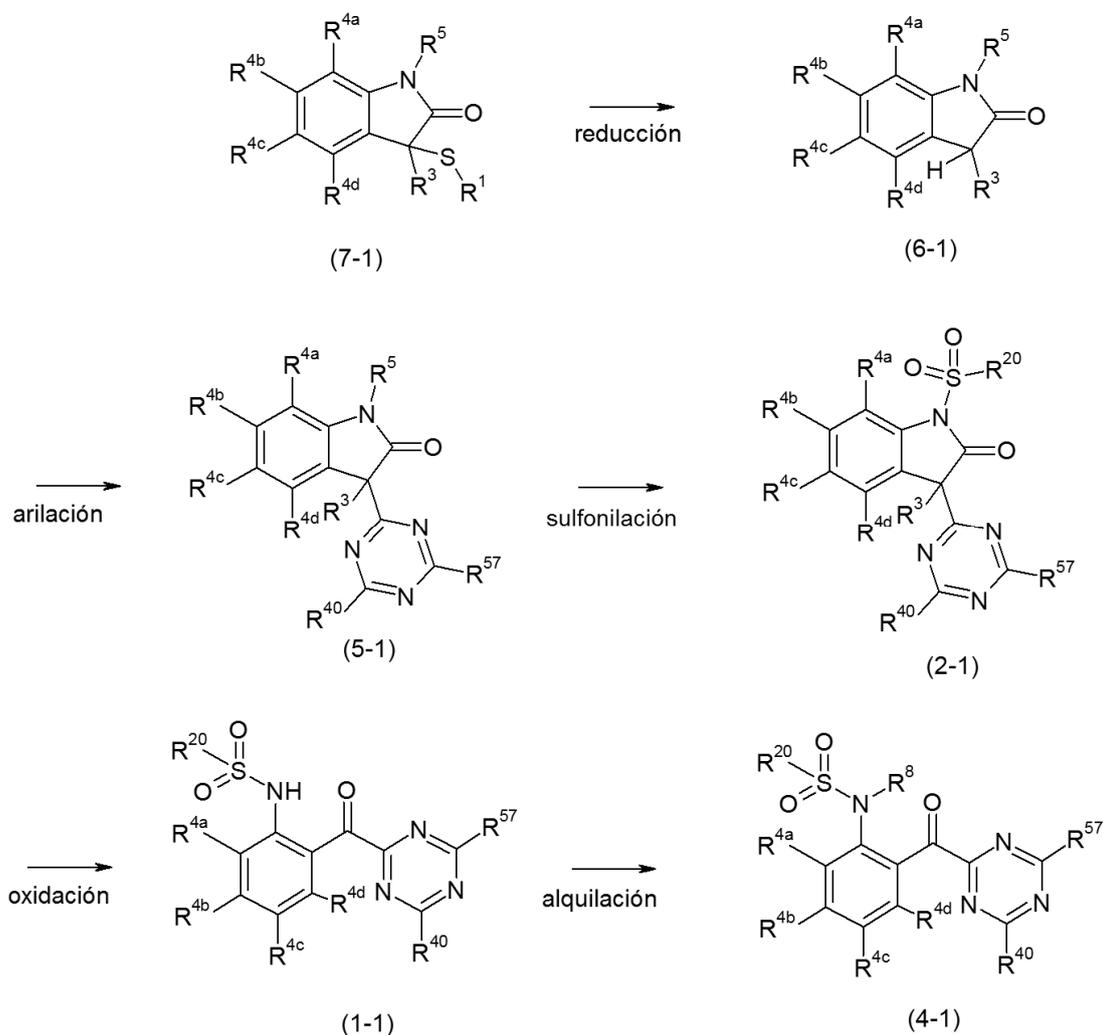
5 ciano, azido, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, carbamoilo, monoalquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo, sulfamoilo, monoalquilaminosulfonilo y dialquilaminosulfonilo, amino sustituido, tal como acilamino, monoalquilamino y dialquilamino y alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y, en el caso de restos cíclicos, también alquilo y haloalquilo; el término "restos sustituidos", tales como alquilo sustituido, etc. incluye, como
10 sustituyentes, además de los restos hidrocarbonados saturados mencionados, que corresponden a restos alifáticos y compuestos aromáticos no saturados, tales como fenilo opcionalmente sustituido, fenoxi, etc. En el caso de restos que tienen átomos de carbono, se da preferencia a aquellos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, especialmente 1 o 2 átomos de carbono. Se da generalmente preferencia a sustituyentes del grupo de halógeno, por ej., flúor y cloro, alquilo (C₁-C₄), preferentemente metilo o etilo, haloalquilo (C₁-C₄), preferentemente trifluorometilo, alcoxi (C₁-C₄), preferentemente metoxi o etoxi, haloalcoxi (C₁-C₄), nitro y ciano. Se da particular preferencia a los sustituyentes metilo y flúor.

15 Las fórmulas (4), si procede, también abarcan todos los estereoisómeros. Dichos compuestos contienen uno o más átomos de carbono asimétricos, los cuales no se especifican en las fórmulas generales. Los posibles estereoisómeros definidos por la forma tridimensional específica de los mismos, tales como enantiómeros, diastereómeros, se pueden obtener a partir de mezclas de los estereoisómeros mediante procedimientos convencionales o bien se pueden preparar mediante reacciones estereoselectivas en combinaciones con el uso de materiales de partida estereoquímicamente puros.

Las anilinas de la fórmula (Q) y los tioéteres de la fórmula (W) para uso de acuerdo con la invención mediante los procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

20 Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento multietapa para la preparación de los compuestos de la fórmula (1-1) o los compuestos de la fórmula (4-1), cada uno de los cuales tiene acción herbicida, partiendo de los compuestos de la fórmula (4) o los compuestos de la fórmula (4'). En el procedimiento multietapa, los compuestos de la fórmula (4) se convierten primero en la presencia de un catalizador de ácido en un oxindol de la fórmula (7-1). Posteriormente, los oxindoles de la fórmula (7-1) se convierten en las etapas de acuerdo con el esquema 5 en los
25 compuestos de la fórmula (1-1) y N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1).

Esquema 5: Procedimiento multietapa para preparar compuestos de las fórmulas generales (1-1) y (4-1) adecuados para la protección de plantas

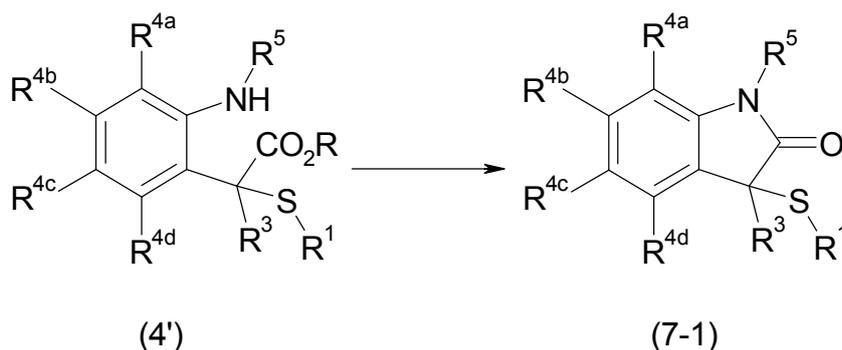


5 El procedimiento multietapa, con respecto a los procedimientos previamente conocidos para preparar N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1) y 2-(triazinilcarbonil)sulfonanilidas (1-1), se caracteriza porque los reactantes o intermedios usados sean la anilina sustituida en orto de la fórmula (4) o compuestos oxindol de la fórmula (7-1), obtenidos mediante un régimen de reacción continua en un reactor de flujo. Un aspecto de la invención, por lo tanto, abarca el uso de las anilinas sustituidas en orto de la fórmula (4) obtenidas en un reactor de flujo para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1).

10 El uso de un reactor de flujo tiene la ventaja de que el procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4-1) se puede realizar aún más eficientemente a escala industrial comparado con los procedimientos previamente conocidos y obtenerse simultáneamente altos rendimientos.

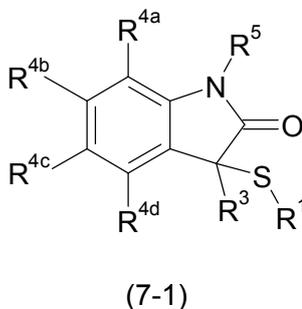
15 La realización del procedimiento multietapa (procedimiento general) se presenta a continuación en el presente documento: en primer lugar, un compuesto de la fórmula (4) obtenido en un procedimiento continuo usando un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 1 se convierte en la presencia de un catalizador de ácido en un 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (7-1). La preparación de los oxindoles de la fórmula (7-1) partiendo de compuestos de la fórmula (4) o aquí, del ejemplo de la fórmula (4'), en la que R² es preferentemente CO₂R en la que R es a su vez más preferentemente metilo o etilo (véase el esquema siguiente), se caracteriza porque los compuestos de la fórmula (4) preparados de acuerdo con la reivindicación 1, tras la extracción de la amina terciaria, se mezclan con una solución alcohólica de HCl o bien

- 20
- directamente en la solución de reacción o
 - después de la concentración de la solución de reacción, y la mezcla se agita a temperatura entre 0 a 40 °C.



Alternativamente, los oxindoles de la fórmula (7-1) se preparan partiendo de los compuestos de la fórmula (4) en la que R² es CO-X donde X es SR^{1''} o NR^{2''R^{2''}}, en la que R^{1''} es como se define para R¹ y R^{1''} es igual o diferente a R¹ y en la que R^{2''} y R^{2''} son cada uno independientemente H, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido, arilo o arilo sustituido o R^{2''} y R^{2''} forman un anillo.

Posteriormente, el 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (7-1), obtenido mediante el procedimiento anteriormente mencionado a partir de un compuesto de la fórmula (4) o (4'),

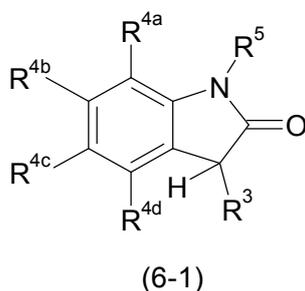


en la que

- 10 R¹ es un alquilo (C₁-C₆) no sustituido, un alquilo (C₁-C₆) sustituido, un arilo no sustituido o un arilo sustituido,
 R³ es hidrógeno,
 R^{4a} a R^{4d} son como se define para la fórmula (4),
 R⁵ es hidrógeno,

se convierte mediante

- 15 - reducción en un 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona (6-1)

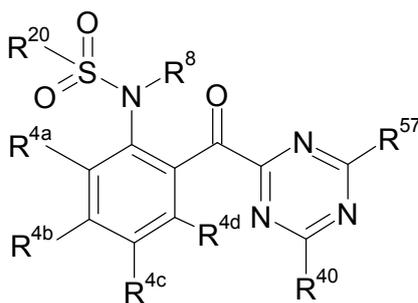


en la que R^{4a} a R^{4d}, R³ y R⁷ son cada uno como se ha definido para la fórmula (7-1).

Se da preferencia a la reacción de compuestos de la fórmula (7-1) en la que R⁵ es un alquilo (C₁-C₄) no sustituido o sustituido, un cicloalquilo (C₃-C₇), un bencilo o un CH₂-C(O)O-(C₁-C₆)-alquilo.

- 20 Los compuestos de la fórmula (6-1) obtenidos mediante reducción se convierten en un herbicida de la fórmula (4-1) mediante las etapas de reacción resumidas en el esquema 5, es decir, las etapas de arilación, sulfonilación, oxidación y alquilación.

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



(4-1)

en la que

R^{4a} a R^{4d} son como se define para los compuestos de la fórmula (4) o de la fórmula (Q) y R⁸ es

- 5 alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo está no sustituido o total o parcialmente sustituido con flúor, cicloalquilo (C₁-C₆), alqueno (C₁-C₆) o alcoxilquilo (C₁-C₆), donde cada uno de estos restos está no sustituido o está totalmente o parcialmente sustituido con flúor y

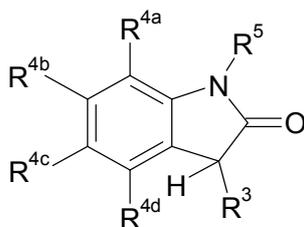
R²⁰ es

- 10 alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo no está sustituido o está totalmente o parcialmente sustituido con flúor o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está totalmente o parcialmente sustituido con flúor y

R⁴⁰ y R⁵⁷ son cada uno independientemente

- 15 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇), alcoxi (C₁-C₆), donde el resto alcoxi está ramificado o no ramificado y está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

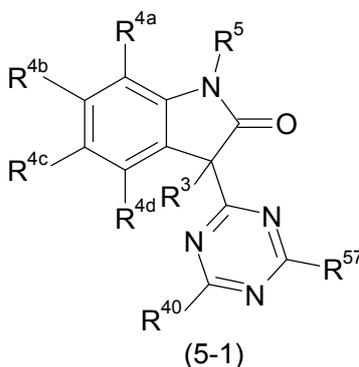
partiendo de un 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (6-1)



(6-1)

- 20 en la que R^{4a} a R^{4d} son como se define para la fórmula (4), R³ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno, en un primer paso mediante

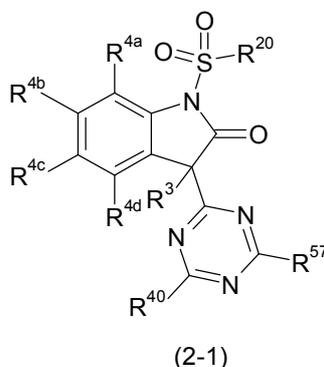
- 25 - arilación para dar un oxindol sustituido con triazinilo de la fórmula (5-1)



en la que R^{4a} a R^{4d} y R^{40} y R^{57} son como se define para la fórmula (4-1) y R^3 y R^7 son como se define para la fórmula (6-1), y los productos de arilación de la fórmula (5-1) se convierten en un

segundo paso mediante

- 5 - sulfonilación para dar 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo de la fórmula (2-1)



en la que

R^{4a} a R^{4d} , R^{20} y R^{40} y R^{57} son como se define en la fórmula (4-1) y R^3 es como se define para la fórmula (6-1),

y los productos de sulfonilación de la fórmula (2-1) se convierten en un tercer paso mediante

- 10 - apertura oxidativa del anillo para dar una 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilida de la fórmula (1-1)
- $X-R^8$, en la que X es cloro, bromo, yodo o OSO_2R^9 , donde R^8 es como se ha definido antes para la fórmula (4-1) y R^9 es como se ha definido antes para R^1 , o
- $(R^8)_2SO_4$, en la que R^8 es como se ha definido antes para la fórmula (4-1).

15 Por lo tanto, el procedimiento multietapa para la preparación de N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1), así como el procedimiento para preparar oxindoles de la fórmula (7-1) realizado en un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 1 de la presente invención, comprende otros cinco pasos componentes, cada uno de los cuales era el objeto de solicitudes previas. Estos pasos componentes adicionales y la ejecución de los mismos se presentan brevemente en el presente documento:

- 20 - reducción de 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (7-1) sustituidas o no sustituidas en 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas sustituidas o no sustituidas (6-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con número de solicitud EP 10162381.7.

La reducción se caracteriza porque

- 25 a) un compuesto de la fórmula (7-1) se disuelve o se suspende en un disolvente polar,
- b) se añade una sal que contiene azufre a la solución o suspensión,
- y
- c) la mezcla de reacción se calienta a reflujo a una temperatura correspondiente a no más de la temperatura de ebullición del disolvente polar.

30 Sales que contienen azufre particularmente preferidas para la realización de la reducción son las sales sódicas seleccionadas del grupo que consiste en bisulfito sódico, sulfito sódico, tionito sódico, ditionito sódico y tiosulfato sódico.

- La arilación de 1,3-dihidro-2H-indol-2-onas (6-1) sustituidas o no sustituidas en oxindoles sustituidos con triazinilo (5-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con el número de solicitud EP 10196205.8.

La arilación se caracteriza porque se realiza en la presencia de

- 5
- un carbonato o
 - un hidróxido o
 - un fosfato o
 - en una mezcla que comprende al menos dos de las bases anteriormente mencionadas.

10 Preferentemente, las bases usadas en la arilación son carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o al menos una mezcla de dos componentes que consiste en al menos uno de los dos carbonatos: carbonato de potasio y carbonato de sodio y de al menos uno de los dos hidróxidos: hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

- 15
- Sulfonilación del oxindoles sustituidos con triazinilo (5-1) para dar 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo (2-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y se describe en la solicitud de patente con número de solicitud EP 11159875.1.

La sulfonilación se caracteriza porque se efectúa en la presencia de

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

20 Bases imidazol particularmente preferidas para la realización de la sulfonilación son bases 1-metil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol o 1-bencil-1H-imidazol, que se pueden usar individualmente o en una mezcla, dándose preferencia muy particular al uso de 1-metil-1H-imidazol.

- Apertura oxidativa del anillo de 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo (2-1) para dar 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y es el objeto de la solicitud de patente con el número de referencia PCT/EP2011/073287.
- 25 - Alquilación de 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1) para dar N-alkil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1). Este procedimiento se describe en la solicitud de patente WO 2006/008159 A1.

La alquilación se puede realizar con agentes alquilantes estándar. En el caso de una metilación, se da preferencia a usar sulfato de dimetilo.

30 La acción herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y la acción fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) de N-alkil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1) se conoce desde hace mucho tiempo.

35 Por lo tanto, los detalles anteriormente mencionados de la ejecutabilidad del procedimiento global multietapa, que comprende la preparación de los compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo, la conversión de los compuestos de la fórmula (4) en los oxindoles de la fórmula (7-1) y la posterior arilación, sulfonilación, oxidación y alquilación de los mismos, demuestran la idoneidad de los compuestos de la fórmula (4) y la idoneidad de los oxindoles de las fórmulas (7-1), (6-1), (5-1), (2-1) y de los compuestos de la fórmula (1-1), para la preparación de agentes protectores de cultivo de la fórmula (4-1).

se realiza.

40 Bases imidazol particularmente preferidas para la realización de la sulfonilación son bases 1-metil-1H-imidazol, 1-butil-1H-imidazol o 1-bencil-1H-imidazol, que se pueden usar individualmente o en una mezcla, dándose preferencia muy particular al uso de 1-metil-1H-imidazol.

- 45
- Apertura oxidativa del anillo de 3-triaziniloxindoles sustituidos con N-sulfonilo (2-1) para dar 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1). Este procedimiento es posible a escala industrial y es el objeto de la solicitud de patente con el número de referencia PCT/EP2011/073287.
 - Alquilación de 2-(triazinilcarbonil)sulfoanilidas (1-1) para dar N-alkil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas (4-1). Este procedimiento se describe en la solicitud de patente WO 2006/008159 A1. Con respecto a la ejecutabilidad de la alquilación, se hace referencia aquí al contenido de la solicitud de patente WO 2006/008159 A1.

50 La alquilación se puede realizar con agentes alquilantes estándar. En el caso de una metilación, se da preferencia a usar sulfato de dimetilo.

La acción herbicida (véase el documento WO 2007/031208 A2) y la acción fungicida (véase el documento WO 2006/008159 A1) de N-alkil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonil)fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1) se conoce desde hace mucho tiempo.

- 5 Por lo tanto, los detalles anteriormente mencionados de la ejecutabilidad del procedimiento global multietapa, que comprende la preparación de los compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo, la conversión de los compuestos de la fórmula (4) en los oxindoles de la fórmula (7-1) y la posterior arilación, sulfonilación, oxidación y alquilación de los mismos, demuestran la idoneidad de los compuestos de la fórmula (4) y la idoneidad de los oxindoles de las fórmulas (7-1), (6-1), (5-1), (2-1) y de los compuestos de la fórmula (1-1), para la preparación de agentes protectores de cultivo de la fórmula (4-1).
- 10

Ejemplos

El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento de acuerdo con la invención con detalle, sin restricción del mismo.

- 15 En las elucidaciones del ejemplo, las cantidades citadas están basadas en peso, salvo que se defina específicamente de otra manera (en la descripción, % en peso = por ciento en peso se usó análogamente para este fin). Para las unidades de medida, parámetros físicos y similares se usan las abreviaturas estándar, por ejemplo, h = hora(s), pf = punto de fusión, l = litro, ml = mililitro, g = gramo, min = minuto(s), in vacuo = en vacío = a presión reducida, del teórico = por ciento de acuerdo con la teoría.

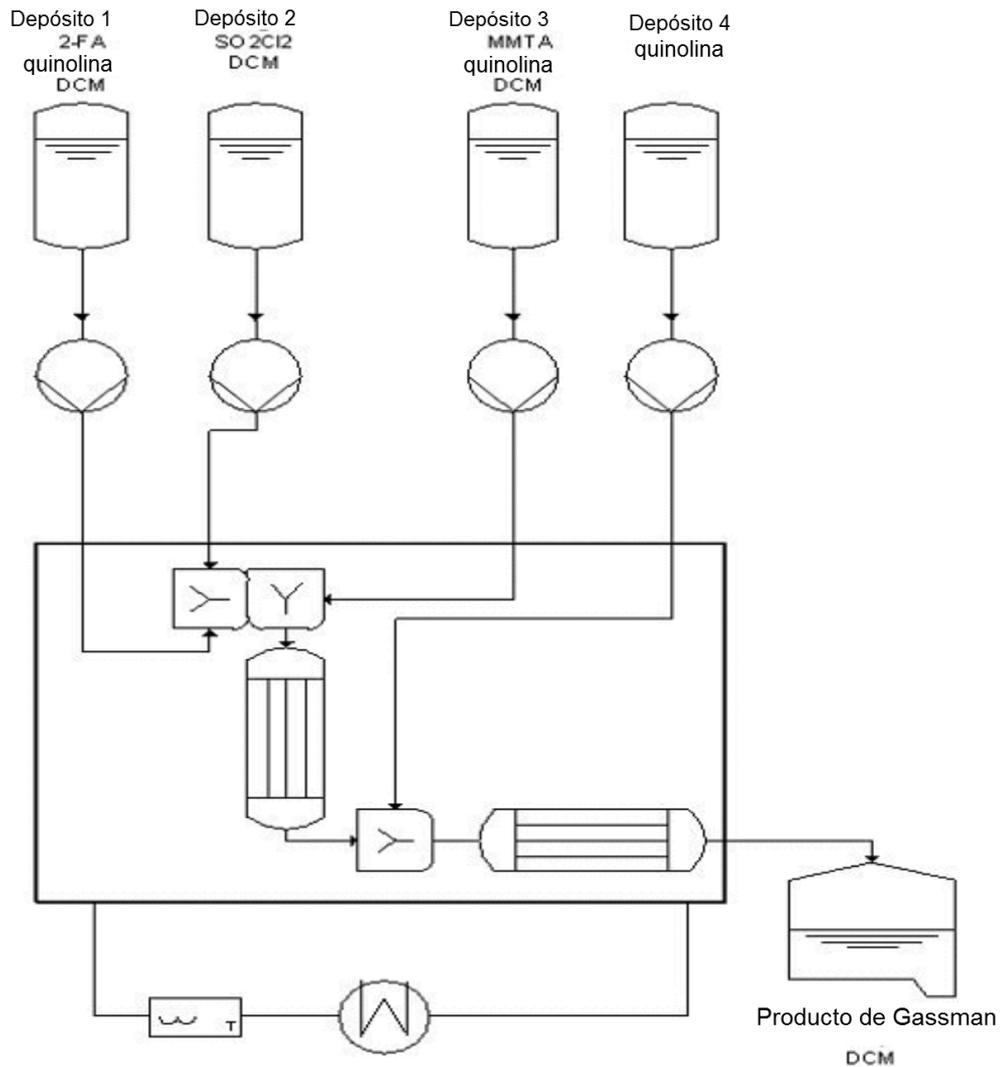
Ejemplo de síntesis 1:

Realización continua de una reacción de Gassman usando la base nitrogenada quinolina.

- 20 El Esquema 6 siguiente muestra la estructura de un reactor de flujo adecuado para la ejecución del procedimiento de acuerdo con la invención.

- 25 El depósito 1 (CD1) del reactor de flujo se carga con una solución de 7,5 partes en masa de 2-fluoroanilina (2-FA), 1,66 partes en masa de quinolina (QL) y 90,84 partes en masa de diclorometano (DCM). Una solución de 7,5 partes en masa de cloruro de sulfurilo (SO₂Cl₂; en el esquema 6: SO₂Cl₂) y 92,5 partes en masa de diclorometano se introducen en el depósito 2 (CD2) del reactor de flujo. Una solución de 7,96 partes en masa de metiltoacetato de metilo (MMTA), 4,88 partes en masa de quinolina y 87,16 partes en masa de diclorometano se introduce en el depósito 3 (CD3) del reactor de flujo. La quinolina pura se introduce en el depósito 4 (CD4) del reactor de flujo.

Esquema 6 – Estructura del reactor de flujo



Los componentes individuales del reactor de flujo y los reactantes y disolventes usados en la reacción continua se citan mediante las abreviaturas presentadas a continuación en el presente documento:

- | | | |
|----|-----------------------------------|---|
| 5 | - CD | depósito/cámara de depósito |
| | - MD | mezcla del depósito |
| | - M | cámara de mezclado |
| | - ER | elemento de residencia |
| | - VR | vaso de recogida |
| 10 | - 2-FA | 2-fluoroanilina |
| | - QL | quinolina |
| | - DCM | diclorometano |
| | - MMTA | metiltioacetato de metilo |
| | - SO ₂ Cl ₂ | cloruro de sulfonilo (SO ₂ Cl ₂) |

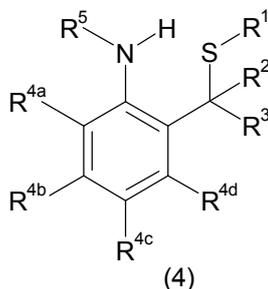
- 15 Las soluciones de sustrato de los depósitos 1 y 2 preparadas se enfrían suministrando temperatura a las zonas de control hasta alcanzar la temperatura de reacción (-40 °C) y se hace reaccionar en una primera cámara de mezclado estática (M1) que tiene un volumen de 0,3 cm³. El rendimiento de transporte de las bombas se selecciona de tal forma que se alcance un tiempo de espera de 0,16 segundos y de forma que la relación estequiométrica entre la 2-fluoroanilina y el cloruro de sulfurilo sea de 1,05. La mezcla de reacción abandona la primera cámara de mezclado estática (M1) y fluye directamente en una segunda cámara de mezclado estática (M2) con volumen 0,6 cm³.
- 20

ES 2 593 608 T3

- 5 En la segunda cámara de mezclado estática (M2), la solución de reacción se hace reaccionar con la corriente del sustrato llevada hasta la temperatura de reacción, consistente en metiltioacetato de metilo, quinolina y diclorometano, desde el depósito 3. El rendimiento de transporte de la bomba se selecciona de tal modo que se alcance un tiempo de espera de 0,22 segundos y de modo tal que la relación estequiométrica entre el metiltioacetato de metilo y el cloruro de sulfurilo sea de 1,05.
- 10 La mezcla de reacción abandona la segunda cámara de mezcla y fluye hacia el primer elemento de residencia (ER1) con volumen 90,84 cm³ y un tiempo de residencia de 32,6 segundos. Conectado al elemento de residencia ER1 existe otra tercera cámara de mezclado estática (M3) con un volumen de 0,3 cm³. En la tercera cámara de mezclado estática (M3), la solución de reacción se hace reaccionar con la corriente de quinolina desde el depósito 4 (CD4), la cual se ha llevado hasta la temperatura de reacción. El rendimiento de transporte de la bomba se selecciona de tal modo que se alcance un tiempo de espera de 0,15 segundos y de modo tal que la relación estequiométrica entre el cloruro de sulfurilo y la quinolina sea de 1,00.
- 15 La mezcla de reacción abandona la tercera cámara de mezcla y fluye hacia un segundo elemento de residencia (ER2) con un volumen de 5,7 cm³ y un tiempo de espera de 2 segundos. La mezcla de reacción se recoge posteriormente en un vaso de recogida (VR 1). La reacción se controla regularmente mediante HPLC.
- 20 La mezcla de reacción se pasa a HCl 0,4 N a 0 °C. La fase orgánica amarillo pálido se separa de la fase acuosa. La fase acuosa orgánica se extrae con HCl 0,4 N, de modo que el producto 4 está presente como una solución en diclorometano.
- 25 Posteriormente, se añade HCl metanólico y la mezcla de reacción se agita a TA durante 5 horas. La solución de reacción se concentra hasta 26 mbar a 40 °C. El residuo se diluye con acetato de butilo y se mezcla con n-heptano. Después de agitar, la mezcla de reacción a TA durante 4 h, la cristalización se ha completado. El producto se filtra y se lava dos veces con n-heptano. El producto de conversión de la fórmula (7-1), el cual es el resultado del tratamiento final anteriormente mencionado, se aisló con un rendimiento global del 78 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar de forma continua compuestos de la fórmula (4)

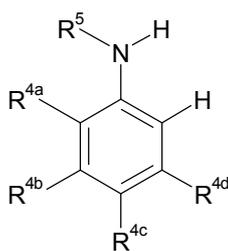


en la que

- 5 R^1 representa alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,
 R^2 representa un sustituyente aceptor de electrones o activante seleccionado del grupo que consiste en
- CN,
 - NO_2 ,
 - $CO-R^1$, donde R^1 es como se define para R^1 y R^1 es igual o diferente a R^1 ,
- 10 - $CO-X$, donde X representa $OR^{1'}$, $SR^{1'}$ o $NR^2R^{2'}$, en donde $R^{1'}$ es como se define para R^1 y $R^{1'}$ es igual o diferente a R^1 y en donde
- $R^{2'}$ y $R^{2''}$ representan cada uno independientemente H, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido o $R^{2'}$ y $R^{2''}$ forman un anillo,
- $SO(n)-R^{1''}$, donde $R^{1''}$ es como se define para R^1 , siendo $R^{1''}$ en cada caso igual o diferente a R^1 y n siendo
- 15 0, 1 o 2,
- arilo y
 - heteroarilo,
- R^3 representa H, alquilo (C_1-C_6), alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,
 R^{4a} a R^{4d} se selecciona cada uno de ellos independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro,
- 20 alquilo (C_1-C_6), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 cicloalquilo (C_3-C_7), donde el resto cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7) o alcoxi (C_1-C_4),
- 25 alcoxi (C_1-C_6), donde el resto alcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7),
 cicloalcoxi (C_3-C_7), donde el resto cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4),
- 30 $CO-X$, donde X representa $OR^{1'}$, $SR^{1'}$ o $NR^2R^{2'}$, en donde $R^{1'}$ es como se define para R^1 y $R^{1'}$ es igual o diferente a R^1 y en donde $R^{2'}$ y $R^{2''}$ representan en cada caso independientemente entre sí H, alquilo (C_1-C_6),
 alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido o $R^{2'}$ y $R^{2''}$ alternativamente forman un anillo,
 fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis elementos con 1 a 2 heteroátomos, seleccionándose los heteroátomos independientemente entre sí del grupo que consiste en O o N y estando los restos arilo o heteroarilo no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
- 35 consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_7) o alquilitio (C_1-C_4), y
 R^5 representa H, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido, arilo o arilo sustituido,

en el que los reactantes usados en un reactor de flujo en presencia de un disolvente orgánico son

- una anilina (Q)

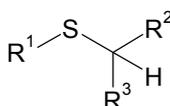


(Q)

en la que

R^4 , n y R^5 son como se han definido para los compuestos de la fórmula (4) y

- un tioéter (W)



(W)

5

en el que

R^1 , R^2 y R^3 son como se han definido para los compuestos de la fórmula (4),

en donde los reactantes de las fórmulas (Q) y (W) se hacen reaccionar en la presencia de

- un agente clorante y

10 - al menos una base nitrogenada que no presenta ningún grupo NH.

2. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo entre $-65\text{ }^\circ\text{C}$ y $0\text{ }^\circ\text{C}$.

3. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la temperatura de reacción está en el intervalo entre $-55\text{ }^\circ\text{C}$ y $-10\text{ }^\circ\text{C}$ o entre $-45\text{ }^\circ\text{C}$ y $-20\text{ }^\circ\text{C}$.

15 4. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base nitrogenada o las bases nitrogenadas se seleccionan del grupo que consiste en

- aminas terciarias $N(R^{60})_3$ (P), en donde los restos R^{60} se seleccionan del grupo de restos alquilo C_1 - C_{18} sustituido o no sustituido y arilo (C_1 - C_6) sustituido o no sustituido,

20 - aminas terciarias cíclicas,

- piridinas sustituidas o no sustituidas, y

- sistemas de anillo benzocondensados de piridinas sustituidas o no sustituidas.

25 5. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que al menos una de las bases nitrogenadas es una amina terciaria $N(R^{60})_3$ (P), en donde los restos R^{60} representan en cada caso un alquilo C_1 - C_{18} sustituido o no sustituido, presentando al menos uno de los restos R^{60} una longitud de cadena de al menos C_6 - C_{18} o presentando los restos R^{60} conjuntamente una longitud de cadena total de al menos C_6 - C_{18} .

6. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la base nitrogenada se selecciona del grupo que consiste en

30 - tributilamina,
- 2-metil-5-etil-piridina y
- quinolina no sustituida.

7. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se usa una mezcla que consiste en al menos dos de las bases nitrogenadas del grupo que consiste en

35 - tributilamina,

- 2-metil-5-etil-piridina y
- quinolina no sustituida.

8. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que los disolventes usados se seleccionan del grupo que consiste en

- 5
- cloroalcanos,
 - compuestos aromáticos,
 - compuestos haloaromáticos,
 - compuestos aromáticos sustituidos y
 - una mezcla que contiene uno o más de los disolventes inorgánicos no polares anteriormente mencionados.

10 9. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agente clorante se selecciona del grupo que consiste en

- hipoclorito de terc-butilo,
- cloruro de sulfurilo o
- una mezcla de hipoclorito de terc-butilo y cloruro de sulfurilo.

15 10. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que al menos uno de los dos reactantes de la fórmula (Q) y de la fórmula (W), antes de la adición del agente clorante,

- se disuelve en un disolvente orgánico y
- se mezcla con al menos una base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y está presente disuelto en el disolvente orgánico seleccionado a la respectiva temperatura de reacción.

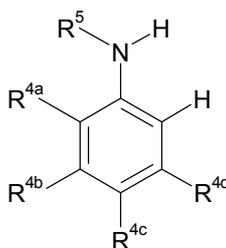
20

11. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la base nitrogenada o una mezcla que comprende distintas bases nitrogenadas de las cuales ninguna tiene un grupo NH se suministra más de una vez, es decir, repetidamente, a las diferentes cámaras de depósito (CD) y/o cámaras de mezclado (M) y/o zonas de residencia (ZR) que forman parte de un reactor de flujo.

25

12. Procedimiento para preparar compuestos de la fórmula (4) en un reactor de flujo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que una primera cámara de depósito (CD1) del reactor de flujo se carga inicialmente con una mezcla del depósito 1 (MD1) que contiene al menos

- una anilina (Q):



30 (Q) ,

en la que los restos R⁴, n y los restos R⁵ son como se define en la fórmula (4),

- un disolvente orgánico en el que está disuelta la anilina (Q) y
- al menos una base nitrogenada que no presenta ningún grupo NH, y

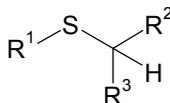
35 una segunda cámara de depósito (CD2) del reactor de flujo se carga inicialmente con una mezcla del depósito 2 (MD2) que contiene al menos

- un agente clorante líquido y
- un disolvente orgánico que corresponde al disolvente presente en la primera cámara de depósito,

y

40 a continuación la mezcla del depósito 1 (MD1) y la mezcla del depósito 2 (MD2) se mezclan en una primera cámara de mezclado (M1) a una temperatura de reacción en el intervalo entre -65 °C y 0 °C o entre -45 °C y -20 °C y a continuación la mezcla de reacción de la primera cámara de mezclado (M1) se combina en una segunda cámara de mezclado (M2) con una mezcla del depósito 3 (MD3) cargada en una tercera cámara de depósito (CD3) de un reactor de flujo, que contiene al menos

- un tioéter (W)



(W)

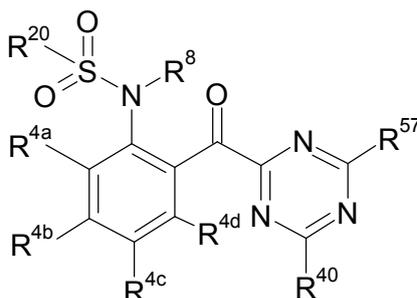
en el que los restos R^1 , R^2 y R^3 son como se define en la fórmula (4),

- 5 - un disolvente orgánico que corresponde al disolvente inicialmente cargado en la primera cámara de depósito y
 - una base nitrogenada que no presenta ningún grupo NH y corresponde a la base nitrogenada inicialmente cargada en la primera cámara de depósito,

y la mezcla así obtenida

- 10 - se hace reaccionar a continuación en un primer elemento de residencia 1 (ER-1) del reactor de flujo y
 - a continuación la mezcla reaccionada en el elemento de residencia 1 (ER-1) se mezcla de nuevo en una tercera cámara de mezclado (M3) del reactor de flujo con esa base nitrogenada que no tiene ningún grupo NH y que corresponde a la base nitrogenada inicialmente cargada en la primera cámara de depósito, y la mezcla así obtenida
 - se hace reaccionar de nuevo a continuación en un segundo elemento de residencia 2 (ER-2) del reactor de flujo para dar un compuesto de la fórmula (4).

- 15 13. Procedimiento multietapa para preparar N-alquil-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ilcarbonyl)-fenil]alcanosulfonamidas de la fórmula (4-1)



(4-1)

en la que

- 20 R^{4a} a R^{4d} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, CN, NO_2 y de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), donde el resto cicloalquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 25 alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), donde el resto alcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$), cicloalcoxi ($\text{C}_3\text{-C}_7$), donde el resto cicloalcoxi está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$),
 30 CO-X, donde X representa $\text{OR}^{1''}$, $\text{SR}^{1''}$ o $\text{NR}^2\text{R}^{2''}$, en donde $\text{R}^{1''}$ es como se define para R^1 y $\text{R}^{1''}$ es igual o diferente a R^1 y en donde $\text{R}^{2''}$ y $\text{R}^{2''}$ son independientemente entre sí H, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido, arilo o arilo sustituido o $\text{R}^{2''}$ y $\text{R}^{2''}$ alternativamente forman un anillo, fenilo o 1-naftilo o 2-naftilo o un anillo heteroaromático de cinco o seis elementos con 1 a 2 heteroátomos, donde los heteroátomos se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en O o N y donde el resto arilo o heteroarilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que
 35 consiste en flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_7$) o alquiltio ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y R^8 representa

alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), donde el resto alquilo no está sustituido o está total o parcialmente sustituido con flúor, cicloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alqueno ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o alcoxialquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), donde cada uno de los restos mencionados no está sustituido o está total o parcialmente sustituido con flúor,

R²⁰ representa

alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo no está sustituido o está total o parcialmente sustituido con flúor, o cicloalquilo (C₃-C₇), donde el resto cicloalquilo no está sustituido o está total o parcialmente sustituido con flúor y

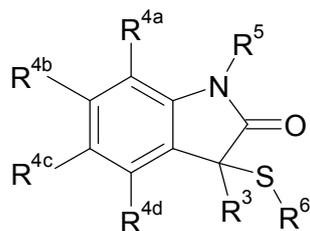
R⁴⁰ y R⁵⁷ representan cada uno independientemente

5 hidrógeno,

alquilo (C₁-C₆), donde el resto alquilo está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

alcoxi (C₁-C₆), donde el resto alcoxi es ramificado o no ramificado y está no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, alcoxi (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₇),

10 a partir de una 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (7-1)



(7-1)

en la que

R^{4a} a R^{4d} son como se define para la fórmula (4),

R³ representa hidrógeno,

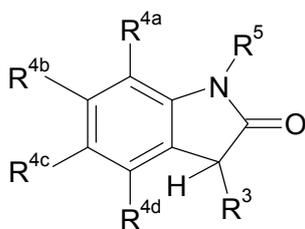
15 R⁵ es hidrógeno y

R⁶ es como se define para R¹ para la fórmula (4), en donde

la 3-(alquilsulfanil)-1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (7-1) se convierte en un primer paso

mediante

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



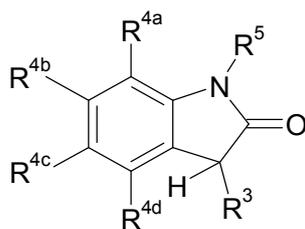
(6-1)

20

en la que

R^{4a} a R^{4d}, R³ y R⁵ son como se definen para la fórmula (7-1),

y la 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona de la fórmula (6-1)



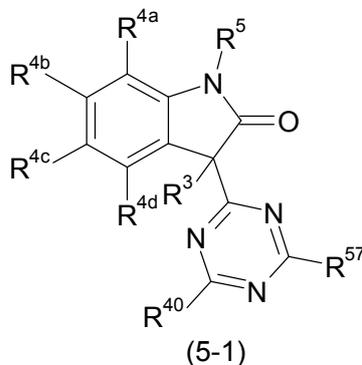
(6-1)

25 en la que

R^{4a} a R^{4d} , R^3 y R^5 son como se define para la fórmula (7-1)

se convierte en un segundo paso mediante

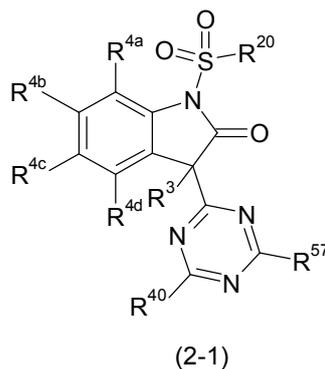
- arilación para dar un oxindol sustituido con triazinilo de la fórmula (5-1)



5 en la que

R^{1a} a R^{1d} y R^4 y R^5 son como se definen para la fórmula (4-1) y R^3 y R^7 como se definen para la fórmula (6-1), y los productos de arilación de la fórmula (5-1) se convierten en un tercer paso mediante

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

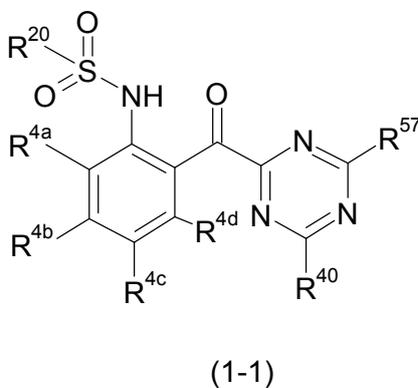


10 en la que

R^{4a} a R^{4d} , R^{20} , y R^{40} y R^{57} son como se define en la fórmula (4-1) y R^3 es como se define para la fórmula (6-1),

y los productos de sulfonilación de la fórmula (2-1) se convierten en un cuarto paso mediante

- apertura oxidativa del anillo para dar una 2-(triazinilcarbonyl)sulfonanilida de la fórmula (1-1)

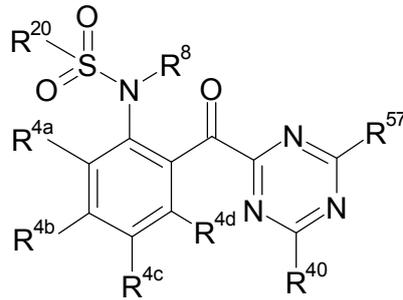


15 en la que

R^{4a} a R^{4d} , R^{20} y R^{40} y R^{57} son como se define para la fórmula (4-1),

y los productos de oxidación de la fórmula (1-1) se convierten en un quinto paso mediante

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



(4-1)

en la que

R^{4a} a R^{4d}, R²⁰ y R⁴⁰ y R⁵⁷ son como se define para la fórmula (4-1), en donde

- 5 como reactivo alquilante se usa
- X- R⁸, en donde X representa cloro, bromo, yodo o OSO₂R⁹, donde R⁸ es como se ha definido antes para la fórmula (4-1) y R⁹ representa alquilo (C₁-C₆), alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido o
 - (R⁸)₂SO₄, en la que R⁸ es como se ha definido antes para fórmula (4-1),

10 **caracterizado porque** el reactante de la fórmula (7-1) se prepara en un régimen de procedimiento continuo en un reactor de flujo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12.