

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
20. März 2014 (20.03.2014)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2014/041052 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07C 319/20 (2006.01) **C07D 251/16** (2006.01)
C07C 323/58 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/068878

(22) Internationales Anmeldedatum:
12. September 2013 (12.09.2013)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
12184687.7 17. September 2012 (17.09.2012) EP

(71) Anmelder: **BAYER CROPSCIENCE AG** [DE/DE];
Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim (DE). **BAYER
TECHNOLOGY SERVICES GMBH** [DE/DE]; 51368
Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: **FORD, Mark James**; Feldbergstr. 96b, 61389
Schmitten (DE). **SEVERINS, Christian**; Fliederweg 9,
51379 Leverkusen (DE).

(74) Anwalt: **BIP PATENTS**; c/o Bayer Intellectual Property
GmbH, Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10,
40789 Monheim (DE).

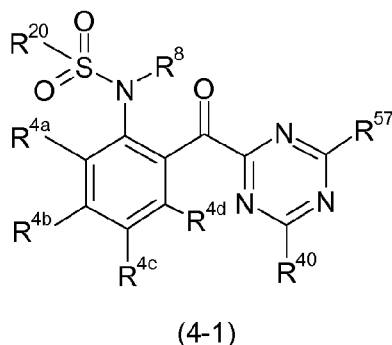
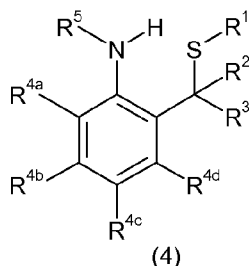
(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: CONTINUOUS METHOD FOR PRODUCING ORTHO-SUBSTITUTED ANILINES IN A FLOW REACTOR

(54) Bezeichnung : KONTINUIERLICHES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ORTHO-SUBSTITUIERTEN
ANILINEN IN EINEM FLUSSREAKTOR



(57) **Abstract:** The invention relates to a continuous method for producing ortho-substituted anilines in a flow reactor and a multi-step method for producing N-alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkanesulfonamides. The invention further relates to a continuous method for producing ortho-substituted anilines of formula (4) in a flow reactor in the presence of a nitrogen base that has no NH group, and a multi-step method for producing herbicidal N-alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkanesulfonamides of formula (4-1), wherein the continuous method for producing ortho-substituted anilines of formula (4) in a flow reactor forms the first step of the multi-step method for producing the herbicidal active ingredients of formula (4-1).

(57) **Zusammenfassung:** Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen in einem Flussreaktor sowie mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden. Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen der Formel (4) in einem Flussreaktor in Gegenwart einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, sowie mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von herbiziden N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamidender Formel (4-1) wobei das kontinuierliche Verfahren zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen der Formel (4) in einem Flussreaktor den ersten Verfahrensschritt des mehrstufigen Verfahrens zur Herstellung der herbiziden Wirkstoffe der Formel (4-1) bildet.



WO 2014/041052 A1



SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz
3)

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent
zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)

5 Kontinuierliches Verfahren zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen in einem Flussreaktor

Beschreibung

10 Die Erfindung betrifft das Gebiet der chemischen Synthese von biologisch aktiven Verbindungen im technischen Maßstab, insbesondere die Synthese von ortho-substituierten Anilinen als Zwischenprodukte für die nachfolgende Herstellung von Feinchemikalien und von Wirkstoffen für die Landwirtschaft, unter Einsatz eines Flussreaktors zur kontinuierlichen Durchführung der Synthese.

15 Der selektive Austausch von Wasserstoff an einem aromatischen System mit einem substituierten Kohlenstoff-Atom gehört zu einer der fundamentalen Umsetzungen in der organischen Chemie und ist damit bekannt.

20 Zur Klasse von Verbindungen, die so hergestellt werden können, gehören 2-Oxindole (Dihydroindol-2-one) und deren Vorprodukte. Oxindole und deren Vorprodukte sind vielseitig verwendbare Zwischenprodukte für Wirkstoffsynthesen (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2109; JP 2008-101014; WO 96/41799 A1).

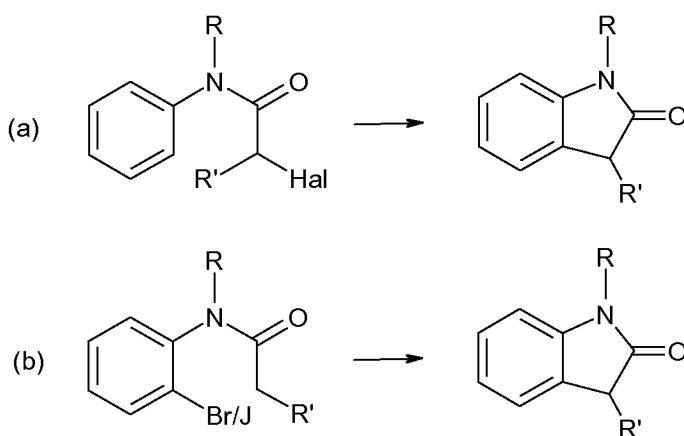
25 Die meisten der beschriebenen Synthesen von Oxindolen, die sog. Stolle-Synthesen (siehe Schema 1 (a)), verwenden eine Variation der Friedel-Crafts-Reaktion (Stolle Synthesis, W.C. Sumpter, Chem. Rev. 1945, 37, 443-449). Jedoch sind Stolle-Synthesen nur bedingt einsetzbar, da deren Durchführung stark saure Bedingungen sowie den Einsatz eines elektronenreichen Anilins erfordern.

30 Daneben sind Radikal- (siehe Schema 1 (b)), Nitrenium-ion-Reaktionen und Organolithium-Reaktionen sowie photochemische Methoden bekannt. Deren Anwendbarkeit ist jedoch ebenfalls limitiert durch den jeweils herzustellenden Typ von Oxindolen, die Kompatibilität von Substraten, den Reaktionsbedingungen sowie durch die Bedingung, dass der Aromat bereits einen substituierbaren Halogen-Substituenten

aufweisen muss.

Radikal-Verfahren (siehe Schema 1(b)) sind beschrieben in: 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.

Schema 1 – Bekannte Oxindol-Synthesen:

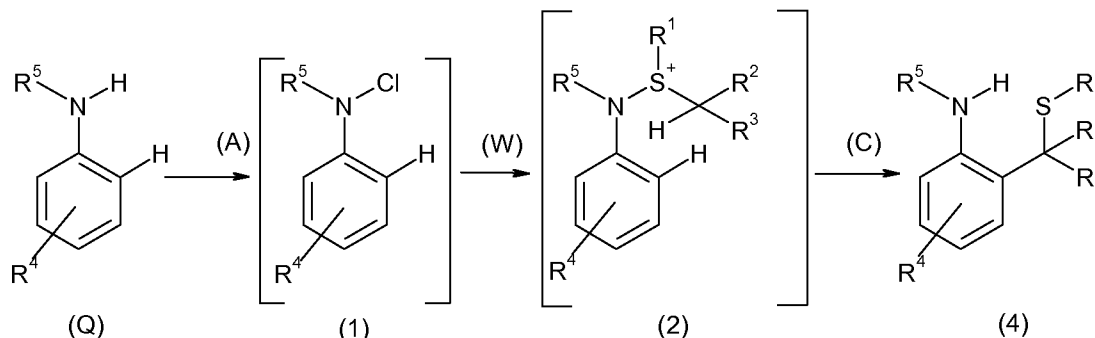


Das Verfahren von Gassman *et al.* (Organic Synthesis Coll., Vol. 6, 601 und Vol. 56, 72), welches, ausgehend von Anilin und Methylthioacetat-Ester, über Chlorierung und Behandlung mit Triethylamin bei -70°C erfolgt (s. Schema 2), erscheint geeignet im Hinblick auf die Durchführbarkeit, die Verfügbarkeit der Edukte, die Dauer der Reaktion (Reaktionsgeschwindigkeit) und die Reproduzierbarkeit.

Jedoch ist bekannt, dass gute Ausbeuten nur bei tiefen Temperaturen erzielt werden können, nämlich, wenn die während der Reaktion auftretenden instabilen N-Chlor- (1) oder N-Sulfonium- (2) Zwischenprodukte (siehe Schema 2) unter -65°C, nämlich im Normalfall bei -78°C, gebildet werden (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). Die Durchführung einer Reaktion im technischen Maßstab bei Temperaturen unter -65°C erfordert jedoch bereits apparativ einen höheren Aufwand und ist zudem

aufgrund der durch die Kühlung verursachten hohen Betriebskosten nachteilig.

Schema 2 – Reaktionsverlauf gemäß Gassman über Anilinchlorierung:



5 Q = Anilin

A = Chlorierungsmittel (z.B.: tert-Butylhypochlorit, t-BuOCl)

W = Thioether ($R^1-S-CH(R^2)R^3$)

C = Tertiäre Amin-Base (z.B.: Triethylamin)

- 10 Chlorierungsmittel der Wahl ist laut Literatur das instabile und explosive tert-Butylhypochlorit, wobei das Nebenprodukt der Chlorierung den neutralen tert-Butylalkohol ergibt. In den wenigen Fällen, bei denen Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2) als Chlorierungsmittel eingesetzt worden war, wurde eine zweite, nicht nukleophile Base, wie "proton sponge", eingesetzt (Johnson, J. Org. Chem. 1990, 55, 1374; Warpehoski,
- 15 Tetrahedron Lett. 1986, 27, 4103). Da beide Varianten bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden müssen, ist dies jedoch keine vorteilhafte Lösung zur Durchführung der Reaktion im technischen Maßstab. Die Zugabe der tertiären Aminbase (C) erfolgt beim Gassman-Verfahren erst im abschließenden Schritt (siehe Schema 2) und dient der Deprotonierung des Zwischenproduktes (2) zur Einleitung
- 20 der Umwandlung des Zwischenprodukts (2) in das ortho-substituierte Anilin (4).

Aus WO 2012/028162 A1 ist ein verbessertes Batch-Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) ebenfalls ausgehend von einem Thioether und einem Anilin der Formel (Q) bekannt, wobei als Chlorierungsmittel ebenfalls Sulfonylchlorid

25 (SO_2Cl_2) eingesetzt wird.

Der Kern der in WO2012/028162 A1 offenbarten Lehre betrifft die Erkenntnis, dass

ein Überschuss an den überraschenderweise elektronenarmen Anilinen als milde Base bei der Bildung von Produkt der Formel (4) fungiert. Dies ist überraschend gegenüber der Standard-Gassmann-Reaktion, welche die abschließende Zugabe eines zusätzlichen tertiären Amins lehrt (vgl. Schemata 2 und 3: C = Tertiäre Amin-Base, z.B.: Triethylamin). Das Anilin ist offensichtlich in der Lage, die Umlagerung zum Produkt der Formel (4) zu katalysieren und daher auch HCl von einem Chlorsulfonium-Zwischenprodukt der Formel (3) zu eliminieren, welches nur zu Nebenreaktionen führen würde. Hinweise auf besondere Maßnahmen zur Durchführung der in WO 2012/028162 A1 offenbarten Reaktion unter Einsatz eines Flussreaktors zur kontinuierlichen Durchführung der Synthese werden in dem genannten Dokument nicht gegeben.

Aus US 3,972,894 ist ein weiteres von Gassmann entwickeltes Batch-Verfahren bekannt, bei dem zur Herstellung von Oxindolen zunächst ortho-substituierte Aniline als Intermediate hergestellt werden. Als Edukte zur Gewinnung der ortho-substituierten Aniline werden N-Halogenaniline und β -Thioester oder β -Thioamide eingesetzt. Bei der Umsetzung der Edukte wird als Zwischenprodukt ebenfalls eine Azasulfonium-Verbindung der Formel (2) gebildet, welche ebenfalls erst im abschließenden Schritt (siehe Schema 2) mit einer Base zu einem ortho-substituierten Anilin umgesetzt wird. Als geeignete Basen sind niederkettige Alkylamine, wie Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tributylamin und aromatische Amine wie z.B. Pyridin genannt. Hinweise auf besondere Maßnahmen zur Durchführung der in US 3,972,894 offenbarten Reaktion unter Einsatz eines Flussreaktors zur kontinuierlichen Durchführung der Synthese werden in dem genannten Dokument nicht gegeben.

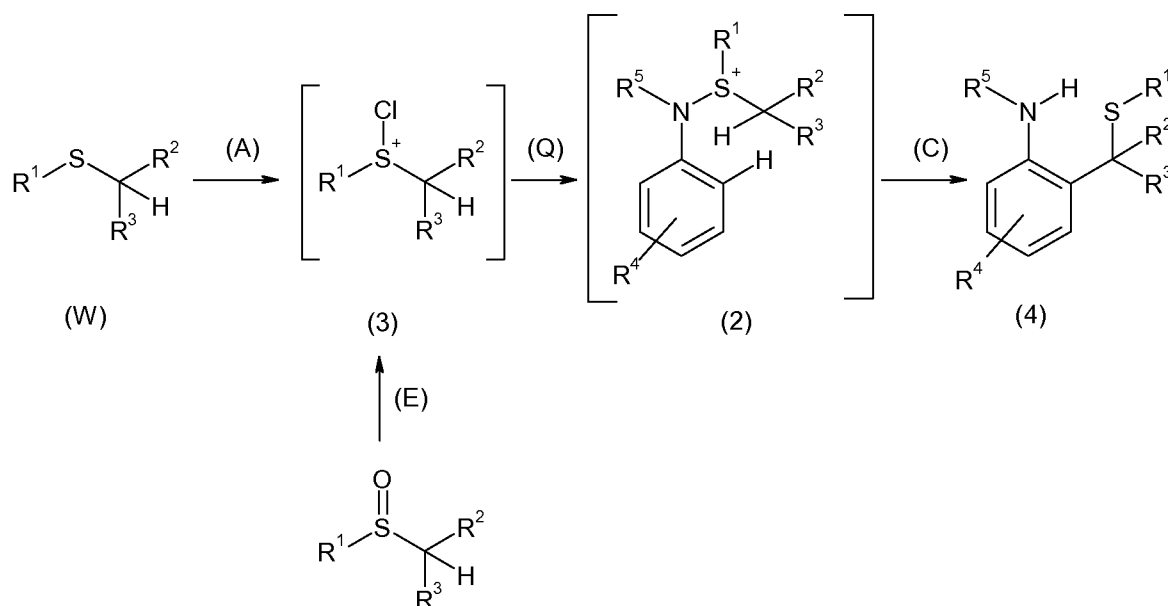
Für die Synthese von Oxindolen ist das durch die Anwendung der Gassman Reaktion erhaltene Produkt (4) eine Schlüsselvorstufe. Eine neue Alternative zur weiteren Umsetzung von Verbindungen (4) zum jeweiligen Oxindol ist in WO 2010/127786 A1 beschrieben.

Eine weitere Alternative zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen der Formel

(4) beschreibt Wright *et al.* (Tetrahedron Lett. 1996, 37, 4631). Dabei wird das Chlorsulfonium-Zwischenprodukt (3) aus einem Sulfoxid und Oxalylchlorid hergestellt und weiter zu dem Produkt der Formel (4) umgesetzt (s. Schema 3). Die Zugabe der tertiären Aminbase (C) erfolgt bei dem von Wright *et al.* beschriebenen Verfahren erst im abschließenden Schritt (siehe Schema 3).

Jedoch ist das Chlorsulfonium-Zwischenprodukt (3) ebenfalls instabil. Außerdem muss für diese Reaktion zuerst das Sulfoxid hergestellt und isoliert werden. Aus Gründen der Stabilität muss die Reaktion ebenfalls bei tiefen Temperaturen, nämlich bei -78°C ablaufen. Zudem muss die Reaktion stufenweise durchgeführt werden, um eine Reaktion zwischen Anilin und Oxalylchlorid zu vermeiden.

Schema 3 – Reaktionsverlauf über Chlorsulfonium-Zwischenprodukt:



W = Thioether ($\text{R}^1\text{-S-CHR}^2\text{R}^3$)

A = Chlorierungsmittel (z.B.: tert-Butylhypochlorit, t-BuOCl)

Q = Anilin

C = Tertiäre Amin-Base (z.B.: Triethylamine)

E = Oxalylchlorid (COCl_2)

Die Gründe für die Empfindlichkeit der in Schema 3 gezeigten Reaktion gegenüber höheren Reaktionstemperaturen, d.h. gegenüber Reaktionstemperaturen von über -70°C , und die Gründe für die Notwendigkeit die Reaktion immer stufenweise durchzuführen, sind vielfältig.

5

Wesentlich ist zunächst, dass die an der in Schema 3 gezeigten Reaktion beteiligten funktionellen Gruppen, d.h. das Stickstoff-Atom des Anilins und das Schwefel-Atom des Thioethers, unverändert sowohl im Produkt (4) als auch im Edukt vorkommen.

10 Vor diesem Hintergrund wäre eine selektive Chlorierung, in der das Produkt (4) direkt, d.h. während der Reaktion, und zugleich mit hoher Ausbeute, d.h. quantitativ, gebildet wird, nicht zu erwarten. Dies erklärt auch warum alle literaturbekannten Methoden eine stufenweise Reaktionsführung anwenden, bzw. vorschlagen.

15 Außerdem besteht bei der Chlorierung von Verbindungen wie Anilinen das Problem der Kernchlorierung, d.h. der unerwünschten Chlorierung des aromatischen Benzolkerns anstatt der gewünschten Chlorierung des Aminosubstituenten. Durch Kernchlorierung kann sich das N-Chloranilin bei Reaktionstemperaturen von über -65°C in einen im Kern chlorierten Aromaten umwandeln (siehe Schema 4).

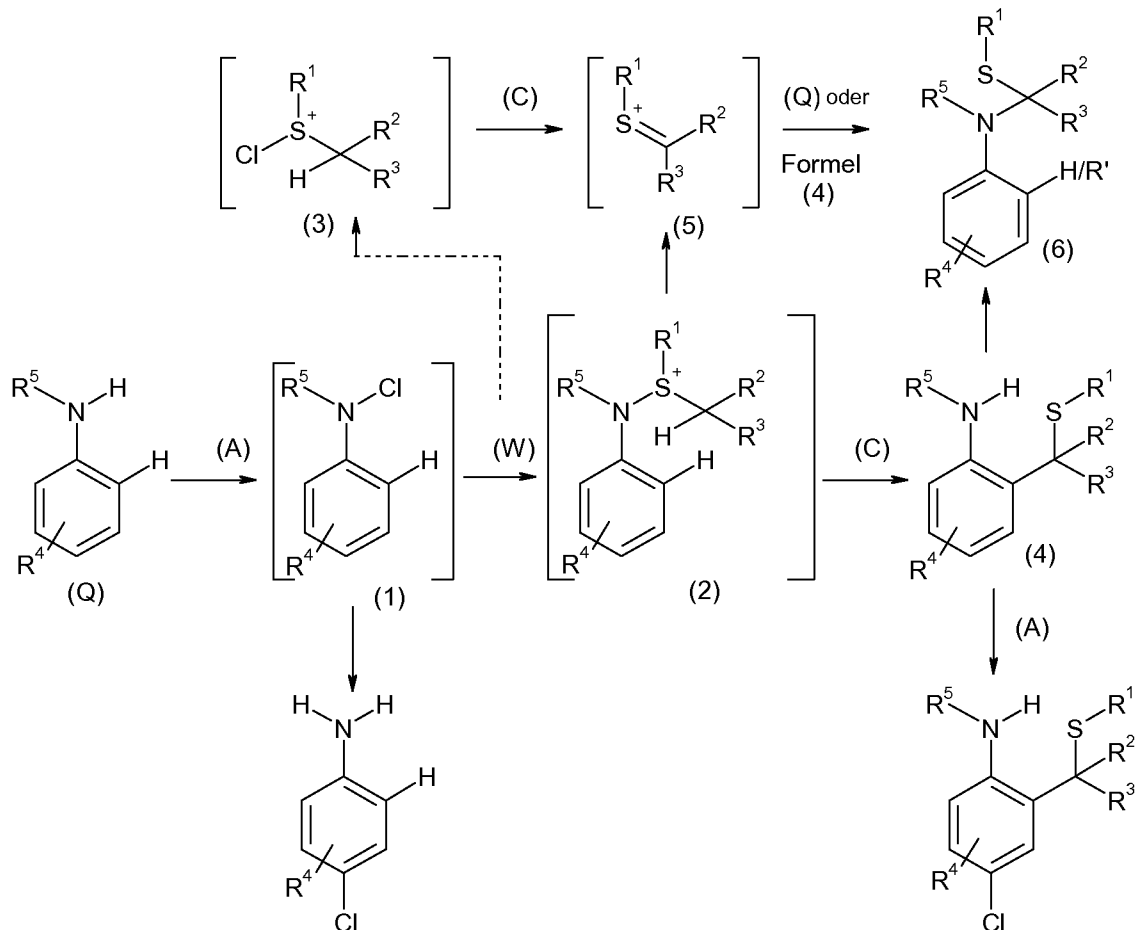
20

Das Problem der Kernchlorierung lässt sich gemäß Lengyel et al. am Beispiel von Acetanilid verdeutlichen. Die Wahrscheinlichkeit der Kernchlorierung ist davon abhängig, ob der Benzolkern elektronenreich oder eher elektronenarm ist. Obwohl Acetanilid im Vergleich zu N-Chloranilin deutlich weniger elektronenreich ist und somit
25 deutlich weniger zur Kern-Chlorierung neigen sollte, erfolgt mit tert-Butylhypochlorit als Chlorierungsmittel bereits bei einer Reaktionstemperatur von 0°C Kernchlorierung (Lengyel et al. Synth. Comm., 1998, 28 (10), 1891-1896).

Weiterhin können die Sulfonium-Zwischenprodukte (2) oder (3) in Gegenwart von
30 Basen durch Eliminierung das reaktive Nebenprodukt (5) bilden. Das reaktive Nebenprodukt (5) kann z.B. mit einem Anilin kondensieren. Dabei wurde durch die sog. Pummerer-Oxidation des $\text{R}^2\text{-CH-R}^3$ -Restes irreversibel die Nebenkompente (6)

erzeugt (s. Schema 4). Zudem können sich auch andere Oxidationsprodukte (Dimere) bilden.

Schema 4 – Mögliche Nebenreaktionen bei der Herstellung einer Verbindung der Formel (4):



(Die Bezeichnungen der Edukte und der übrigen Reagenzien in Schema 4 entsprechen den Bezeichnungen aus Schema 3.)

10

In WO 2010/127786 A1 ist beschrieben wie einige der vorgenannten Nachteile überwunden werden können und die Ausführbarkeit einer technischen Batch-Reaktion durch Beispiele belegt. Bei Durchführung einer Batch-Reaktion gemäß WO 2010/127786 A1 werden jedoch Temperaturen unter -20°C als erforderlich angesehen, so dass bei der Durchführung der Batch-Reaktion im technischen Maßstab hohe Energiekosten entstehen. Außerdem erfordert die wiederholt erforderliche Kühlung des Batch-Kessels ausgehend von der Raumtemperatur auf

15

unter -20°C viel Zeit.

5 Vor diesem Hintergrund wäre es von erheblichem Vorteil, wenn die Reaktion zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor durchgeführt werden könnte.

10 In einem Flussreaktor muss ein im Vergleich zur Batch-Reaktion kleines Volumen auf niedrige Temperatur gebracht werden, wobei die weitere Reaktion kontinuierlich, d.h. ohne Unterbrechung, durchgeführt werden kann. Die Vorteile des Einsatzes eines Flussreaktors bestehen, allgemein betrachtet, in der Verbesserung der Produktivität bei vereinfachtem Verfahrensablauf.

15 Allerdings erwies sich die Übertragung der in WO 2010/127786 A1 offenbarten, für die Durchführung einer Batch-Reaktion vorgesehenen, Reaktionsbedingungen, auf die Bedingungen in einem Flussreaktor, d.h. die Übertragung der Bedingungen auf die kontinuierliche Durchführung der Reaktion in einem Flussreaktor, bereits aufgrund der Bildung von schwer löslichen Salzen im Reaktionsgemisch als problematisch und nicht umsetzbar.

20

Tatsächlich sind Reaktionen, bei denen Salze gebildet werden, sehr schwer in Flussreaktoren zu bewältigen, wenn diese Salze als Feststoffe ausfallen. Solche Feststoffe verursachen in einem Flussreaktor die Verkrustung und Blockade der Mikrokanäle und kleinvolumigen Mischkammern. Allerdings beruht die Funktion eines Flussreaktor-Systems gerade auf der Gängigkeit dieser Mikrokanäle und Mischkammern. Die während der Reaktion gebildeten Ausfällungen und die daraus entstehenden Suspensionen sind daher unbedingt zu vermeiden, wenn eine Reaktion in einem Flußreaktor ohne Unterbrechung und auf verlässliche Weise durchführbar sein soll. Besonders ungünstig ist auch das Auftreten von schwer löslichen Salzen und/oder von viskosen Suspensionen, wenn eine Reaktion mit einer technisch relevanten Konzentration, d.h. im technischen Maßstab, ausgeführt werden soll.

25

30

Die Anwendung der in WO 2010/127786 A1 offenbarten Bedingungen, die allein auf die Durchführung des sog. Batch-Verfahrens ausgerichtet sind, bei der kontinuierlichen Durchführung der Reaktion in einem Flussreaktor erwies sich als sehr problematisch.

5

Die Schwierigkeiten könnten darauf beruhen, dass das bei dem vorliegenden Verfahren als Edukt eingesetzte Anilin während der Reaktion aufgrund seiner basischen Eigenschaften in Gegenwart eines Chlorierungsmittels chloriert wird. Bei der Chlorierung entsteht HCl, in dessen Gegenwart jedoch zumindest ein Teil des chlorierten Anilins als festes HCl-Salz ausfällt.

10

Bei einer Batch-Reaktion sind diese Ausfällungen, im Gegensatz zur Durchführung derselben Reaktion im Flussreaktor, nicht weiter störend, weil das HCl-Salz des Anilins mit dem freien Anilin im Gleichgewicht steht. Das gilt auch dann, wenn die Einstellung des Gleichgewichts wegen der Löslichkeit des Salzes nur langsam erfolgt. Bei einer Batch-Reaktion kann sich das genannte Gleichgewicht, bei fortschreitender Chlorierung immer wieder erneut einstellen, so dass trotz abnehmender Menge an freiem Anilin, wiederholt neues Anilin für die Reaktion zur Verfügung steht.

15

Bei Durchführung der gleichen Reaktion in einem Flussreaktor sind dagegen die Rahmenbedingungen für die Neueinstellung des Gleichgewichts nicht gegeben. Hauptgrund dafür, ist die vergleichsweise kurze Verweildauer der Edukte in dem jeweiligen Reaktorabschnitt, der für den Ablauf der Reaktion im Flussreaktor vorgesehen ist. Daher kann die Einstellung eines chemischen Gleichgewichtes im jeweiligen Abschnitt eines Flussreaktors nicht, bzw. nur sehr bedingt erfolgen.

20
25

Bei der Übertragung der für die Batch-Reaktion etablierten Bedingungen auf die Durchführung derselben Reaktion in einem Flussreaktor fällt das Edukt als Anilin-HCl-Salz aus. Aufgrund dieser Salzbildung entsteht eine dicke, d.h. hoch viskose, Suspension. Diese Suspension ist nicht forderfähig, so dass die Passage des Reaktionsgemischs durch die den Flussreaktor aufbauenden Komponenten entweder sehr erschwert oder unmöglich ist.

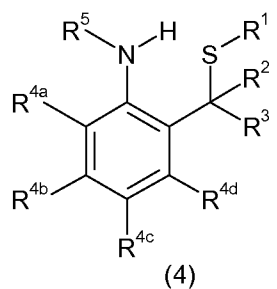
30

Außerdem wird der Reaktion durch die Salzbildung das Edukt Anilin entzogen, so dass sich im nächsten Reaktionsabschnitt des Flussreaktors ein Überschuss an Chlorierungsmittel ergibt. Dieser Überschuss erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass unerwünschte Nebenreaktionen erfolgen, insbesondere die unerwünschte Chlorierung des ebenfalls als Edukt eingesetzten Thioethers.

Vor diesem Hintergrund besteht die Aufgabe der Erfindung in der Bereitstellung eines modifizierten Verfahrens, das die Herstellung von ortho-substituierten Anilinen der Formel (4) ausgehend von Anilinen der Formel (Q) im technischen Maßstab unter Einsatz eines Flussreaktors ermöglicht. Insbesondere besteht die Aufgabe der Erfindung in der Bereitstellung eines kontinuierlichen Verfahrens zur Herstellung von ortho-substituierten Anilinen der Formel (4) unter Vermeidung von viskosen feststoffhaltigen Suspensionen während der Durchführung der Reaktion in einem Flussreaktor.

Überraschend wurde im Rahmen der anfänglichen Bemühungen zur Lösung der Aufgabe erkannt, dass die bereits zum Beginn der Reaktion erfolgende Zugabe mindestens einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, die Löslichkeit des Reaktionsgemischs insgesamt verbessert.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Verbindungen der Formel (4)



worin

R^1 für (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht,

R^2 für einen elektronenziehenden oder für einen aktivierenden Substituenten steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- CN,

- NO₂,

5 - CO-R^{1'}, wobei R^{1'} wie R¹ definiert ist und R^{1'} gleich oder anders ist als R¹,

- CO-X, wobei X für OR^{1''}, SR^{1''} oder NR^{2'}R^{2''} steht, worin

R^{1''} wie R¹ definiert ist und R^{1''} gleich oder anders ist als R¹, und

worin R^{2'} und R^{2''} unabhängig voneinander jeweils für H, (C₁-C₆)

Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl

10 stehen oder R^{2'} und R^{2''} alternativ einen Ring bilden,

- SO(n)-R^{1'''}, worin R^{1'''} wie R¹ definiert ist, wobei R^{1'''} jeweils gleich oder

anders ist als R¹ und wobei n 0, 1, oder 2 ist,

- Aryl, und

- Heteroaryl,

15 R^3 für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht,

R^{4a} bis R^{4d} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe

bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CN, NO₂ sowie aus

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder

20 mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-

Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

(C₃-C₇)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder durch einen

oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-

Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bestehenden Gruppe,

25 substituiert ist,

(C₁-C₆)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest unsubstituiert ist oder durch einen oder

mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-

Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

(C₃-C₇)-Cycloalkoxy, wobei der Cycloalkoxyrest unsubstituiert ist oder durch

30 einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor,

(C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist,

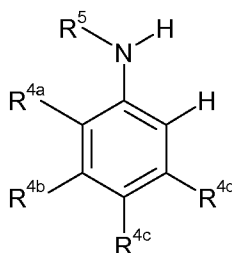
CO-X, wobei X für OR^{1''}, SR^{1''} oder NR^{2'}R^{2''} steht, worin R^{1''} wie R¹ definiert ist und R^{1''} gleich oder anders ist als R¹, und worin R^{2'} und R^{2''} wie R³ definiert sind, wobei R^{2'} und R^{2''} jeweils gleich oder anders sind als R³, oder R^{2'} und R^{2''} einen Ring bilden,

- 5 Phenyl oder 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder ein fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring mit 1 bis 2 Heteroatomen, wobei die Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt sind, aus der Gruppe bestehend aus O oder N und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylthio bestehenden Gruppe, substituiert ist, und
- 10 R⁵ für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht,

bei dem in einem Flussreaktor in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels als

- 15 Edukte

- ein Anilin (Q)



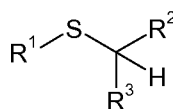
(Q) ,

worin

R^{4a} bis R^{4d} und R⁵ wie für Verbindungen der Formel (4) definiert sind, und

- 20

- ein Thioether (W)



(W) ,

worin

R¹, R² und R³ wie für Verbindungen der Formel (4) definiert sind,

eingesetzt werden, wobei die Edukte der Formeln (Q) und (W) in Gegenwart

- eines Chlorierungsmittels, und
- mindestens einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist,

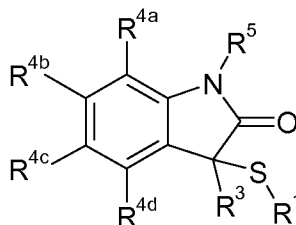
umgesetzt werden.

5

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (4), in welchen die Reste R^{4a} bis R^{4d} unabhängig voneinander jeweils für H, F, Cl, Br, I, CF_3 , CN, NO_2 oder CO-X stehen, wobei X für $OR^{1''}$, $SR^{1''}$ oder $NR^{2'}R^{2''}$ steht, worin $R^{1''}$ wie R^1 definiert ist und $R^{1''}$ gleich oder anders ist als R^1 , und worin $R^{2'}$ und $R^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen. Die

10

Reste $R^{2'}$ und $R^{2''}$ können alternativ auch einen Ring bilden.
Ausgehend von Verbindungen der Formel (4) werden Oxindol-Verbindungen der Formel (7-1)



(7-1)

15

erhalten durch die Extraktion des tertiären Amins aus der die Verbindungen der Formel (4) enthaltenden Reaktionslösung oder durch das Aufkonzentrieren der die Verbindungen der Formel (4) enthaltenden Reaktionslösung und anschließendes Versetzen des Konzentrats mit einer alkoholischen HCl-Lösung, bevorzugt 0,4 N HCl, wobei bei einer Temperatur im Bereich von 0° bis 40°C nachgerührt wird.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass dem Reaktionsgemisch von Anfang an eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, zugegeben wird. Durch die Zugabe der Stickstoffbase wird das Ausfallen von bereits chlorierten Anilinmolekülen als HCl-Salz unterbunden.

25

Die bereits bei Reaktionsbeginn, und optional im Verlauf der Reaktion gegebenenfalls wiederholt, zugegebene Stickstoffbase zeichnet sich dadurch aus, dass es keinen an

den Stickstoff gebundenen Wasserstoff, d.h. keine NH-Gruppe, aufweist. Stickstoff-Basen, die keine NH-Gruppe aufweisen, können auch als „Amine ohne freies NH“ bezeichnet werden. Eine große Gruppe von Stickstoff-Basen, die keine NH-Gruppe aufweisen, sind tertiäre Amine. Die für die Durchführung des erfindungsgemäßen
5 Verfahrens einsetzbaren Amine zeichnen sich außerdem durch ihre basischen Eigenschaften aus.

Neben tertiären Aminen sind auch unsubstituierte Pyridine oder substituierte oder unsubstituierte Chinoline Stickstoff-Basen, die jeweils ebenfalls keine NH-Gruppe
10 aufweisen und zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet sind.

Der Kern der Erfindung betrifft den unerwarteten und zugleich sehr vorteilhaften Umstand, dass das in Gegenwart eines Chlorierungsmittels entstehende HCl-Salz einer Stickstoff-Base ohne NH-Gruppe, insbesondere das in Gegenwart eines
15 Chlorierungsmittels entstehende HCl-Salz einer der im vorhergehenden Absatz genannten bevorzugten Stickstoffbasen, in dem zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) gewählten Lösungsmittel während der gesamten Reaktion gelöst vorliegt.

20 Der Vorteil beruht darauf, dass die Stickstoffbasen das in Gegenwart des Chlorierungsmittels entstehende HCl aufnehmen, ohne selbst chloriert zu werden, und dabei in dem für die Durchführung der Reaktion zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) gewählten Lösungsmittel gelöst bleiben. So wird durch die Zugabe einer der genannten Stickstoff-Basen erreicht, dass das Edukt Anilin nicht als
25 unlösliches HCl-Salz ausfällt.

Der Einsatz von Stickstoff-Basen, die jeweils keine NH-Gruppe aufweisen, bewirkt auch die Vermeidung anderer Nebenreaktionen. So kann in Gegenwart eines Chlorierungsmittels bei einer Aminbase mit „freiem H“, wie z.B. bei einem sekundären
30 Amin, eine N-Cl Bindung entstehen. Das chlorierte Amin kann in einer unerwünschten Nebenreaktion mit dem Thioether (W) reagieren, so dass der angestrebten Hauptreaktion der Thioether als Edukt entzogen wird.

Zudem bewirkt der Aufbau des nach Vermeidung von schwer löslichen oder von viskosen Reaktionsgemischen einsetzbaren Flussreaktors eine schnelle räumliche Trennung von Edukten und Produkten. Durch die schnelle räumliche Trennung der Edukte von den Produkten in einem Flussreaktor kann die erneute Chlorierung des bereits chlorierten Reaktionsprodukts der Formel (4) zusätzlich vermieden werden.

Ungeachtet des Problems der Bildung von als Feststoff ausfallenden Anilin-HCl-Salzen während einer chemischen Reaktion, ist im Hinblick auf das vorliegende Verfahren zunächst zu bedenken, dass man nach bisherigem Kenntnisstand bei einer Reaktion gemäß Schema 2, zur Vermeidung von Nebenreaktionen (siehe Schema 4) nicht erwägen würde, dem Reaktionsgemisch vor Abschluss der Chlorierung, ein tertiäres Amin zuzugeben.

Weiterhin ist im Hinblick auf die Abgrenzung der vorliegenden Erfindung gegenüber dem bekannten (originalen) Gassman-Verfahren (siehe Schema 2) festzustellen, dass beim originalen Gassman-Verfahren die Bildung der Verbindung (2) bereits abgeschlossen ist, bevor dem Reaktionsgemisch ein tertiäres Amin zugegeben wird. Beim originalen Gassman-Verfahren erfolgt die Zugabe des tertiärenamins allein, um mittels Deprotonierung die Umwandlung von Verbindungen der Formel (2) in die Verbindungen der Formel (4) zu katalysieren.

Der Erwartung nach müsste die Zugabe eines tertiärenamins bereits zum Reaktionsbeginn bei einer Reaktion gemäß Schema 2 zu einer unerwünschten Chlorierung des tertiärenamins führen. Bei dem durch die Chlorierung entstandenen Chlorsalz des tertiärenamins handelt es sich um eine nicht inerte, d.h. um eine reaktive, Spezies. Diese reaktive Spezies müsste der Erwartung nach unerwünschte Nebenreaktionen, wie beispielsweise die Chlorierung oder Aminierung des als Edukt eingesetzten Thioethers bewirken. Vermutlich aus diesen Gründen ist bei einer Reaktion gemäß Schema 2 die Zugabe einer Stickstoffbase ohne NH-Gruppe bereits zu Reaktionsbeginn bislang nicht bekannt.

Das vorliegende Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung eines ortho-substituierten Anilins der Formel (4) in einem Flussreaktor in Gegenwart einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, ist mit dem wesentlichen Vorteil verbunden, dass das HCl-Salz der eingesetzten Stickstoff-Base in dem für die Reaktion gewählten organischen Lösungsmittel während der gesamten Reaktion, d.h. bei den in den jeweiligen Komponenten des Flussreaktors herrschenden unterschiedlichen Temperaturen, gelöst vorliegt.

Ein wesentlicher die Erfindung betreffender Aspekt ist somit, neben der Auswahl einer geeigneten Stickstoff-Base, die Beachtung und vorherige Bewertung der Löslichkeit des HCl-Salzes der Stickstoff-Base, d.h. die Bewertung der Löslichkeit des Salzes, das sich aus der jeweils ausgewählten Stickstoff-Base in Gegenwart des bei der Reaktion eingesetzten Chlorierungsmittels bildet.

Löslichkeit und Mischbarkeit der Edukte sind wesentliche Voraussetzungen für die Umsetzung der Edukte in einem Flussreaktor, dass dieser auf einer kontinuierlichen Reaktionsführung basiert. Aufgrund der Löslichkeit des HCl-Salzes der Stickstoff-Base können das Anilin (Q), das Chlorierungsmittel sowie der Thioether (W) schnell miteinander und/oder nacheinander gemischt und direkt zu Verbindungen der Formel (4) umgesetzt werden.

Der selektive Verlauf der Reaktion, die das Produkt zugleich auch in hoher Reinheit ergibt, ist besonders überraschend, weil die Stickstoff-Base bei der Chlorierung mit dem Anilin um das Chloratom konkurriert. Die chlorierte Stickstoffbase kann in einer unerwünschten Nebenreaktion mit Thioether reagieren. In diesem ungünstigen, aber zugleich wahrscheinlichen, Fall stünde der Thioether nicht mehr als Reaktionspartner für das Anilin zur Verfügung. Dabei kann nicht vorhergesagt werden, auch nicht von einem Fachmann, ob, bzw. in welchem Umfang, die Zugabe des tertiären Amins (P) die Selektivität der Reaktion zwischen den Edukten, d.h. zwischen dem Anilin (Q) und dem Thioether (W), nach vorangegangener Zugabe eines Chlorierungsmittels negativ beeinflusst.

Die Reaktionstemperatur bei Durchführung der Reaktion im Flussreaktor liegt bevorzugt zwischen - 65° C und 0°C. Dabei ist es besonders bevorzugt wenn die Reaktionstemperatur zwischen - 55°C und - 10°C liegt. Am meisten bevorzugt ist eine Reaktionstemperatur zwischen - 45°C und - 20°C.

5

Eine bevorzugte Gruppe von Stickstoffbasen ohne NH-Gruppe (P) bildet die Gruppe der tertiären Amine. Besonders bevorzugte tertiäre Amine sind Trialkylamine, deren Alkylreste eine Kettenlänge von C₁ – C₁₈ aufweisen.

- Die Alkylgruppen der tertiären Amine können dabei auch zu einem Ring geschlossen sein, so dass cyclische tertiäre Amine vorliegen. Ein bevorzugtes cyclisches tertiäres Amin ist Piperidin. Im Hinblick auf das erfindungsgemäße Verfahren ist ein substituirtes Pyridin einem tertiären Amin gleichwertig, da ein Pyridin gleiche, oder zumindest ähnliche Reaktionen eingeht, die typischerweise auch ein tertiäres Amin eingeht. So können auch benzoanellierte Ringsystem des Pyridins eingesetzt werden.
- 15 Bei Pyridinen ist es bevorzugt, wenn diese zur Gewährleistung ihrer Löslichkeit mindestens durch einen Alkyl-, Alkoxy, oder Halogenrest substituiert sind. Als Substituenten des Pyridins sind Alkylreste und Alkoxyreste mit einer Kettenlänge von C₁-C₁₈ besonders bevorzugt.

- 20 Neben Pyridin sind prinzipiell auch andere Heteroaromaten zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens geeignet. Dabei muss die Basizität dieser Heteroaromaten gleich oder höher sein als die Basizität des Anilins (Q).

- Die genannten Stickstoffbasen ohne NH-Gruppe können alternativ oder in
- 25 Kombination miteinander eingesetzt werden. Ein Gemisch kann neben einem tertiären Amin, ein substituiertes Pyridin und/oder ein benzoanelliertes Ringsystem des Pyridins umfassen. Alternativ kann das Basengemisch ein substituiertes Pyridin und/oder ein benzoanelliertes Ringsystem des Pyridins umfassen.

- 30 Die Pyridinsubstituenten sind bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkyl-, Alkoxy oder Halogenresten, wobei bei Alkylresten und Alkoxyresten eine Kettenlänge von C₁-C₁₈ besonders bevorzugt ist.

Besonders bevorzugte tertiäre Amine sind Trialkylamine, deren Alkylreste eine Kettenlänge von $C_1 - C_{18}$ aufweisen, wobei mindestens einer der Reste eine Kettenlänge von mindestens $C_4 - C_{18}$ aufweist. Die genannte Mindestkettenlänge von
5 sechs C-Atomen bei mindestens einem der drei Reste des Trialkylamins stellt sicher, dass das tertiäre Amin ausreichend lipophil ist, um die Löslichkeit des tertiären Amins im dem gewählten organischen Lösungsmittel zu gewährleisten. Falls die beiden verbleibenden Reste des Restes des Trialkylamins ebenfalls ein Mindestkettenlänge von sechs C-Atomen aufweisen, ist die Lipophilie des Amins entsprechend höher.
10 Dabei können auch entsprechende Kombinationen der Kettenlängen aller Alkylreste auf eine Gesamtkettenlänge von mindestens $C_4 - C_{18}$ ausreichen, um die Löslichkeit des HCl-Salzes zu gewährleisten. Die Alkylreste des Trialkylamins können dabei jeweils unsubstituiert oder substituiert sein.

15 Ein für das vorliegende Verfahren ganz besonders bevorzugtes Trialkylamin ist Tributylamin.

Ein ganz besonders bevorzugtes Pyridin ist 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin.

20 Ein ganz besonders bevorzugtes benzoanelliertes Ringsystem des Pyridins, ist substituiertes oder unsubstituiertes Chinolin, wobei unsubstituiertes Chinolin am meisten bevorzugt ist.

Es ist auch denkbar, dass das Verfahren in einem Gemisch aus Stickstoff-Basen
25 durchgeführt wird, wobei das Gemisch entweder aus

- einem Tributylamin und 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin,
- einem Tributylamin und einem unsubstituierten Chinolin, oder aus
- einem Gemisch aus 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin und einem unsubstituierten Chinolin

30 besteht.

Alternativ ist auch ein aus drei der genannten Stickstoff-Basen bestehendes Gemisch

einsetzbar. Das am meisten bevorzugte Basengemisch mit drei Stickstoff-Basen umfasst Tributylamin, ein unsubstituiertes Chinolin und 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit verschiedenen Lösungsmitteln durchgeführt werden, vorausgesetzt dass das HCl-Salz der Stickstoff-Base bei der gewählten Reaktionstemperatur in diesem Lösungsmittel gelöst ist.

Die Erfüllung der vorgenannten Voraussetzung ist wesentlich für die Durchführung des Verfahrens. Außerdem muss das Lösungsmittel mit dem Chlorierungsmittel kompatibel sein.

10

Diese Anforderungen erfüllen unpolare organische Lösungsmittel, wie

- Chloralkane (beispielsweise Dichlormethan und Dichlorethan),
- Aromaten (beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol),
- Haloaromaten (beispielsweise Chlorbenzol, Dichlorbenzol),
- 15 - substituierte Aromaten (beispielsweise Benzotrifluorid, Chlorbenzotrifluorid, Chlortoluol, Chlorxylol) allein, oder
- eine Mischung, die eines oder mehrere der vorgenannten unpolaren anorganischen Lösungsmittel umfasst.

- 20 Neben unpolaren organischen Lösungsmitteln sind, wie in WO 2010/127786 A1 beschrieben, auch polare organische Lösungsmittel, vorzugsweise Ester-Lösungsmittel, wie zum Beispiel (C₁-C₆) Alkylacetat (beispielsweise Methylacetat, Ethylacetat, n-Propylacetat, iso-Propylacetat, 2-Methyl-Prop-1-ylacetat, n-Butylacetat, But-2-ylacetat, Pentylacetate, Hexylacetate und Cyclalkylacetate, (C₁-C₆) Alkyl und
- 25 Cycloalkylpropionate, (C₁-C₆) Alkyl und Cycloalkyl -n-butyrate, -iso-butyrate, -pentanoate und -hexanoate und -cyclopentanoate und -cyclohexanoate) oder eine Mischung, die eines oder mehrere der vorgenannten unpolaren organischen Lösungsmittel umfasst, zur Durchführung der erfindungsgemäßen Reaktion geeignet.

- 30 Als Chlorierungsmittel kommen alle in dem organischen Lösungsmittel löslichen, dem Fachmann hierfür bekannten Chlorierungsmittel in Frage.

Bevorzugte Chlorierungsmittel sind tert-Butylhypochlorit und Sulfurylchlorid, die vorteilhafterweise beide flüssig sind und außerdem in einem der genannten Lösungsmittel gut löslich sind. Die beiden genannten Chlorierungsmittel können auch gemeinsam, d.h. im Gemisch miteinander, eingesetzt werden. Besonders bevorzugt ist das Chlorierungsmittel Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2).

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens ist vorgesehen, dass in einer ersten Mischkammer vor der Vereinigung der beiden Edukte und vor Zugabe des Chlorierungsmittels mindestens eines der beiden Edukte

- 10 - in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, und
- mit mindestens einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und in dem gewählten organischen Lösungsmittel bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gelöst vorliegt, gemischt wird.

- 15 Ein wesentlicher Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens betrifft dessen Durchführung als eine kontinuierlich ablaufende Reaktion in einem Flussreaktor. Die Möglichkeit der mehrfachen Zugabe, d.h. der wiederholten Zugabe, einer Stickstoff-Base ohne NH-Gruppe, bzw. eines Gemisch derselben, in verschiedenen Reaktionsstadien ist ein wesentlicher Parameter bei der Verfahrensführung. Bei
- 20 Durchführung der kontinuierlichen Reaktion in einem Flussreaktor werden die Reaktionsstadien definiert durch die verschiedenen zum Flussreaktor gehörenden Vorlagekammern, Mischkammern und Verweilstrecken, die dem Reaktionsablauf entsprechend aufeinanderfolgend angeordnet sind.

- 25 Grundsätzlich wird die Base den Edukten bereits in der, bzw. den Vorlagekammern, zugegeben.

- In einer bevorzugten Ausführungsform kann dem Reaktionsgemisch außerdem nach Vereinigung der beiden in einem organischen Lösungsmittel gelösten Edukte und
- 30 nach Zugabe des Chlorierungsmittels, jedoch vor Beschickung der zum Flussreaktor gehörenden Verweilstrecke mit dem Reaktionsgemisch, die Stickstoff-Base erneut zugegeben werden.

Durch die mehrfache Zugabe der Stickstoff-Base wird sichergestellt, dass die Viskosität des Reaktionsgemischs den Betriebsanforderungen im jeweiligen Abschnitt des Flussreaktors, d.h. in den Vorlagekammern, den Mischkammern und den Verweilstrecken, entspricht.

Die Löslichkeit des Reaktionsgemischs in den Verweilstrecken eines Flussreaktors ist besonders wichtig für die Anwendbarkeit des Flussreaktors. Das gilt insbesondere für die Gewährleistung der Betriebsanforderungen der ersten zu einem Flussreaktor gehörenden Verweilstrecke.

Dementsprechend liegt es im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens, dass dem Reaktionsgemisch, nachdem dieses die erste zum Flussreaktor gehörende Verweilstrecke passiert hat, und bevor die zweite zum Flussreaktor gehörende Verweilstrecke mit dem Reaktionsgemisch beschickt wird, eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und deren HCl-Salz in dem gewählten organischen Lösungsmittel bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gelöst vorliegt, erneut zugegeben wird.

Die erneute Zugabe bewirkt, dass die Viskosität des Reaktionsgemischs, den Betriebsanforderungen eines Flussreaktors, insbesondere den Betriebsanforderungen einer zweiten zu einem Flussreaktor gehörenden Verweilstrecke, entspricht.

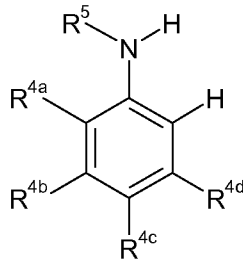
Es liegt im Rahmen der Erfindung, dass dem jeweiligen Reaktionsgemisch nach dem Verlassen einer Verweilstrecke, d.h. vor dem Beschicken der nachfolgenden Verweilstrecke, jeweils erneut eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und deren HCl-Salz in dem gewählten organischen Lösungsmittel bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gelöst vorliegt, zugegeben wird.

Die Durchführung der erneuten, d.h. der wiederholten, Zugabe der Stickstoff-Base wird durch das Synthesebeispiel 1 belegt und entspricht der nachfolgend erläuterten ganz besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens.

In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens ist vorgesehen, dass in einer ersten Vorlagekammer (VO1) des Flussreaktors als Vorlage-Gemisch-1 (VG1), mindestens enthaltend:

5

- ein Anilin (Q):



(Q) ,

worin die Reste R^{4a} bis R^{4d} und R^5 wie in Formel (4) definiert sind,

10

- ein organisches Lösungsmittel, in dem das Anilin (Q) gelöst ist, und
- mindestens eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, vorgelegt wird, und

in einer zweiten Vorlagekammer (VO2) des Flussreaktors ein Vorlage-Gemisch-2 (VG2), mindestens enthaltend:

15

- ein flüssiges Chlorierungsmittel und
- ein organisches Lösungsmittel, das dem in der ersten Vorlagekammer befindlichen Lösungsmittel entspricht,

20

vorgelegt wird, und

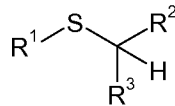
- nachfolgend das Vorlage-Gemisch-1 (VG1) und das Vorlage-Gemisch-2 (VG2) in einer ersten Mischkammer (M1) bei einer Reaktionstemperatur im Bereich zwischen - 65°C und 0°C gemischt werden, und

25

- nachfolgend in einer zweiten Mischkammer (M2) das Reaktionsgemisch aus der ersten Mischkammer (M1) mit einem in einer dritten Vorlagekammer (VO3) eines

Flussreaktors vorgelegten Vorlage-Gemisch-3 (VG3), mindestens enthaltend:

- einen Thioether (W)



5 (W) ,

worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 wie in Formel (4) definiert sind,

- 10
- ein organisches Lösungsmittel, das dem in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Lösungsmittel entspricht, und
 - eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und der in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Stickstoffbase entspricht.

vereinigt wird, und das so erhaltene Gemisch

15

- nachfolgend in einem ersten Verweilelement-1 (VW-1) des Flussreaktors umgesetzt werden, und anschließend

20

- das in dem Verweilelement-1 (VW-1) umgesetzte Gemisch in einer dritten Mischkammer (M3) des Flussreaktors erneut mit einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, und der in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Stickstoffbase entspricht, gemischt wird, und das so erhaltene Gemisch

25

- nachfolgend erneut in einem zweiten Verweilelement-2 (VW-2) des Flussreaktors zu einer Verbindung der Formel (4) umgesetzt wird.

Die vorgenannten Mischungen aus einem Anilin (Q) und einer Stickstoff-Base ohne NH-Gruppe, bzw. aus einem Thioether (W) und einer Stickstoff-Base ohne NH-Gruppe, werden vorzugsweise vorher mit einem Lösungsmittel oder einem

Lösungsmittelgemisch verdünnt, wobei die Mischung abgekühlt werden kann, indem bereits die Zuleitungen zu den Mischkammern (M) vorgekühlt werden.

5 Ebenso kann allein die Stickstoff-Base (Menge Z'') mit einem Lösungsmittel oder alternativ mit einem Lösungsmittelgemisch vorverdünnt werden und zusätzlich vorgekühlt werden, indem die Zuleitungen zu den Mischkammern (M) vorgekühlt werden.

10 Auch das Chlorierungsmittel kann mit einem Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch vorverdünnt werden und kann vorzugsweise vorgekühlt werden, indem die Zuleitungen zu den Mischkammern vorgekühlt werden.

15 Die Einsatzmengen der beiden Edukte, d.h. des Anilins der Formel (Q) und des Thioethers der Formel (W), sowie die Einsatzmengen des Chlorierungsmittels und der Stickstoff-Base sind jeweils über einen weiten Bereich variabel.

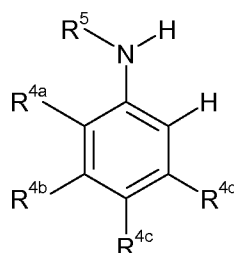
20 Bevorzugt sind die nachfolgend genannten Einsatzmengen: Bis zu 1 Äquivalent, bevorzugt 0,5 bis 1,0 Äquivalente, besonders bevorzugt 0,7 bis 1,0 Äquivalente, insbesondere bevorzugt 0,8 bis 0,95 Äquivalente des Chlorierungsmittels werden mit einer Mischung enthaltend 1 Äquivalent des Anilins (Q) und bis zu 1 Äquivalent, bevorzugt 0,1 bis 0,9 Äquivalente, besonders bevorzugt 0,2 bis 0,5 Äquivalente, insbesondere bevorzugt 0,25 bis 0,35 Äquivalente der Stickstoff-Base (Menge Z) in einer Mischkammer eines Flussreaktors gemischt.

25 Das so erhaltene Gemisch wird direkt mit einer Mischung von einem Äquivalent des Thioethers (W) und bis zu 1 Äquivalent, bevorzugt 0,1 bis 0,9 Äquivalente, besonders bevorzugt 0,5 bis 0,8 Äquivalente, insbesondere bevorzugt 0,65 bis 0,75, Äquivalenten der Stickstoff-Base (Menge Z') jeweils in der Mischkammer eines Flussreaktors gemischt, wobei die gesamt Menge an Amin (Z+Z') größer oder gleich
30 den Äquivalenten des Chlorierungsmittels ist. Nach Durchlaufen einer Verweilstrecke wird die Mischung mit bis zu 2 Äquivalenten, bevorzugt 0,5 bis 1,8 Äquivalenten,

besonders bevorzugt 1,0 bis 1,6 Äquivalenten, der Stickstoff-Base (Menge Z'')
gemischt.

Nachfolgend werden die im Zusammenhang mit der vorliegenden Reaktion
eingesetzten Edukte sowie die in dieser Beschreibung verwendeten chemischen
Begriffen näher erläutert.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Anilin (Q) hat die folgende
Struktur:



(Q) , worin

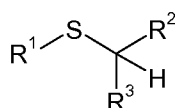
R^{4a} bis R^{4d} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe
bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CN, NO_2 sowie aus
(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder
mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-
Alkoxy oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,
(C_3 - C_7)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder durch einen
oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-
Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy bestehenden Gruppe,
substituiert ist,
(C_1 - C_6)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest unsubstituiert ist oder durch einen oder
mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-
Alkoxy oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,
(C_3 - C_7)-Cycloalkoxy, wobei der Cycloalkoxyrest unsubstituiert ist oder durch
einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor,
(C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist,

- CO-X, wobei X für OR^{1''}, SR^{1''} oder NR^{2'}R^{2''} steht, worin R^{1''} wie R¹ definiert ist und R^{1''} gleich oder anders ist als R¹, und worin R^{2'} und R^{2''} unabhängig voneinander jeweils für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen oder R^{2'} und R^{2''} einen Ring bilden,
- 5 Phenyl oder 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder ein fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring mit 1 bis 2 Heteroatomen, wobei die Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt sind, aus der Gruppe bestehend aus O oder N und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor,
- 10 Chlor, Brom, Iod, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylthio bestehenden Gruppe, substituiert ist, und R⁵ für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht.
- 15 Soweit in dieser Beschreibung auf ein „Anilin“ Bezug genommen wird, ist eine der oben genannten Verbindungen der Formel (Q) gemeint. Voraussetzung zur Durchführung des Verfahrens ist, dass das eingesetzte Anilin in ortho-Position zur Aminogruppe ein Wasserstoffatom aufweist, d.h. das eingesetzte Anilin muss in der ortho-Position unsubstituiert sein. Im Übrigen kann der aromatische Ring des Anilins
- 20 neben der Aminogruppe bis zu vier weitere Substituenten R^{4a} bis R^{4d} aufweisen. Besonders bevorzugt ist eine zweifache Substitution des Anilins (Q), d.h. zwei der Reste R^{4a} bis R^{4d} sind ungleich H.
- Besonders bevorzugt sind Aniline der Formel (Q), in welchen die Reste R^{4a} bis R^{4d}
- 25 unabhängig voneinander jeweils für H, F, Cl, Br, I, CF₃, CN, NO₂ oder CO-X stehen, wobei X für OR^{1''}, SR^{1''} oder NR^{2'}R^{2''} steht, worin R^{1''} wie R¹ definiert ist und R^{1''} gleich oder anders ist als R¹, und worin R^{2'} und R^{2''} wie R² definiert sind, wobei R^{2'} und R^{2''} jeweils gleich oder anders sind als R², oder R^{2'} und R^{2''} einen Ring bilden.
- 30 Ganz besonders bevorzugt ist die nur einfache Substitution des Anilins, d.h. einer der Reste R^{4a} bis R^{4d} ist ungleich H, so dass die Anilin-Edukte am aromatischen Ring des Anilins neben der Aminogruppe einen weiteren Substituenten aufweisen.

Besonders bevorzugt als Rest R^{4a} bis R^{4d} ist Fluor. Ganz besonders bevorzugt ist, wenn R^{4a} , d.h. der Rest in ortho-Stellung zur Amino-Gruppe ein Fluor ist, wobei der aromatische Ring des Anilins im Übrigen nicht substituiert ist.

5

Soweit in dieser Beschreibung auf einen „Thioether“ Bezug genommen wird, ist eine der oben genannten Verbindungen der Formel (W) gemeint. Der im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzte Thioether (W) hat die folgende Struktur:



10

(W) , worin

R^1 für (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes (C_1-C_6) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht, R^2 für einen elektronenziehenden oder aktivierenden Rest, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

15

- CN,
- NO_2 ,
- $CO-R^{1'}$, wobei $R^{1'}$ wie R^1 definiert ist und $R^{1'}$ gleich oder anders ist als R^1 ,
- $CO-X$, wobei X für $OR^{1''}$, $SR^{1''}$ oder $NR^{2'}R^{2''}$ steht, worin

20

$R^{1''}$ wie R^1 definiert ist und $R^{1''}$ gleich oder anders ist als R^1 , und worin $R^{2'}$ und $R^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils für H, (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes (C_1-C_6) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen oder $R^{2'}$ und $R^{2''}$ alternativ einen Ring bilden,

- $SO(n)-R^{1'''}$, worin $R^{1'''}$ wie R^1 definiert ist, wobei $R^{1'''}$ jeweils gleich oder anders ist als R^1 und wobei n 0, 1, oder 2 ist,

25

- Aryl, und
- Heteroaryl, und

R^3 für H, (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes (C_1-C_6) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht.

30

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Verbindungen der Formeln (Q) und (W) sind nach den dem Fachmann bekannten Verfahren herstellbar.

Im Zusammenhang mit den in dieser Beschreibung verwendeten chemischen Begriffen gelten die für den Fachmann üblichen Definitionen, sofern nichts anderes spezifisch definiert ist.

5

Die Reste Alkyl, Alkoxy, Haloalkyl, Haloalkoxy, Alkylamino und Alkylthio sowie die entsprechenden ungesättigten und/oder substituierten Reste im Kohlenstoffgerüst können jeweils geradkettig oder verzweigt sein. Wenn nicht speziell angegeben, sind bei diesen Resten die niederen Kohlenstoffgerüste, z.B. mit 1 bis 6 C-Atomen, bzw. bei ungesättigten Gruppen mit 2 bis 6 C Atomen, bevorzugt. Alkylreste, auch in den zusammengesetzten Bedeutungen wie Alkoxy, Haloalkyl usw., bedeuten z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, t- oder 2-Butyl, Pentyle, Hexyle, wie n-Hexyl, i-Hexyl und 1,3-Dimethylbutyl, Heptyle, wie n-Heptyl, 1-Methylhexyl und 1,4-Dimethylpentyl.

10

15

Cycloalkyl bedeutet ein carbocyclisches, gesättigtes Ringsystem mit vorzugsweise 3 bis 8 C-Atomen, z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod. Haloalkyl bedeutet durch Halogen, vorzugsweise durch Fluor, Chlor und/oder Brom, insbesondere durch Fluor und/oder Chlor, teilweise oder vollständig substituiertes Alkyl, z.B. Monohaloalkyl (= Monohalogenalkyl), Perhaloalkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CF_3CF_2 , CH_2FCHCl , CCl_3 , CHCl_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; Haloalkoxy ist z.B. OCF_3 , OCHF_2 , OCH_2F , $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{O}$, OCH_2CF_3 und $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$; entsprechendes gilt für andere durch Halogen substituierte Reste.

20

25

Aryl bedeutet ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indenyl, Indanyl, Pentalenyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise Phenyl.

30

Ein substituiertes Alkyl steht für ein ($\text{C}_1\text{-C}_6$) Alkyl, das substituiert ist durch einen oder mehrere Reste ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus ($\text{C}_1\text{-C}_6$) Alkyl, ($\text{C}_1\text{-C}_6$) Alkoxy, Aryl, Heteroaryl, und Halogen.

Ein substituiertes Aryl steht für ein mono-, bi- oder polycyclisches aromatisches System, beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indenyl, Indanyl, Pentalenyl, Fluorenyl und ähnliches, vorzugsweise Phenyl, das substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C₁-C₆) Alkyl, (C₁-C₆) Alkoxy, Aryl, Heteroaryl und Halogen.

Ein heterocyclischer Rest oder Ring (Heterocyclyl) kann gesättigt, ungesättigt oder heteroaromatisch sein; er enthält vorzugsweise ein oder mehrere, insbesondere 1, 2 oder 3 Heteroatome im heterocyclischen Ring, vorzugsweise aus der Gruppe N, O, und S; vorzugsweise ist er ein aliphatischer Heterocyclylrest mit 3 bis 7 Ringatomen oder ein heteroaromatischer Rest mit 5 oder 6 Ringatomen. Der heterocyclische Rest kann z.B. ein heteroaromatischer Rest oder Ring (Heteroaryl) sein, wie z.B. ein mono-, bi oder polycyclisches aromatisches System, in dem mindestens 1 Ring ein oder mehrere Heteroatome enthält, beispielsweise Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Triazinyl, Thienyl, Thiazolyl, Thiadiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl und Imidazolyl, oder ist ein partiell oder vollständig hydrierter Rest wie Oxiranyl, Pyrrolidyl, Piperidyl, Piperazinyl, Dioxolanyl, Oxazolinyl, Isoxazolinyl, Oxazolidinyl, Isoxazolidinyl, Morpholinyl, Tetrahydrofuryl. Als Substituenten für einen substituierten heterocyclischen Rest kommen die weiter unten genannten Substituenten in Frage, zusätzlich auch Oxo. Die Oxogruppe kann auch an den Heteroringatomen, die in verschiedenen Oxidationsstufen existieren können, z.B. bei N und S, auftreten.

Substituierte Reste, wie ein substituierter Alkyl-, Aryl-, Phenyl-, Benzyl-, Heterocyclyl- und Heteroarylrest, bedeuten beispielsweise einen vom unsubstituierten Grundkörper abgeleiteten substituierten Rest, wobei die Substituenten beispielsweise einen oder mehrere, vorzugsweise 1, 2 oder 3 Reste aus der Gruppe Halogen, Alkoxy, Haloalkoxy, Alkylthio, Hydroxy, Amino, Nitro, Carboxy, Cyano, Azido, Alkoxycarbonyl, Alkylcarbonyl, Formyl, Carbamoyl, Mono- und Dialkylaminocarbonyl, Sulfamoyl, Mono- und Dialkylaminosulfonyl, substituiertes Amino, wie Acylamino, Mono und Dialkylamino, und Alkylsulfinyl, Haloalkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Haloalkylsulfonyl und, im Falle cyclischer Reste, auch Alkyl und Haloalkyl bedeuten; im Begriff "substituierte

Reste" wie substituiertes Alkyl etc. sind als Substituenten zusätzlich zu den genannten gesättigten kohlenwasserstoffhaltigen Resten entsprechende ungesättigte aliphatische und aromatische Reste, wie gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Phenoxy etc. eingeschlossen. Bei Resten mit C Atomen sind solche mit 1 bis 4 C Atomen, insbesondere 1 oder 2 C Atomen, bevorzugt. Bevorzugt sind in der Regel Substituenten aus der Gruppe Halogen, z.B. Fluor und Chlor, (C₁-C₄)Alkyl, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, (C₁-C₄)Haloalkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C₁-C₄)Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, (C₁-C₄)Haloalkoxy, Nitro und Cyano. Besonders bevorzugt sind dabei die Substituenten Methyl und Fluor.

10

Von den Formeln (4) sind, soweit zutreffend, auch alle Stereoisomeren umfasst. Solche Verbindungen enthalten ein oder mehrere asymmetrische C-Atome, die in den allgemeinen Formeln nicht gesondert angegeben sind. Die durch ihre spezifische Raumform definierten möglichen Stereoisomeren, wie Enantiomere, Diastereomere, können nach üblichen Methoden aus Gemischen der Stereoisomeren erhalten oder auch durch stereoselektive Reaktionen in Kombination mit dem Einsatz von stereochemisch reinen Ausgangsstoffen hergestellt werden.

15

Die erfindungsgemäß einzusetzenden Aniline der Formel (Q) und Thioether der Formel (W) können nach den dem Fachmann bekannten Verfahren hergestellt werden.

20

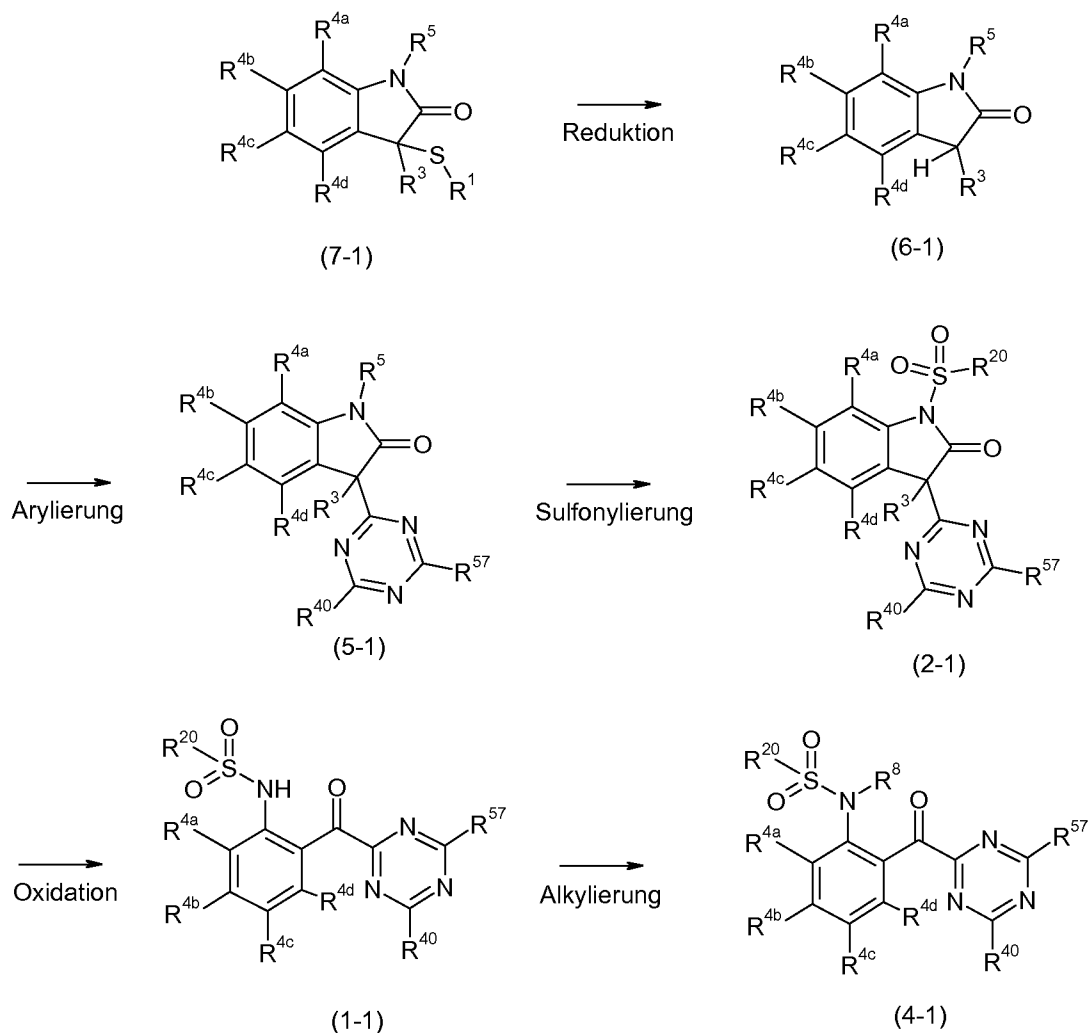
Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft ein mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1-1), bzw. von Verbindungen der Formel (4-1), welche jeweils herbizide Wirkung aufweisen, ausgehend von Verbindungen der Formel (4), bzw. Verbindungen der Formel (4').

25

Bei dem mehrstufigen Verfahren werden zunächst die Verbindungen der Formel (4) in Gegenwart eines Säure-Katalysators zu einem Oxindol der Formel (7-1) umgesetzt. Anschließend werden die Oxindole der Formel (7-1) in den Schritten gemäß Schema 5 zu Verbindungen der Formel (1-1) und N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl] alkansulfonamiden der Formel (4-1) umgesetzt.

30

Schema 5: Mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von für den Pflanzenschutz geeigneten Verbindungen der allgemeinen Formeln (1-1) und (4-1)



5

Das mehrstufige Verfahren zeichnet sich gegenüber den vorbekannten Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]-alkansulfonamiden (4-1) sowie von 2-(Triazinylcarbonyl)sulfon- aniliden (1-1) dadurch aus, dass als Edukte, bzw. als Intermediate, die mittels einer kontinuierlichen Reaktionsführung in einem

10

Flussreaktor gewonnenen ortho-substituierten Aniline der Formel (4), bzw.

Oxindolverbindungen der Formel (7-1), eingesetzt werden. Ein Aspekt der Erfindung umfasst somit auch die Verwendung der in einem Flussreaktor gewonnenen ortho-substituierten Aniline der Formel (4) zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden der Formel (4-1).

15

Der Einsatz eines Flussreaktors hat den Vorteil, dass das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4-1) im Vergleich zu den vorbekannten Verfahren im technischen Maßstab noch effizienter durchgeführt werden kann und zugleich hohe Ausbeuten erhalten werden können.

5

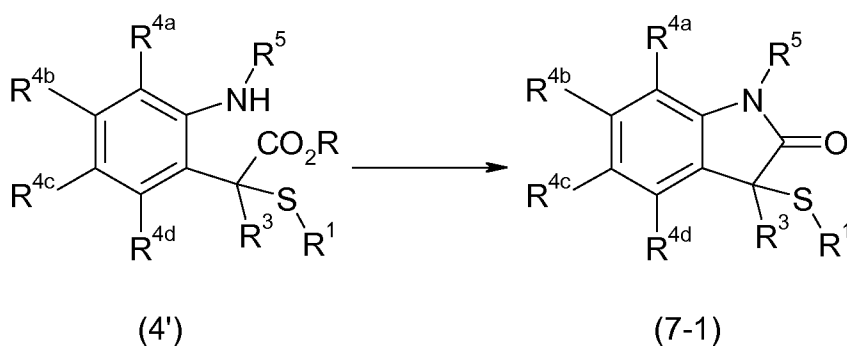
Die Durchführung des mehrstufigen Verfahrens (Gesamtverfahren) wird nachfolgend erläutert: Zunächst wird eine gemäß Anspruch 1 unter dem Einsatz eines Flussreaktors in einem kontinuierlichen Verfahren gewonnene Verbindung der Formel (4) in Gegenwart eines Säure-Katalysators zu einem 3-(Alkylsulfanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on der Formel (7-1) umgesetzt. Die Herstellung von Oxindolen der Formel (7-1) ausgehend von Verbindungen der Formel (4), bzw. hier beispielhaft der Formel (4'), in welchen R^2 bevorzugt für CO_2R , worin R wiederum besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl steht (siehe nachfolgendes Schema), ist dadurch gekennzeichnet, dass die gemäß Anspruch 1 hergestellten Verbindungen der Formel (4) nach Extraktion des

10

- direkt in der Reaktionslösung, oder
- nach dem Aufkonzentrieren der Reaktionslösung

mit einer alkoholischen HCl-Lösung versetzt werden und bei einer Temperatur zwischen 0 bis 40°C nachgerührt werden.

15

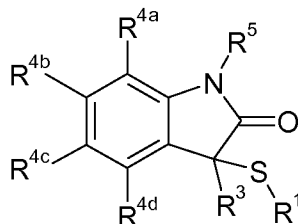


Alternativ erfolgt die Herstellung von Oxindolen der Formel (7-1) ausgehend von Verbindungen der Formel (4), in welchen R^2 für CO-X steht, wobei X $\text{SR}^{1''}$ oder $\text{NR}^{2'}\text{R}^{2''}$ steht, worin $\text{R}^{1''}$ wie R^1 definiert ist und $\text{R}^{1''}$ gleich oder anders ist als R^1 , und worin $\text{R}^{2'}$ und $\text{R}^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils für H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ Alkyl, substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen oder $\text{R}^{2'}$ und $\text{R}^{2''}$ einen Ring bilden.

20

25

Anschließend wird das gemäß dem vorgenannten Vorgehen aus einer Verbindung der Formel (4), bzw. (4'), erhaltene 3-(Alkylsulfanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on der Formel (7-1)



(7-1) , worin

5

R¹ für ein unsubstituiertes (C₁-C₆) Alkyl, ein substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, ein unsubstituiertes Aryl oder ein substituiertes Aryl steht,

R³ für Wasserstoff steht,

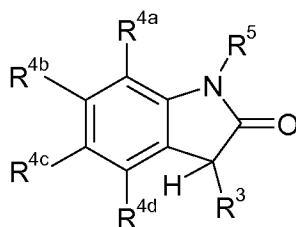
R^{4a} bis R^{4d} wie für Formel (4) definiert sind,

10 R⁵ für Wasserstoff steht,

durch

– Reduktion zu einem 1,3-Dihydro-2H-indol-2-on (6-1)

15



(6-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d}, R³ und R⁷ wie für Formel (7-1) definiert sind,

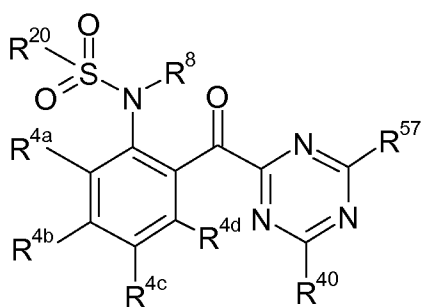
umgewandelt.

20

Bevorzugt ist die Umsetzung von Verbindungen der Formel (7-1), in welchen R⁵ für ein unsubstituiertes oder substituiertes (C₁-C₄)-Alkyl, ein (C₃-C₇)-Cycloalkyl, ein Benzyl oder ein CH₂-C(O)O-(C₁-C₆)-Alkyl steht.

Die mittels Reduktion erhaltenen Verbindungen der Formel (6-1) werden gemäß den in Schema 5 zusammengefassten Reaktionsschritten, d.h. die Schritte der Arylierung, Sulfonylierung, Oxidation sowie der Alkylierung, zu einem Herbizid der Formel (4-1) umgesetzt.

Zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden der Formel (4-1)



(4-1)

, worin

R^{4a} bis R^{4d} wie für Verbindungen der Formel (4), bzw. der Formel (Q) definiert sind, und

R⁸ für

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist,

(C₁-C₆)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkoxyalkyl, wobei jeder der genannten Reste unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist,

steht, und

R²⁰ für

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist, oder

(C₃-C₇)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist, stehen, und

R⁴⁰ und R⁵⁷ unabhängig voneinander jeweils für

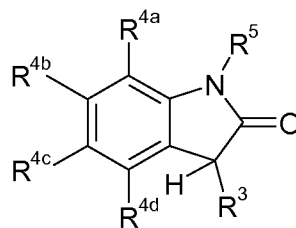
Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

5 (C₁-C₆)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt ist und unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

stehen,

10 ausgehend von einem 1,3-Dihydro-2H-indol-2-on der Formel (6-1)



(6-1) , worin

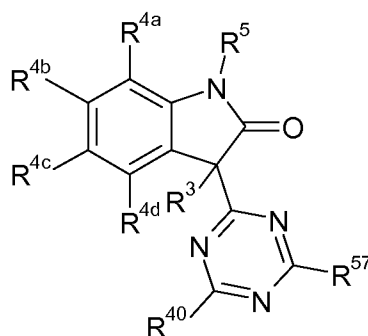
R^{4a} bis R^{4d} wie für Formel (4) definiert sind,

15 R³ für Wasserstoff steht, und

R⁵ für Wasserstoff steht, werden in einem

ersten Schritt durch

20 – Arylierung zu einem triazinylsubstituierten Oxindol der Formel (5-1)



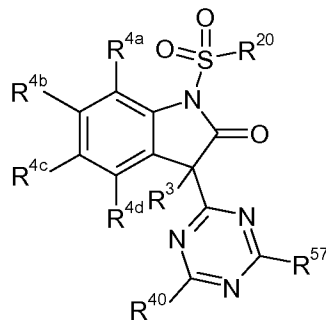
(5-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d} und R^{40} und R^{57} wie für die Formel (4-1) und R^3 und R^7 wie für die Formel (6-1) definiert sind,

5 umgesetzt, und die Arylierungsprodukte der Formel (5-1) in einem

zweiten Schritt durch

10 – Sulfonylierung zu N-sulfonylsubstituierten 3-Triazinylloxindolen der Formel (2-1)



(2-1) , worin

15 R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie in Formel (4-1) und R^3 wie für die Formel (6-1) definiert sind,

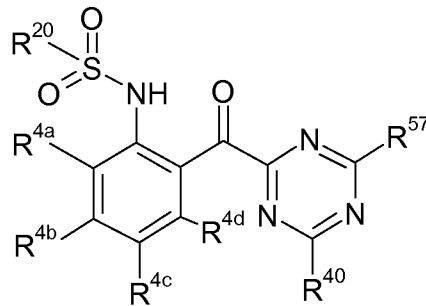
umgesetzt, und die Sulfonylierungsprodukte der Formel (2-1) in einem

ritten Schritt durch

20

– oxidative Ringöffnung zu einem 2-(Triazinylcarbonyl)sulfonanilid der Formel (1-1)

37



(1-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie für Formel (4-1) definiert sind,

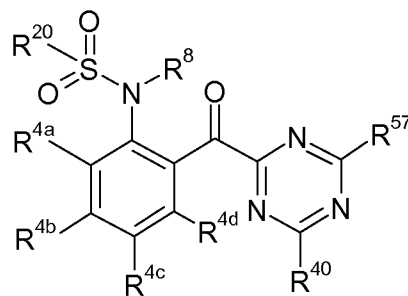
5 umgesetzt, und die Oxidationsprodukte der Formel (1-1) in einem

vierten Schritt durch

- Alkylierung zu einem N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]

10

alkansulfonamid der Formel (4-1)



(4-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie für Formel (4-1) definiert sind,

15

umgesetzt, wobei

als Alkylierungsreagenz

- $X-R^8$, worin X für Chlor, Brom, Iod oder OSO_2R^9 steht, wobei R^8 wie oben

20

für Formel (4-1) definiert ist und R^9 wie oben R^1 definiert ist, oder

- $(R^8)_2SO_4$, worin R^8 wie oben für Formel (4-1) definiert ist, eingesetzt wird.

Somit umfasst das mehrstufige Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl) phenyl]alkansulfonamiden der Formel (4-1), neben dem gemäß Anspruch 1 der vorliegenden Erfindung in einem Flussreaktor durchgeführten Verfahren zur Herstellung von Oxindolen der Formel (7-1) fünf weitere Teilschritte, welche jeweils Gegenstand früherer Anmeldungen sind. Diese Teilschritte und deren Ausführung werden nachfolgend kurz erläutert:

- Reduktion von substituierten oder unsubstituierten 3-(Alkylsulfanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-onen (7-1) zu substituierten oder unsubstituierten 1,3-Dihydro-2H-indol-2-onen (6-1). Dieses Verfahren ist im technischen Maßstab möglich und ist in der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 10162381.7 beschrieben. Im Hinblick auf die Ausführbarkeit der Reduktion wird hier auf den Inhalt der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 10162381.7 Bezug genommen.

Die Reduktion ist dadurch gekennzeichnet, dass

- a) eine Verbindung der Formel (7-1) in einem polaren Lösungsmittel gelöst oder suspendiert wird,
- b) der Lösung oder der Suspension ein schwefelhaltiges Salz zugesetzt wird,
und
- c) das Reaktionsgemisch bei einer Temperatur, die maximal der Siedetemperatur des polaren Lösungsmittels entspricht, unter Rückfluss erwärmt wird.

Als schwefelhaltige Salze sind zur Durchführung der Reduktion besonders bevorzugt Natriumsalze, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Natriumbisulfit, Natriumsulfit, Natriumthionit, Natriumdithionit und Natriumthiosulfat.

- Arylierung von substituierten oder unsubstituierten 1,3-Dihydro-2H-indol-2-onen (6-1) zu triazinylsubstituierten Oxindolen (5-1). Dieses Verfahren ist im technischen Maßstab möglich und ist in der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 10196205.8 beschrieben. Im Hinblick auf die Ausführbarkeit der Arylierung wird hier auf den Inhalt der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 10196205.8 Bezug genommen.

Die Arylierung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie in Gegenwart

- eines Carbonats, oder
- eines Hydroxids, oder
- eines Phosphats, oder
- in einer mindestens zwei der vorgenannten Basen umfassenden Mischung durchgeführt wird.

Bevorzugt werden bei der Arylierung als Basen Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder eine mindestens zweikomponentige Mischung bestehend aus mindestens einem der beiden Carbonate: Kaliumcarbonat und Natriumcarbonat sowie aus mindestens einem der beiden Hydroxide: Kaliumhydroxid oder Natriumhydroxid, eingesetzt.

- Sulfonylierung von triazinylsubstituierten Oxindolen (5-1) zu N-sulfonylsubstituierten 3-Triazinylloxindolen (2-1). Dieses Verfahren ist im technischen Maßstab möglich und ist in der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 11159875.1 beschrieben. Im Hinblick auf die Ausführbarkeit der Sulfonylierung wird hier auf den Inhalt der Patentanmeldung mit der Anmeldenummer EP 11159875.1 Bezug genommen.

Die Sulfonylierung ist dadurch gekennzeichnet, dass sie in Gegenwart

- einer in 1-Position substituierten Imidazol-Base, oder
- eines Basen-Gemischs, das mindestens eine in 1-Position substituierte Imidazol-Base enthält,

erfolgt.

Besonders bevorzugte Imidazol-Basen für die Durchführung der Sulfonylierung sind 1-Methyl-1H-Imidazol, 1-Butyl-1H-Imidazol oder 1-Benzyl-1H-Imidazol, die
5 einzeln oder im Gemisch eingesetzt werden können, wobei die Verwendung von 1-Methyl-1H-Imidazol ganz besonders bevorzugt ist.

– Oxidative Ringöffnung von N-sulfonylsubstituierten 3-Triazinylloxindolen (2-1) zu 2-(Triazinylcarbonyl)sulfonaniliden (1-1). Dieses Verfahren ist im
10 technischen Maßstab möglich und ist Gegenstand der Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen PCT/EP2011/073287.

– Alkylierung von 2-(Triazinylcarbonyl)sulfonaniliden (1-1) zu N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden (4-1). Dieses Verfahren ist in der
15 Patentanmeldung WO 2006/008159 A1 beschrieben. Im Hinblick auf die Ausführbarkeit der Alkylierung wird hier auf den Inhalt der Patentanmeldung WO 2006/008159 A1 Bezug genommen.

Die Alkylierung kann mit gängigen Alkylierungsmitteln erfolgen. Im Falle einer
20 Methylierung wird bevorzugt Dimethylsulfat eingesetzt.

Die herbizide Wirkung (siehe WO 2007/031208 A2) und fungizide Wirkung (siehe WO 2006/008159 A1) von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden der Formel (4-1) ist seit längerem bekannt.

25 Somit wird durch die vorgenannten Angaben zur Ausführbarkeit des mehrstufigen Gesamtverfahrens, umfassend die Herstellung der Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor, die Umsetzung der Verbindungen der Formel (4) zu Oxindolen der Formel (7-1) sowie deren anschließende Arylierung, Sulfonylierung, Oxidation und
30 Alkylierung, die Eignung von Verbindungen der Formel (4) sowie die Eignung von Oxindolen der Formeln (7-1), (6-1), (5-1), (2-1) und Verbindungen der Formel (1-1) zur Herstellung von Pflanzenschutzmitteln der Formel (4-1) belegt.

Beispiele

Das folgende Beispiel erläutert das erfindungsgemäße Verfahren näher, ohne
5 dasselbe zu beschränken.

In den Erläuterungen des Beispiels beziehen sich Mengenangaben auf das Gewicht, sofern nichts anderes speziell definiert ist (in der Beschreibung wurde hierfür analog Gew.% = Gewichtsprozent verwendet). Für Maßeinheiten, physikalische Größen und
10 ähnliches werden übliche Abkürzungen verwendet, beispielsweise h = Stunde(n), mpt. = Schmelzpunkt (Smp.), l = Liter, ml = Milliliter, g = Gramm, min = Minute(n), *in vacuo* = "im Vakuum" = unter reduziertem Druck, d. Th. = Prozent Ausbeute nach der Theorie.

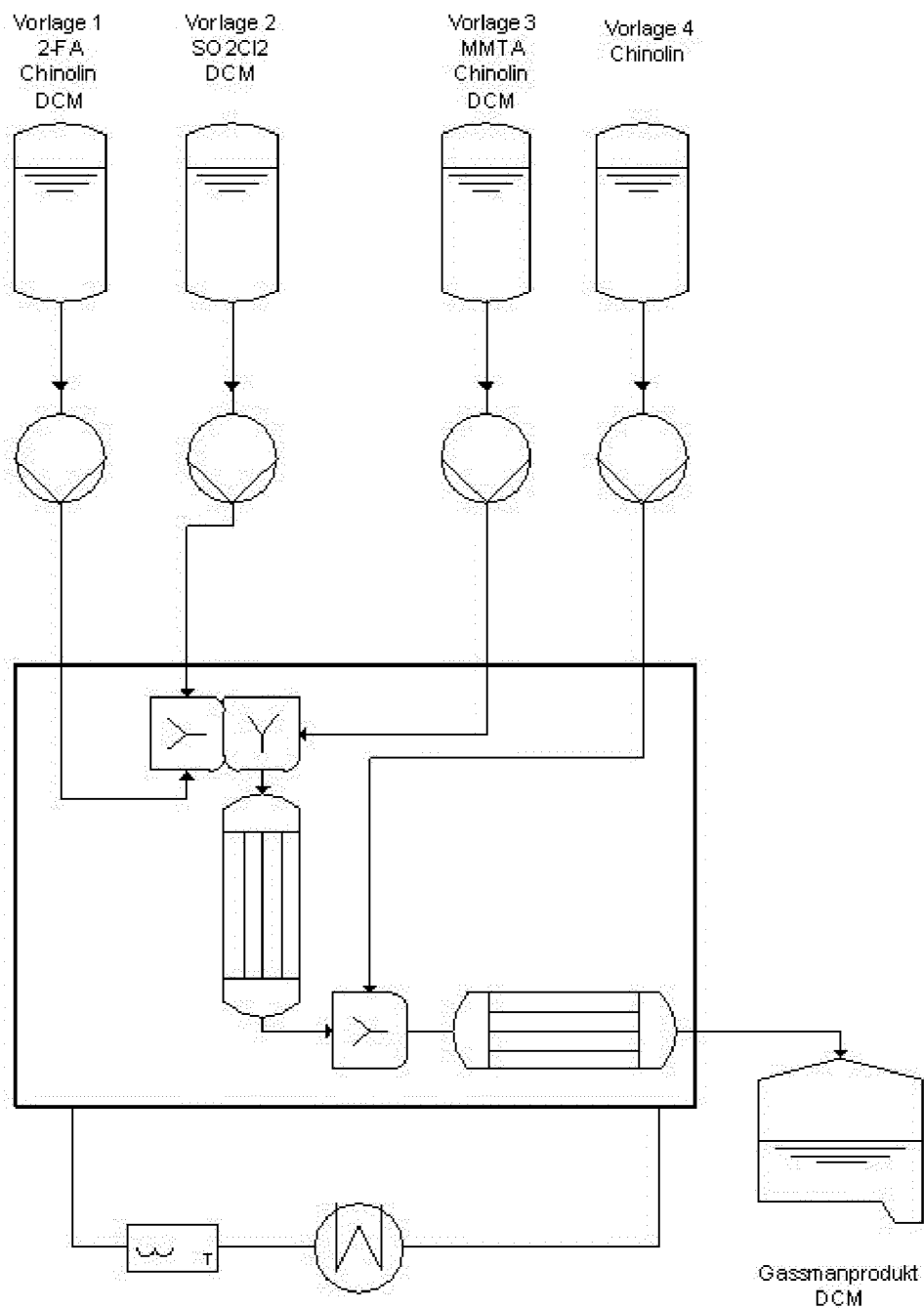
15 Synthesebeispiel 1:

Kontinuierliche Durchführung einer Gassman Reaktion unter Verwendung der Stickstoffbase Chinolin

20 Das untenstehende Schema 6 zeigt den Aufbau eines Flussreaktors, der sich für die Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens eignet.

In die Vorlage 1 (VO1) des Flussreaktors wird eine Lösung aus 7,5 Massenteilen 2-Fluoranilin (2-FA), 1,66 Massenteilen Chinolin (CL) und 90,84 Massenteilen
25 Dichlormethan (DCM) gefüllt. Eine Lösung aus 7,5 Massenteilen Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2 ; im Schema 6: SO_2Cl_2) und 92,5 Massenteilen Dichlormethan wird in die Vorlage 2 (VO2) des Flussreaktors gefüllt. Eine Lösung aus 7,96 Massenteilen Methylmethylthioacetat (MMTA), 4,88 Massenteilen Chinolin und 87,16 Massenteilen Dichlormethan wird in Vorlage 3 (VO3) des Flussreaktors gefüllt. In die Vorlage 4
30 (VO4) des Flussreaktors wird reines Chinolin gefüllt.

Schema 6 – Aufbau Flussreaktor



5

Die einzelnen Komponenten des Flussreaktors sowie die bei der kontinuierlich geführten Reaktion eingesetzten Edukte und Lösungsmittel werden durch die nachfolgend erläuterten Abkürzungen bezeichnet:

	- VO	Vorlage/Vorlagekammer
	- VG	Vorlagengemisch
	- M	Mischkammer
	- VW	Verweilelement
5	- SG	Sammelgefäß
	- 2-FA	2-Fluoranilin
	- CL	Chinolin
	- DCM	Dichlormethan
10	- MMTA	Methylmethylthioacetat
	- SO ₂ Cl ₂	Sulfonylchlorid (SO ₂ Cl ₂)

Aus den Vorlagen 1 und 2 werden die angesetzten Substratlösungen über Vortemperierstrecken auf die Reaktionstemperatur (-40°C) abgekühlt und in einem ersten statischen Mischkammer (M1) mit einem Volumen von 0,3 cm³ zur Reaktion gebracht. Die Förderleistung der Pumpen wird dabei so gewählt, dass eine Verweilzeit von 0,16 Sekunden erreicht wird und ein stöchiometrisches Verhältnis von 2-Fluoranilin zu Sulfonylchlorid von 1,05 vorliegt. Das Reaktionsgemisch verlässt den ersten statischen Mischkammer (M1) und fließt direkt in eine zweite statische Mischkammer (M2) mit 0,6 cm³ Volumen.

In dem zweiten statischen Mischkammer (M2) wird die Reaktionslösung mit dem auf Reaktionstemperatur gebrachten Substratstrom, bestehend aus Methylmethylthioacetat, Chinolin und Dichlormethan aus Vorlage 3 zur Reaktion gebracht. Die Förderleistung der Pumpe wurde dabei so gewählt, dass eine Verweilzeit von 0,22 Sekunden erreicht wird und ein stöchiometrisches Verhältnis von Methylmethylthioacetat zu Sulfonylchlorid von 1,05 vorliegt.

Das Reaktionsgemisch verlässt die zweite Mischkammer und fließt in ein erstes Verweilelement (VW1) mit 90,84 cm³ Volumen und einer Verweilzeit von 32,6 Sekunden. An das Verweilelement VW1 ist ein weiterer dritter statischer Mischkammer (M3) mit einem Volumen von 0,3 cm³ angeschlossen. Im dritten

statischen Mischkammer (M3) wird die Reaktionslösung mit dem auf Reaktionstemperatur gebrachten Chinolinstrom aus Vorlage 4 (VO4) zur Reaktion gebracht. Die Förderleistung der Pumpe wurde dabei so gewählt, dass eine Verweilzeit von 0,15 Sekunden erreicht wird und ein stöchiometrisches Verhältnis von Sulfurylchlorid zu Chinolin von 1,00 vorliegt.

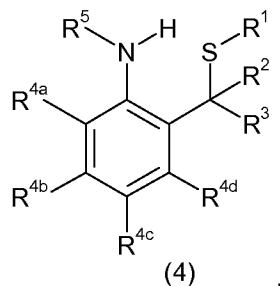
Das Reaktionsgemisch verlässt die dritte Mischkammer und fließt in ein zweites Verweilelement (VW2) mit einem Volumen von 5,7 cm³ und einer Verweilzeit von 2 Sekunden. Das Reaktionsgemisch wird anschließend in einem Sammelgefäß (SG 1) aufgefangen. Die Reaktion wird regelmäßig per HPLC verfolgt.

Das Reaktionsgemisch wird bei 0°C in eine 0,4 N HCl geleitet. Die hellgelbe organische Phase wird von der wässrigen Phase getrennt. Die organische Phase wird mit 0,4 N HCl extrahiert, so dass das Produkt 4 als Lösung in Dichlormethan vorliegt.

Anschließend wird methanolische HCl zugesetzt und die Reaktionsmischung für 5 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird bis 26 mbar bei 40°C aufkonzentriert. Der Rückstand wird mit Butylacetat verdünnt und mit n-Heptan versetzt. Nach 4 h Rühren der Reaktionsmischung bei RT ist die Kristallisation abgeschlossen. Das Produkt wird abfiltriert und zweifach mit n-Heptan gewaschen. Das sich durch die vorgenannte abschließende Behandlung ergebende Folgeprodukt der Formel (7-1) konnte mit einer Gesamtausbeute von 78% isoliert werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur kontinuierlichen Herstellung von Verbindungen der Formel (4)



worin

R^1 für (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht,

R^2 für einen elektronenziehenden oder für einen aktivierenden Substituenten

steht, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- CN,
- NO_2 ,
- $CO-R^{1'}$, wobei $R^{1'}$ wie R^1 definiert ist und $R^{1'}$ gleich oder anders ist als R^1 ,
- $CO-X$, wobei X für $OR^{1''}$, $SR^{1''}$ oder $NR^{2'}R^{2''}$ steht, worin

$R^{1''}$ wie R^1 definiert ist und $R^{1''}$ gleich oder anders ist als R^1 , und
worin

$R^{2'}$ und $R^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils für H, (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes (C_1-C_6) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen, oder $R^{2'}$ und $R^{2''}$ einen Ring bilden,

- $SO(n)-R^{1'''}$, worin $R^{1'''}$ wie R^1 definiert ist, wobei $R^{1'''}$ jeweils gleich oder anders ist als R^1 und wobei n 0, 1, oder 2 ist,

- Aryl, und
- Heteroaryl,

R^3 für H, (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht,

R^{4a} bis R^{4d} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe

bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CN, NO_2 sowie aus

(C_1-C_6) -Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1-C_4) -

Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,
(C₃-C₇)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder durch einen
oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-
Alkyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bestehenden Gruppe,
5 substituiert ist,

(C₁-C₆)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest unsubstituiert ist oder durch einen oder
mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-
Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

(C₃-C₇)-Cycloalkoxy, wobei der Cycloalkoxyrest unsubstituiert ist oder durch
10 einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor,
(C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist,

CO-X, wobei X für OR^{1''}, SR^{1''} oder NR^{2''}R^{2''} steht, worin R^{1''} wie R¹ definiert ist
und R^{1''} gleich oder anders ist als R¹, und worin R^{2''} und R^{2''} unabhängig
voneinander jeweils für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl
15 oder substituiertes Aryl stehen, oder R^{2''} und R^{2''} alternativ einen Ring
bilden,

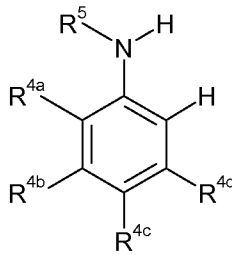
Phenyl oder 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder ein fünf- oder sechsgliedriger
heteroaromatischer Ring mit 1 bis 2 Heteroatomen, wobei die Heteroatome
unabhängig voneinander ausgewählt sind, aus der Gruppe bestehend aus
20 O oder N und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest unsubstituiert ist oder
durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor,
Chlor, Brom, Iod, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder
(C₁-C₄)-Alkylthio bestehenden Gruppe, substituiert ist, und

25 R⁵ für H, (C₁-C₆) Alkyl, substituiertes (C₁-C₆) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl
steht,

bei dem in einem Flussreaktor in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels als
Edukte

30 - ein Anilin (Q)

47

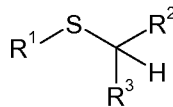


(Q) ,

worin

R^4 , n und R^5 wie für Verbindungen der Formel (4) definiert sind, und

- 5 - ein Thioether (W)



(W) ,

worin

R^1 , R^2 und R^3 wie für Verbindungen der Formel (4) definiert sind,

- 10 eingesetzt werden, wobei die Edukte der Formeln (Q) und (W) in Gegenwart
- eines Chlorierungsmittels, und
 - mindestens einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist,
- umgesetzt werden.
- 15 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach Anspruch 1, wobei die Reaktionstemperatur in dem Bereich zwischen - 65° C und 0° C liegt.
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem
- 20 Flussreaktor nach Anspruch 2, wobei die Reaktionstemperatur in dem Bereich zwischen - 55° C und -10° C oder zwischen - 45° C und - 20° C liegt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Stickstoff-Base, bzw. die Stickstoff-Basen, ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5 - tertiären Aminen $N(R^{60})_3$ (P), worin die Reste R^{60} ausgewählt sind aus der Gruppe der substituierten oder unsubstituierten C_1 - C_{18} Alkyl- und substituierten oder unsubstituierten (C_1 - C_6) Aryl-Reste,
- cyclischen tertiären Aminen,
- substituierte und unsubstituierte Pyridine, und
- 10 - benzoanellierten Ringsysteme von substituierten oder unsubstituierten Pyridinen.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach Anspruch 4, wobei mindestens eine der Stickstoff-Basen ein tertiäres Amin $N(R^{60})_3$ (P) ist, worin die Reste R^{60} jeweils für ein substituiertes oder

15 unsubstituiertes C_1 - C_{18} Alkyl stehen, wobei mindestens einer der Reste R^{60} eine Kettenlänge von mindestens C_6 - C_{18} aufweist oder die Reste R^6 zusammengekommen eine Gesamtkettenlänge von mindestens C_6 - C_{18} aufweisen.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Stickstoff-Base ausgewählt wird aus der Gruppe bestehend aus

- 20 - Tributylamin,
- 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin, und
- unsubstituiertes Chinolin.

25

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei ein Gemisch bestehend aus mindestens zwei der Stickstoff-Basen aus der Gruppe bestehend aus

- Tributylamin,
- 30 - 2-Methyl-5-Ethyl-Pyridin, und
- unsubstituiertes Chinolin
- eingesetzt wird.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die eingesetzten Lösungsmittel ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus

- 5 - Chloralkane,
 - Aromaten,
 - Haloaromaten,
 - substituierte Aromaten, und
10 - eine Mischung, die eines oder mehrerer der vorgenannten unpolaren anorganischen Lösungsmittel enthält.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Chlorierungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- 15 - tert-Butylhypochlorit,
 - Sulfurylchlorid, oder
 - einer Mischung aus tert-Butylhypochlorit und Sulfurylchlorid.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem

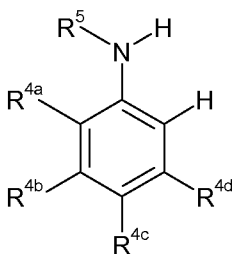
- 20 Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei mindestens eines der beiden Edukte der Formel (Q) und der Formel (W) noch vor Zugabe des Chlorierungsmittels
 - in einem organischen Lösungsmittel gelöst wird, und
 - mit mindestens einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und in dem gewählten organischen Lösungsmittel bei der jeweiligen Reaktionstemperatur gelöst
25 vorliegt, gemischt wird.

11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei die Stickstoff-Base, bzw. ein verschiedener Stickstoff-Basen umfassendes Gemisch, die jeweils keine NH-Gruppe
30 aufweisen, den verschiedenen zu einem Flussreaktor gehörenden Vorlagekammern (VO) und/oder Mischkammern (M) und/oder Verweilstrecken (VW) mehrfach, d.h. wiederholt, zugeführt werden.

12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (4) in einem Flussreaktor nach Anspruch 11, wobei in einer ersten Vorlagekammer (VO1) des Flussreaktors als Vorlage-Gemisch-1 (VG1), mindestens enthaltend

5

- ein Anilin (Q):



(Q) ,

- 10 worin die Reste R⁴, n und R⁵ wie in Formel (4) definiert sind,
- ein organisches Lösungsmittel, in dem das Anilin (Q) gelöst ist, und
 - mindestens eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, vorgelegt wird, und

15 in einer zweiten Vorlagekammer (VO2) des Flussreaktors ein Vorlage-Gemisch-2 (VG2), mindestens enthaltend

- ein flüssiges Chlorierungsmittel und
 - ein organisches Lösungsmittel, das dem in der ersten Vorlagekammer befindlichen Lösungsmittel entspricht,
- 20 vorgelegt wird, und

nachfolgend das Vorlage-Gemisch-1 (VG1) und das Vorlage-Gemisch-2 (VG2) in einer ersten Mischkammer (M1) bei einer Reaktionstemperatur im Bereich zwischen

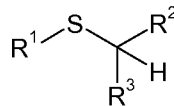
25 – 65°C und 0°C oder zwischen – 45°C und – 20°C gemischt werden, und

nachfolgend in einer zweiten Mischkammer (M2) das Reaktionsgemisch aus der

ersten Mischkammer (M1) mit einem in einer dritten Vorlagekammer (VO3) eines Flussreaktors vorgelegten Vorlage-Gemisch-3 (VG3), mindestens enthaltend

- einen Thioether (W)

5



(W) ,

worin die Reste R^1 , R^2 und R^3 wie in Formel (4) definiert sind,

10

- ein organisches Lösungsmittel, das dem in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Lösungsmittel entspricht, und
- eine Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist und der in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Stickstoffbase entspricht.

15 vereinigt wird, und das so erhaltene Gemisch

- nachfolgend in einem ersten Verweil-Element-1 (VW-1) des Flussreaktors umgesetzt werden, und

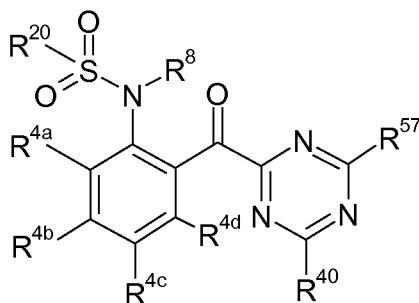
20

- anschließend das in dem Verweil-Element-1 (VW-1) umgesetzte Gemisch in einer dritten Mischkammer (M3) des Flussreaktors erneut mit dem einer Stickstoff-Base, die keine NH-Gruppe aufweist, und der in der ersten Vorlagekammer vorgelegten Stickstoffbase entspricht, gemischt wird, und das so erhaltene Gemisch

25

- nachfolgend erneut in einem zweiten Verweil-Element-2 (VW-2) des Flussreaktors zu einer Verbindung der Formel (4) umgesetzt wird.

13. Mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamiden der Formel (4-1)



(4-1)

, worin

R^{4a} bis R^{4d} unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Iod, CN, NO_2 sowie aus

(C_1 - C_6)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere

10 Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

(C_3 - C_7)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist,

15 (C_1 - C_6)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-Alkoxy oder (C_3 - C_7)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

(C_3 - C_7)-Cycloalkoxy, wobei der Cycloalkoxyrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy bestehenden Gruppe, substituiert ist,

20 CO-X , wobei X für $\text{OR}^{1''}$, $\text{SR}^{1''}$ oder $\text{NR}^{2''}\text{R}^{2''}$ steht, worin $\text{R}^{1''}$ wie R^1 definiert ist und $\text{R}^{1''}$ gleich oder anders ist als R^1 , und worin $\text{R}^{2''}$ und $\text{R}^{2''}$ unabhängig voneinander jeweils für H, (C_1 - C_6) Alkyl, substituiertes (C_1 - C_6) Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl stehen, oder $\text{R}^{2''}$ und $\text{R}^{2''}$ alternativ einen Ring bilden,

25 Phenyl oder 1-Naphthyl oder 2-Naphthyl oder ein fünf- oder sechsgliedriger heteroaromatischer Ring mit 1 bis 2 Heteroatomen, wobei die Heteroatome unabhängig voneinander ausgewählt sind, aus der Gruppe bestehend aus O

oder N und wobei der Aryl- oder Heteroarylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder (C₁-C₄)-Alkylthio bestehenden Gruppe, substituiert ist, und

5 R⁸ für

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist,

(C₁-C₆)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkoxyalkyl, wobei jeder der genannten Reste unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist,

10

steht,

R²⁰ für

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist, oder

15

(C₃-C₇)-Cycloalkyl, wobei der Cycloalkylrest unsubstituiert ist oder ganz oder teilweise mit Fluor substituiert ist, und

R⁴⁰ und R⁵⁷ unabhängig voneinander jeweils für

Wasserstoff,

(C₁-C₆)-Alkyl, wobei der Alkylrest unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl bestehenden Gruppe, substituiert ist,

20

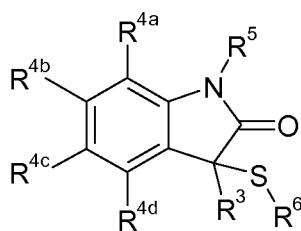
(C₁-C₆)-Alkoxy, wobei der Alkoxyrest verzweigt oder unverzweigt ist und unsubstituiert ist oder durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der aus Fluor, Chlor, (C₁-C₄)-Alkoxy oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl

25

bestehenden Gruppe, substituiert ist, stehen,

ausgehend von einem 3-(Alkylsulfanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on der Formel (7-1),

54



(7-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d} wie für Formel (4) definiert sind,

R³ für Wasserstoff steht,

5 R⁵ für Wasserstoff steht, und

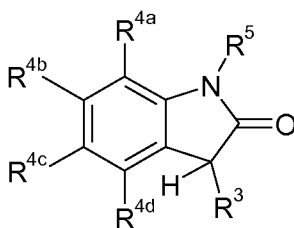
R⁶ wie R¹ für Formel (4) definiert ist, wobei

das 3-(Alkylsulfanyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-on der Formel (7-1) in einem ersten Schritt

10

durch

– Reduktion zu einem 1,3-Dihydro-2H-indol-2-on (6-1)



(6-1) , worin

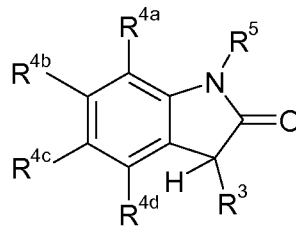
15

R^{4a} bis R^{4d}, R³ und R⁵ wie für Formel (7-1) definiert sind,

umgewandelt wird, und das 1,3-Dihydro-2H-indol-2-on der Formel (6-1)

20

55

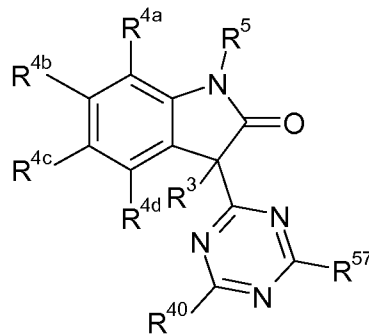


(6-1) , worin

R^{4a} bis R^{4d} , R^3 und R^5 wie für Formel (7-1) definiert sind,

5 in einem zweiten Schritt durch

– Arylierung zu einem triazinylsubstituierten Oxindol der Formel (5-1)



(5-1) , worin

10

R^{1a} bis R^{1d} und R^4 und R^5 wie für die Formel (4-1) und R^3 und R^7 wie für die Formel (6-1) definiert sind,

umgesetzt, und die Arylierungsprodukte der Formel (5-1) in einem

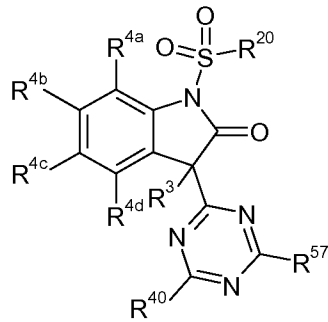
15

dritten Schritt durch

– Sulfonylierung zu N-sulfonylsubstituierten 3-Triazinylloxindolen der Formel (2-1)

20

56



(2-1) , worin

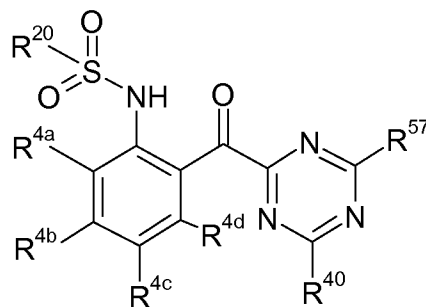
R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie in Formel (4-1) und R^3 wie für die Formel (6-1) definiert sind,

5

umgesetzt, und die Sulfonylierungsprodukte der Formel (2-1) in einem

vierten Schritt durch

10 – oxidative Ringöffnung zu einem 2-(Triazinylcarbonyl)sulfonanilid der Formel (1-1)



(1-1) , worin

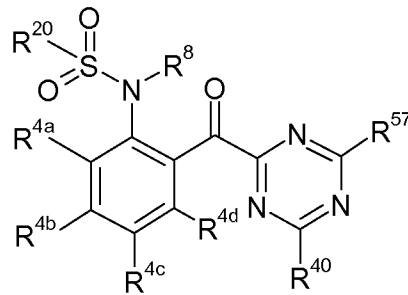
15 R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie für Formel (4-1) definiert sind,

umgesetzt, und die Oxidationsprodukte der Formel (1-1) in einem

fünften Schritt durch

20

- Alkylierung zu einem N-Alkyl-N-[2-(1,3,5-triazin-2-ylcarbonyl)phenyl]alkansulfonamid der Formel (4-1)



(4-1)

, worin

R^{4a} bis R^{4d} , R^{20} sowie R^{40} und R^{57} wie für Formel (4-1) definiert sind,

umgesetzt, wobei

als Alkylierungsreagenz

- $X-R^8$, worin X für Chlor, Brom, Iod oder OSO_2R^9 steht, wobei R^8 wie oben für Formel (4-1) definiert ist und R^9 für (C_1-C_6) Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl steht, oder
- $(R^8)_2SO_4$, worin R^8 wie oben für Formel (4-1) definiert ist, eingesetzt wird,

dadurch gekennzeichnet, dass das Edukt der Formel (7-1) bei kontinuierlicher Verfahrensführung in einem Flussreaktor nach einem der Ansprüche 1 bis 12 hergestellt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/068878

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07C319/20 C07C323/58 C07D251/16
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/127786 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FORD MARK JAMES [DE]; KARIG GUNTER [DE]) 11 November 2010 (2010-11-11) cited in the application the whole document -----	1-13
A	WO 2012/028162 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FORD MARK JAMES [DE]; KARIG GUNTER [DE]) 8 March 2012 (2012-03-08) the whole document -----	1-13
A	WO 96/41799 A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 27 December 1996 (1996-12-27) cited in the application claim 6; examples A4,B4 ----- -/-	1-13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2013

Date of mailing of the international search report

20/11/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, Brigitte

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/068878

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 972 894 A (GASSMAN PAUL G) 3 August 1976 (1976-08-03) claims; examples -----	1-13
A	WRIGHT S W ET AL: "A Convenient Modification of the Gassman Oxindole Synthesis", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 37, no. 27, 1 July 1996 (1996-07-01), pages 4631-4634, XP004028978, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/0040-4039(96)00920-3 cited in the application the whole document -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/068878

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010127786	A1	11-11-2010	CN 102459163 A 16-05-2012
			EP 2246326 A1 03-11-2010
			EP 2424835 A1 07-03-2012
			JP 2012526045 A 25-10-2012
			KR 20120016123 A 22-02-2012
			TW 201111331 A 01-04-2011
			US 2011118478 A1 19-05-2011
			US 2013281711 A1 24-10-2013
			WO 2010127786 A1 11-11-2010

WO 2012028162	A1	08-03-2012	NONE

WO 9641799	A1	27-12-1996	AU 6355096 A 09-01-1997
			DE 19521355 A1 19-12-1996
			ID 20511 A 07-01-1999
			WO 9641799 A1 27-12-1996
			ZA 9604943 A 12-12-1996

US 3972894	A	03-08-1976	NONE

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07C319/20 C07C323/58 C07D251/16
ADD.

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
C07C C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 2010/127786 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FORD MARK JAMES [DE]; KARIG GUNTER [DE]) 11. November 2010 (2010-11-11) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-13
A	WO 2012/028162 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; FORD MARK JAMES [DE]; KARIG GUNTER [DE]) 8. März 2012 (2012-03-08) das ganze Dokument -----	1-13
A	WO 96/41799 A1 (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH [DE]) 27. Dezember 1996 (1996-12-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 6; Beispiele A4,B4 ----- -/-	1-13



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

8. November 2013

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/11/2013

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, Brigitte

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 972 894 A (GASSMAN PAUL G) 3. August 1976 (1976-08-03) Ansprüche; Beispiele -----	1-13
A	WRIGHT S W ET AL: "A Convenient Modification of the Gassman Oxindole Synthesis", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 27, 1. Juli 1996 (1996-07-01), Seiten 4631-4634, XP004028978, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/0040-4039(96)00920-3 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-13

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/068878

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2010127786	A1	11-11-2010	CN	102459163 A		16-05-2012
			EP	2246326 A1		03-11-2010
			EP	2424835 A1		07-03-2012
			JP	2012526045 A		25-10-2012
			KR	20120016123 A		22-02-2012
			TW	201111331 A		01-04-2011
			US	2011118478 A1		19-05-2011
			US	2013281711 A1		24-10-2013
			WO	2010127786 A1		11-11-2010

WO 2012028162	A1	08-03-2012	KEINE			

WO 9641799	A1	27-12-1996	AU	6355096 A		09-01-1997
			DE	19521355 A1		19-12-1996
			ID	20511 A		07-01-1999
			WO	9641799 A1		27-12-1996
			ZA	9604943 A		12-12-1996

US 3972894	A	03-08-1976	KEINE			
