



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 844**

51 Int. Cl.:

C07D 213/22 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03765357 .3**

96 Fecha de presentación : **23.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1548005**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para producir un derivado de piridina 2-sustituida.**

30 Prioridad: **23.07.2002 JP 2002-214097**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.09.2011

73 Titular/es: **KURARAY Co., Ltd.**
1621, Sakazu, Kurashiki-shi
Okayama 710-8622, JP

72 Inventor/es: **Koyakumaru, Kenichi y**
Fukunaga Yoshimi

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para producir un derivado de piridina 2-sustituida.

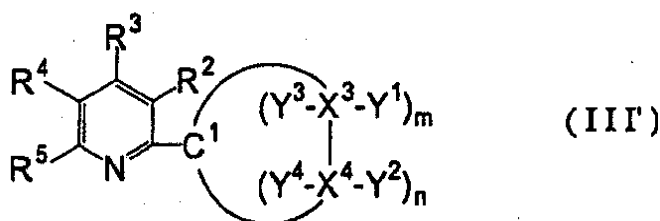
La presente invención se refiere a un método de producción de un derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica. El derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica de la presente invención, es útil como compuesto intermedio sintético para un agente anti-fúngico (documento de patente de EE.UU. n° 5.693.611).

De forma convencional, como método para producir un derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica, se conoce (1) un método que comprende hacer reaccionar un compuesto organometálico que tiene una estructura heterocíclica, con un derivado de piridina halogenado en 2, en presencia de un catalizador de metal de transición [Synthesis, vol. 1, pág. 128 (2001); Journal of Organic Chemistry, vol. 66, n° 4, pág. 1500 (2001); documento de patente WO01/04076 y similares], (2) un método que comprende hacer reaccionar un compuesto organometálico 2-piridilo con un compuesto heterocíclico halogenado, en presencia de un catalizador de metal de transición [Tetrahedron Letters, vol. 41, n° 10, pág. 1653 (2000); documento de patente WO99/65896; Tetrahedron, vol. 52, n° 15, pág. 5625 (1996) y similares], (3) un método que comprende hacer reaccionar 2-piridilsulfóxido con un reactivo de Grignard que tiene una estructura heterocíclica [Liebigs Annalen/Recueil, vol. 2, pág. 297 (1997); Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 62, pág. 3848 (1989) y similares] y similares.

Los métodos mencionados anteriormente (1) y (2) requieren el uso de un catalizador de metal de transición, que es costoso y cuyos residuos líquidos provocan un problema de contaminación, y la reacción no transcurre sin el catalizador. En el método (3), la selectividad de la reacción es baja porque se produce un derivado de bupiridina como subproducto debido a una reacción homocoplamiento.

Es un objeto de la presente invención proporcionar un método capaz de producir un derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica, de forma conveniente con selectividad elevada.

La presente invención se refiere a un método de producción de un derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica aromática, que se representa por la fórmula (III')



en donde

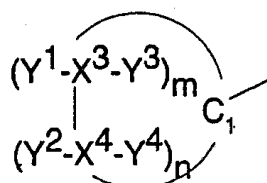
R^2, R^3, R^4 y R^5

son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquiltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino protegido que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo acilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcóxycarbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo sulfonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

R^2 y R^3 , R^3 y R^4 , y R^4 y R^5

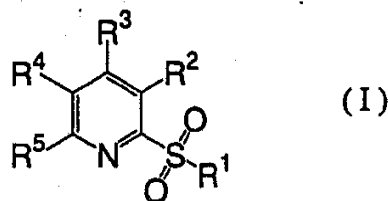
forman opcionalmente, junto con un átomo de carbono unido a los mismos, un anillo que tiene opcionalmente sustituyente(s),

y la siguiente subestructura



es un heterociclo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), en donde el heterociclo aromático se selecciona entre el grupo consistente en un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de tiazol, un anillo de oxazol y un anillo de isoxazol, y el(los) sustituyente(s) se selecciona(n) entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquiltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino protegido que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo acilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxycarbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y un grupo sulfonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-sulfonilpiridina representado por la fórmula (I):

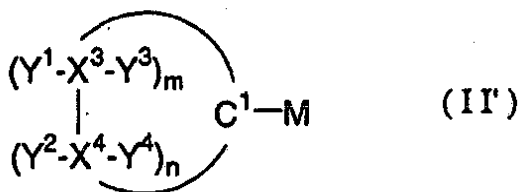


en donde

R^1 es un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), y

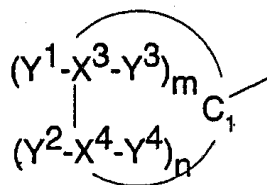
R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

con un compuesto organometálico representado por la fórmula (II')



en donde

M es un átomo de un elemento perteneciente al Grupo 1, Grupo 2, Grupo 12 o Grupo 13 de la tabla periódica, excepto un átomo de hidrógeno, y



es tal y como se ha definido anteriormente.

En una realización preferida de la presente invención, como compuesto organometálico (II'), se emplea un compuesto en donde M es un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, un átomo de magnesio, un átomo de calcio, un átomo de zinc, un átomo de boro o un átomo de aluminio, particularmente se usa un compuesto organometálico (II') en donde M es un átomo de litio o un átomo de magnesio.

En la presente memoria descriptiva, un heterociclo significa una estructura de anillo que no tiene menos de un átomo distinto del átomo de carbono, en el átomo que constituye un sistema de anillo, y un heterociclo aromático significa básicamente, una estructura de anillo de 6 miembros que tiene tres dobles enlaces en un sistema de anillo o una estructura de anillo de 5 miembros que tiene dos dobles enlaces en un sistema de anillo.

En las fórmulas mencionadas anteriormente, el grupo alquilo está representado por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , el grupo alquilo que tiene el grupo alcoilo, el grupo acilo (grupo alquilcarbonilo), el grupo alquiltio, el grupo aciltio (grupo alquilcarboniltio), el grupo acilo (grupo alquilcarbonilo), el grupo alcocarbonilo y el grupo sulfonilo (particularmente el grupo sulfamoilo sustituido por el grupo alquilsulfonilo, el grupo alcosisulfonilo, el grupo alquilo y similares), cada uno de ellos está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , y el grupo alquilo que puede tener como sustituyente el grupo amino protegido y el grupo carbamoilo, cada uno de ellos está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , puede ser lineal, ramificado o cíclico y tiene preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono. Como grupo alquilo se pueden mencionar, por ejemplo, el grupo metilo, el grupo etilo, el grupo propilo, el grupo isopropilo, el grupo butilo, el grupo isobutilo, el grupo terc-butilo, el grupo hexilo, el grupo octilo, el grupo dodecilo, el grupo ciclopentilo, el grupo ciclohexilo y similares.

El anillo formado opcionalmente formado por R^2 y R^3 , R^3 y R^4 , o R^4 y R^5 , junto con un átomo de carbono unido a los mismos, se ejemplifica, pero no se limita particularmente a los mismos, con carbociclo alifático y similares y tiene preferiblemente 4 a 10 átomos de carbono. Como tal anillo, se puede mencionar, por ejemplo, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclodecano y similares.

El grupo alquilo y el anillo mencionados anteriormente tienen opcionalmente sustituyente(s). Como sustituyente, por ejemplo, se puede mencionar preferiblemente un grupo arilo de 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, que contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo fenilo, un grupo toliio, un grupo metoxifenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bromofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y similares; un grupo alqueno que tiene 2 o 3 átomos de carbono, tal como un grupo vinilo, un grupo 1-metilvinilo y similares; un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares; un grupo alcoilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo hexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo dodeciloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo aliloxi, un grupo benciloxi y similares; preferiblemente un grupo ariloxi de 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, que contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo fenoxi, un grupo clorofenoxi, un grupo bromofenoxi, un grupo nitrofenoxi, un grupo naftiloxi, un grupo antracenoiloxi, un grupo piridiloxi, un grupo furiloxi, un grupo tieniloxi y similares; un grupo hidroxilo; un grupo acilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo hexanoiloxi, un grupo octanoiloxi, un grupo cloroacetiloxi, un grupo trifluoroacetiloxi, un grupo ciclopentanocarboniloxi, un grupo ciclohexanocarboniloxi, un grupo benzoiloxi, un grupo metoxibenzoiloxi, un grupo clorobenzoiloxi y similares; un grupo alquiltio lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo hexiltio, un grupo octiltio, un grupo dodeciltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo aliltio, un grupo benciltio y similares; preferiblemente un grupo ariltio de 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, que contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo feniltio, un grupo toliitio, un grupo metoxifeniltio, un grupo clorofeniltio, un grupo bromofeniltio, un grupo nitrofeniltio, un grupo naftiltio, un grupo antracenoiltio, un grupo piridiltio, un grupo furiltio, un grupo tieniltio y similares; un grupo aciltio lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetiltio, un grupo propanoiltio, un grupo butiriltio, un grupo isobutiriltio, un grupo valeriltio, un grupo isovaleriltio, un grupo pivaloiltio, un grupo hexanoiltio, un grupo octanoiltio, un grupo cloroacetiltio, un grupo trifluoroacetiltio, un grupo ciclopentanocarboniltio, un grupo ciclohexanocarboniltio, un grupo benzoiltio, un grupo naftoiltio, un grupo antracenoiltio, un grupo metoxibenzoiltio, un grupo clorobenzoiltio y similares; un grupo amino protegido con un grupo protector, tal como un grupo acetilo, un grupo benzoilo, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo y similares, en donde el átomo de hidrógeno que tiene el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente por un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo dodecilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares, un grupo alqueno que tiene 2 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo alilo y similares o un grupo aralquilo en donde el resto arilo tiene 4 a 15 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo bencilo y similares; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo acilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloilo, un grupo hexanoilo, un grupo octanoilo, un grupo cloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo ciclopentanocarbonilo, un grupo ciclohexanocarbonilo, un grupo benzoilo, un grupo naftoilo, un grupo antracenoilo, un grupo metoxibenzoilo, un grupo clorobenzoilo y similares; un grupo alcocarbonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 2 a 13 átomos de carbono, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo octiloxicarbonilo, un grupo dodeciloxicarbonilo, un grupo ciclopentiloxicarbonilo, un grupo ciclohexiloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y similares; un grupo carbamoilo en donde un átomo de hidrógeno que tiene opcionalmente un átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente por

un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo dodecilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares, un grupo alquenilo que tiene 2 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo alilo y similares, un grupo aralquilo en donde el resto arilo tiene 4 a 15 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo bencilo y similares, preferiblemente un grupo arilo de 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, el cual tiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, y similares, tal como un grupo fenilo, un grupo tolilo, un grupo metoxifenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bromofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y similares; un grupo sulfonilo, tal como un grupo alquilsulfonilo en donde el resto alquilo tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono (p. ej., un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares), un grupo arilsulfonilo en donde el resto arilo tiene, por ejemplo, 4 a 15 átomos de carbono (p. ej., un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metoxibencenosulfonilo, un grupo clorobencenosulfonilo y similares), un grupo alcoxisulfonilo en donde el resto alcoxilo tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono (p. ej., un grupo metoxisulfonilo, un grupo etoxisulfonilo y similares), un grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente, por ejemplo, por un grupo alquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 4 a 15 átomos de carbono y similares (p. ej., un grupo sulfamoilo, un grupo N,N-dimetilsulfamoilo, un grupo N-fenilsulfamoilo y similares), y similares.

Como ejemplos representativos del grupo alcoxilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), se puede mencionar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo hexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo aliloxi, un grupo benciloxi y similares; como ejemplos representativos del grupo alquiltio, que tienen opcionalmente sustituyente(s), se puede mencionar un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo hexiltio, un grupo octiltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo aliltio, un grupo benciltio y similares; y como ejemplos representativos del grupo alcoxycarbonilo que tiene opcionalmente sustituyente(s), se puede mencionar un grupo metoxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo propoxycarbonilo, un grupo isopropoxycarbonilo, un grupo butoxycarbonilo, un grupo isobutoxycarbonilo, un grupo terc-butoxycarbonilo, un grupo hexiloxycarbonilo, un grupo octiloxycarbonilo, un grupo ciclopentiloxycarbonilo, un grupo ciclohexiloxycarbonilo, un grupo aliloxycarbonilo, un grupo benciloxycarbonilo y similares, cada uno de ellos está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 .

El grupo arilo representado por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , puede tener como sustituyente el grupo arilo del grupo ariloxi, un grupo aciloxi (grupo arilcarboniloxi), un grupo ariltio, un grupo aciltio (grupo arilcarboniltio), un grupo acilo (grupo arilcarbonilo) o un grupo sulfonilo (particularmente un grupo sulfamoilo sustituido por un grupo arilsulfonilo, un grupo arilo y similares), cada uno de los cuales está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , y el grupo arilo que puede tener el grupo amino o el grupo carbamoilo como sustituyente, cada uno de los cuales está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , puede tener un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, y tiene preferiblemente 4 a 15 átomos de carbono. El número de miembros del anillo es preferiblemente 5 a 14. Como grupo arilo, se puede mencionar, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y similares.

El grupo arilo mencionado anteriormente tiene opcionalmente sustituyente(s). Como sustituyente se puede mencionar, por ejemplo, un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo dodecilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares; preferiblemente un grupo arilo con 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo fenilo, un grupo tolilo, un grupo metoxifenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bromofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y similares; un átomo de halógeno, tal como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares; un grupo alcoxilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo hexiloxi, un grupo octiloxi, un grupo dodeciloxi, un grupo ciclopentiloxi, un grupo ciclohexiloxi, un grupo aliloxi, un grupo benciloxi y similares; preferiblemente un grupo ariloxi con 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo fenoxi, un grupo clorofenoxi, un grupo bromofenoxi, un grupo nitrofenoxi, un grupo naftiloxi, un grupo antracenoiloxi, un grupo piridiloxi, un grupo furiloxi, un grupo tieniloxi y similares; un grupo hidroxilo; un grupo aciloxi lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo hexanoiloxi, un grupo octanoiloxi, un grupo cloroacetiloxi, un grupo trifluoroacetilo, un grupo ciclopentanocarboniloxi, un grupo ciclohexanocarboniloxi, un grupo benzoiloxi, un grupo naftoiloxi, un grupo antracenoiloxi, un grupo metoxibenzoiloxi, un grupo clorobenzoiloxi y similares; un grupo alquiltio lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metiltio, un grupo

etiltio, un grupo propiltio, un grupo isopropiltio, un grupo butiltio, un grupo isobutiltio, un grupo terc-butiltio, un grupo hexiltio, un grupo octiltio, un grupo dodeciltio, un grupo ciclopentiltio, un grupo ciclohexiltio, un grupo aliltio, un grupo benciltio y similares; preferiblemente un grupo ariltio con 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, el cual contiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo feniltio, un grupo toliltio, un grupo metoxifeniltio, un grupo clorofeniltio, un grupo bromofeniltio, un grupo nitrofeniltio, un grupo naftiltio, un grupo antraceniltio, un grupo piridiltio, un grupo furiltio, un grupo tieniltio y similares; un grupo aciltio lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetiltio, un grupo propanoiltio, un grupo butiriltio, un grupo isobutiriltio, un grupo valeriltio, un grupo isovaleriltio, un grupo pivaloiltio, un grupo hexanoiltio, un grupo octanoiltio, un grupo cloroacetiltio, un grupo trifluoroacetiltio, un grupo ciclopentanocarboniltio, un grupo ciclohexanocarboniltio, un grupo benzoiltio, un grupo naftoiltio, un grupo antracenoiltio, un grupo metoxibenzoiltio, un grupo clorobenzoiltio y similares; un grupo amino protegido con un grupo protector, tal como un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo y similares, en donde el átomo de hidrógeno que tiene el átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente por un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo dodecilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y similares, un grupo alqueno que tiene 2 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo alilo y similares o un grupo aralquilo en donde el resto arilo tiene 4 a 15 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo bencilo y similares; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo acilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo acetilo, un grupo propanoilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo, un grupo pivaloílo, un grupo hexanoílo, un grupo octanoílo, un grupo cloroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo ciclopentanocarbonilo, un grupo ciclohexanocarbonilo, grupo benzoílo, un grupo naftoílo, un grupo antracenoílo, un grupo metoxibenzoílo, un grupo clorobenzoílo y similares; un grupo alcoxicarbonilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 2 a 13 átomos de carbono, tal como un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo isobutoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo octiloxicarbonilo, un grupo dodeciloxicarbonilo, un grupo ciclo-pentiloxicarbonilo, un grupo ciclohexiloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo y similares; un grupo carbamoilo en donde un átomo de hidrógeno opcional que tiene un átomo de nitrógeno está sustituido opcionalmente por un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico que tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo terc-butilo, un grupo hexilo, un grupo octilo, un grupo dodecilo, un grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo y similares, un grupo alqueno que tiene 2 a 3 átomos de carbono, tal como un grupo alilo y similares, un grupo aralquilo en donde el resto arilo tiene 4 a 15 átomos de carbono y el resto alquilo tiene 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo bencilo y similares, preferiblemente un grupo arilo de 5 a 14 miembros que tiene 4 a 15 átomos de carbono, el cual tiene opcionalmente un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, tal como un grupo fenilo, un grupo tolilo, un grupo metoxifenilo, un grupo clorofenilo, un grupo bromofenilo, un grupo nitrofenilo, un grupo naftilo, un grupo antraceno, un grupo piridilo, un grupo furilo, un grupo tienilo y similares; un grupo sulfonilo tal como un grupo alquilsulfonilo en donde el resto alquilo tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono (p. ej., un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares), un grupo arilsulfonilo en donde el resto arilo tiene, por ejemplo, 4 a 15 átomos de carbono (p. ej., un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metoxibencenosulfonilo, un grupo clorobenzosulfonilo y similares), un grupo alcóxidosulfonilo en donde el resto alcóxido tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono (p. ej., un grupo metoxisulfonilo, un grupo etoxisulfonilo y similares), un grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente, por ejemplo, por un grupo alquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 4 a 15 átomos de carbono y similares (p. ej., un grupo sulfamoilo, un grupo N,N-dimetilsulfamoilo, un grupo N-fenilsulfamoilo y similares); y similares.

Como ejemplos representativos de grupo ariloxi, se puede mencionar un grupo fenoxi, un grupo clorofenoxi, un grupo bromofenoxi, un grupo nitrofenoxi, un grupo naftiloxi, un grupo piridiloxi, un grupo furiloxi, un grupo tieniloxi y similares; como ejemplos representativos de grupo ariltio, se puede mencionar un grupo feniltio, un grupo clorofeniltio, un grupo bromofeniltio, un grupo nitrofeniltio, un grupo naftiltio, un grupo piridiltio, un grupo furiltio, un grupo tieniltio y similares; y como átomo de halógeno, se puede mencionar, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, cada uno de los cuales está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 .

En el grupo amino protegido que tiene opcionalmente sustituyente(s), que está representado R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , se puede mencionar como grupo protector, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo benzoílo, un grupo metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo aliloxicarbonilo y similares, y como sustituyente del átomo de hidrógeno que tiene el átomo de nitrógeno, se puede utilizar un grupo alquilo y un grupo arilo mencionados anteriormente. Como este sustituyente, también se utiliza un grupo alqueno, un grupo aralquilo, y similares. Como ejemplos representativos del grupo amino, se puede mencionar un grupo N-metil-N-terc-butoxicarbonilamino, un grupo N-etil-N-benciloxicarbonilamino, un grupo N-bencil-N-acetilamino, un grupo N-alil-N-benzoilamino, un grupo N-fenil-N-metanosulfonilamino y similares.

En el grupo carbamoilo que opcionalmente tiene un(unos) sustituyente(s), que está representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,

Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , el sustituyente del átomo de hidrógeno que opcionalmente tiene el átomo de nitrógeno, puede ser cualquiera de los definidos anteriormente entre grupo alquilo y grupo arilo, o puede ser un grupo alquenilo, un grupo aralquilo y similares. Como ejemplos representativos del grupo carbamoilo, se puede mencionar un grupo N,N-dimetilcarbamoilo, un grupo N,N-diisopropilcarbamoilo, un grupo N-metil-N-fenilcarbamoilo, un grupo N-bencil-N-fenilcarbamoilo, un grupo N-alil-N-naftilcarbamoilo, un grupo N,N-difenilcarbamoilo y similares.

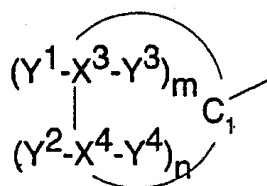
El grupo acilo representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , puede ser cualquiera entre el grupo alquilcarbonilo y el grupo arilcarbonilo definidos anteriormente. Como ejemplos representativos del grupo acilo, se puede mencionar el grupo acetilo, el grupo propanoilo, el grupo butirilo, el grupo isobutirilo, el grupo valerilo, el grupo isovalerilo, el grupo pivaloilo, el grupo hexanoilo, el grupo octanoilo, el grupo dodecanoilo, el grupo cloroacetilo, el grupo trifluoroacetilo, el grupo ciclopentanocarbonilo, el grupo ciclohexanocarbonilo, el grupo benzoilo, el grupo naftoilo, el grupo antracenoilo, el grupo metoxibenzoilo, el grupo clorobenzoilo y similares.

El grupo aciloxi representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 puede ser el grupo alquilcarboniloxi o el grupo arilcarboniloxi, definidos anteriormente. Como ejemplos representativos del grupo aciloxi, se puede mencionar un grupo acetiloxi, un grupo propanoiloxi, un grupo butiriloxi, un grupo isobutiriloxi, un grupo valeriloxi, un grupo isovaleriloxi, un grupo pivaloiloxi, un grupo hexanoiloxi, un grupo octanoiloxi, un grupo dodecanoiloxi, un grupo cloroacetiloxi, un grupo trifluoroacetiloxi, un grupo ciclopentanocarboniloxi, un grupo ciclohexanocarboniloxi, un grupo benzoiloxi, un grupo naftoiloxi, un grupo antraceniloxi, un grupo metoxibenzoiloxi, un grupo clorobenzoiloxi y similares.

El grupo aciltio representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 puede ser el grupo alquilcarboniltio o el grupo arilcarboniltio, definidos anteriormente. Como ejemplos representativos del grupo aciltio, se puede mencionar un grupo acetiltio, un grupo propanoiltilio, un grupo butiriltio, un grupo isobutiriltio, un grupo valeriltio, un grupo isovaleriltio, un grupo pivaloiltilio, un grupo hexanoiltio, un grupo octanoiltio, un grupo dodecanoiltio, un grupo cloroacetiltio, un grupo trifluoroacetiltio, un grupo ciclopentanocarboniltio, un grupo ciclohexanocarboniltio, un grupo benzoiltio, un grupo naftoiltilio, un grupo antracenoiltio, un grupo metoxibenzoiltio, un grupo clorobenzoiltio y similares.

Como grupo sulfonilo representado por R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^2 , Y^3 o Y^4 , se puede mencionar, por ejemplo, un grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente por un grupo alquilsulfonilo, un grupo arilsulfonilo, un grupo alcoxisulfonilo, un grupo alquilo, un grupo arilo y similares. Por ejemplo, se puede mencionar un grupo alquilsulfonilo en donde el resto alquilo tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo etanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo y similares; un grupo arilsulfonilo en donde el resto arilo tiene, por ejemplo, 4 a 15 átomos de carbono, tal como un grupo bencenosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo, un grupo metoxibencenosulfonilo, un grupo clorobenzosulfonilo y similares; un grupo alcoxisulfonilo en donde el resto alcoxilo tiene, por ejemplo, 1 a 12 átomos de carbono, tal como un grupo metoxisulfonilo, un grupo etoxisulfonilo y similares; un grupo sulfamoilo sustituido opcionalmente, por ejemplo, por un grupo alquilo que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo que tiene 4 a 15 átomos de carbono y similares (p. ej., un grupo sulfamoilo, un grupo N,N-dimetilsulfamoilo, un grupo N-fenilsulfamoilo y similares); y similares.

En las fórmulas mencionadas anteriormente (II') y (III'), la siguiente subestructura



es un heterociclo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), en donde el heterociclo aromático se selecciona entre el grupo consistente en un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de tiazol, un anillo de oxazol y un anillo de isoxazol, y el(los) sustituyente(s) se selecciona(n) entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquiltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino protegido que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo acilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxycarbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y un grupo sulfonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

Por tanto, el compuesto organometálico (II') tiene un heterociclo aromático. Como heterociclo aromático se emplea un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de tiazol, un anillo de oxazol o un anillo del isoxazol.

Por otra parte, en la fórmula (II') mencionada anteriormente, Y^1 o Y^2 está unido opcionalmente a Y^1 o Y^2 , que X^3 o X^4 adyacente a X^3 o X^4 está unido a Y^1 o Y^2 para formar una estructura de anillo. Como tal estructura de anillo, se puede mencionar preferiblemente un carbociclo o un heterociclo aromático o alifático de 4 a 14 miembros, sustituido opcionalmente por uno o varios grupos oxo y similares, que pueden tener un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre y similares en la estructura del anillo, y similares. Como tal estructura de anillo, se puede mencionar, por ejemplo, carbociclos aromáticos, tales como benceno, naftaleno, antraceno y similares; carbociclos alifáticos, tales como ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y similares; heterociclos aromáticos, tales como piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, oxazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol y similares; heterociclos alifáticos, tales como azetidina, pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrotiofeno y similares; anillos de lactona, tales como γ -butirolactona, 2,5-dihidrofuran-2-ona, tetrahidropiran-2-ona, 5,6-dihidro-2H-piran-2-ona, 2(5H)-furanona y similares; anillos de lactama, tales como 2-azetidina, 2-pirrolidina, 2-piperidina, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ona, 2,5-dihidropirrol-2-ona y similares; anillos de anhídrido de ácido, tales como anhídrido succínico, anhídrido maleico, anhídrido glutárico y similares; anillos de imida, tales como succinimida, maleimida, glutarimida y similares; un anillo tal como 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, 2-tiazolidinona, 3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, hidantoína y similares; y similares.

Como compuesto organometálico (II'), se emplea un compuesto que tiene un heterociclo aromático, particularmente un compuesto que tiene un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de tiazol, un anillo de oxazol o un anillo de isoxazol.

Como compuesto organometálico (II'), se prefieren compuestos organometálicos de fórmula (II') mencionada anteriormente, en donde M es un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, un átomo de magnesio, un átomo de calcio, un átomo de zinc, un átomo de boro o un átomo de aluminio, y un compuesto organometálico en donde M es un átomo de litio o un átomo de magnesio es más preferible.

La reacción se realiza preferiblemente en presencia de un disolvente. El disolvente no está particularmente limitado, mientras que no afecte negativamente a la reacción. Por ejemplo, se pueden mencionar hidrocarburos alifáticos, tales como hexano, heptano, octano y similares; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno, etilbenceno, mesitileno y similares; éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, diglima y similares; y similares. Entre éstos, se prefieren éteres, tales como tetrahidrofurano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, diglima y similares, y el tetrahidrofurano es particularmente preferible. El disolvente se puede utilizar de forma individual o como una combinación de dos o más tipos de los mismos. La cantidad de disolvente que se va a utilizar está dentro del intervalo de generalmente 0,5 a cien veces en peso, preferiblemente 1 a 20 veces en peso, en relación con el derivado de 2-sulfonilpiridina (I).

La cantidad de compuesto organometálico (II') que se va a utilizar está preferiblemente dentro del intervalo de 0,1 a 10 equivalentes, preferiblemente 0,5 a 3 equivalentes, en relación con el derivado de 2-sulfonilpiridina (I).

La temperatura de la reacción está preferiblemente dentro del intervalo de -100°C a 100°C , más preferiblemente de -80°C a 50°C . El tiempo de reacción está dentro del intervalo de generalmente 0,1-40 horas, preferiblemente 0,5-20 horas.

Para la operación de la reacción, el derivado de 2-sulfonilpiridina (I) se añade a una cantidad dada de compuesto organometálico (II') preparado por adelantado; alternatively, el compuesto organometálico (II') se añade a una solución de derivado de 2-sulfonilpiridina (I). Durante la adición, el compuesto organometálico (II') o el derivado de 2-sulfonilpiridina (I) se puede diluir con el disolvente de la reacción, mencionado anteriormente. Aunque la concentración después de la dilución no está particularmente limitada, el compuesto organometálico (II') o el derivado de 2-sulfonilpiridina (I) tiene preferiblemente una concentración dentro del intervalo de 1-80% en peso, más preferiblemente 5-50% en peso. Aunque la velocidad de adición no está particularmente limitada, es preferible una velocidad tal, que posibilite el control de la temperatura a un nivel con el que se pueda obtener un buen resultado de la reacción.

El derivado de piridina sustituido en 2 (III') producido por la presente invención, se puede aislar o purificar por métodos generalmente utilizados para el aislamiento o la purificación de compuestos orgánicos. Por ejemplo, el agua se añade a una mezcla de reacción, después la mezcla se extrae añadiendo un disolvente orgánico tal como hexano, tolueno, xileno, tetrahidrofurano, éter diisopropílico, éter terc-butilmetílico, acetato de etilo, acetato de butilo y similares, el extracto se concentra y el producto bruto obtenido se purifica según sea necesario mediante destilación, recristalización, cromatografía y similares.

El derivado de 2-sulfonilpiridina (I), que es un material de partida, se puede producir fácilmente a partir de, por ejemplo, compuestos de carbonilo α,β -insaturados y sulfonilcianuros (véase el documento de patente JP-A-11-269147).

Ejemplos

La presente invención se explica detalladamente haciendo referencia a los Ejemplos, que no se deben interpretar como limitativos.

Ejemplo 1

5 Síntesis de 2,4'-bipiridina

10 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C, y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 4-bromopiridina (2,59 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y el isopropanol (1 ml) se añadió a la misma temperatura para detener la reacción.

15 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe, que tenía los siguientes datos analíticos (1,75 g, rendimiento del 81% basado en 2-benzosulfonilpiridina) en forma de sólido blanco.

Espectro ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,33-7,37 (m, 1H), 7,80-7,91 (m, 4H), 8,72-8,76 (m, 3H)

Ejemplo 2

Síntesis de 4-metil-2-(2'-piridil)piridina

20 El tetrahidrofurano (10 ml) y el cloruro del isopropilmagnesio (2,0 M, 7,7 ml, 15,5 mmol) se cargaron en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml y a continuación una solución obtenida disolviendo 2-bromopiridina (2,45 g, 15,5 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y una solución obtenida disolviendo 4-metil-2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) para detener la reacción.

25 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,51 g, rendimiento del 89% basado en 4-metil-2-benzosulfonilpiridina) que tenía los siguientes datos analíticos en forma de sólido blanco.

30 Espectro ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 2,36 (s, 3H), 7,06 (d, 1H, J=5,0 Hz), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,32 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,46 (d, 1H, J=4,6 Hz), 8,57-8,63 (m, 1H)

Ejemplo 3

Síntesis de 2,3'-bipiridina

35 El tetrahidrofurano (10 ml) y el cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M, 8,2 ml, 16,4 mmol) se cargaron en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml y a continuación una disolución obtenida disolviendo 3-bromopiridina (2,59 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y una disolución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y se añadió isopropanol (1 ml) para detener la reacción.

40 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,65 g, rendimiento del 91% basado en 2-benzosulfonilpiridina) que tenía los siguientes datos analíticos, en forma de aceite incoloro.

45 Espectro ¹H-RMN (CDCl₃): δ: 7,23-7,58 (m, 2H), 7,70-7,91 (m, 2H), 8,33-8,39 (m, 1H), 8,62-8,88 (m, 2H), 9,20 (d, 1H, J=3,0 Hz)

Ejemplo 4

Síntesis de 6-cloro-2-(2'-tienil)piridina

El tetrahidrofurano (15 ml) y el magnesio (480 mg, 19,7 mmol) se cargaron en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, y a continuación una solución obtenida disolviendo 2-bromotiofeno (2,67 g,

16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, y una solución obtenida disolviendo 6-cloro-2-benzosulfonil-piridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y el isopropanol (1 ml) se añadió para detener la reacción.

- 5 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,72 g, rendimiento del 78% basado en 6-cloro-2-benzosulfonilpiridina), que tenía los siguientes datos analíticos en forma de aceite incoloro.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,12-7,17 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H)

10 Ejemplo 5

Síntesis de 2-(3'-tienil)piridina

- 15 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 3-bromotiofeno (2,67 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

- 20 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,83 g, rendimiento del 83% basado en 2-benzosulfonilpiridina) que tenía los siguientes datos analíticos, en forma de aceite incoloro.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,14-7,19 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H, $J=3,2$ Hz, 5,0 Hz), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,90 (dd, 1H, $J=0,8$ Hz, 3,2 Hz), 8,60-8,63 (m, 1H)

25 Ejemplo 6

Síntesis de 2-(2'-furyl)piridina

- 30 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 2-bromofurano (2,38 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

- 35 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (1,45 g, rendimiento del 73% basado en 2-benzosulfonilpiridina) que tenía los siguientes datos analíticos, en forma de aceite incoloro.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 6,50-6,63 (m, 1H), 6,84-7,23 (m, 2H), 7,50-7,83 (m, 3H), 8,58-8,73 (m, 1H)

Ejemplo 7

- 40 Síntesis de 2-(1'-benciloxi-5'-pirazolil)piridina

- 45 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 1-benciloxipirazol (2,86 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

- 50 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe (2,90 g, rendimiento del 84% basado en 2-benzosulfonilpiridina) que tenía los siguientes datos analíticos, en forma de sólido blanco.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 5,30 (s, 2H), 6,68 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,19-7,18 (m, 6H), 7,37 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 7,64-7,77 (m, 2H), 8,62 (dd, 1H, $J=1,8$ Hz, 4,8 Hz)

Ejemplo 8

Síntesis de 2-(4'-metil-2'-oxazolil)piridina

- 5 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 4-metiloxazol (1,36 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

15 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe, que tenía los siguientes datos analíticos (1,51 g, rendimiento del 69% basado en 2-benzosulfonilpiridina), en forma de sólido blanco.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 2,29 (d, 3H, $J=1,6$ Hz), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,62 (q, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H), 8,82-8,86 (m, 1H)

Ejemplo 9

Síntesis de 2-(2'-tiazolil)piridina

- 20 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo tiazol (1,40 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 13,7 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

30 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe, que tenía los siguientes datos analíticos (1,22 g, rendimiento del 55% basado en 2-benzosulfonilpiridina), en forma de sólido amarillo pálido.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 7,28-7,32 (m, 1H), 7,43 (d, 1H, $J=3,2$ Hz), 7,75-7,80 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, $J=3,2$ Hz), 8,16-8,22 (m, 1H), 8,58-8,62 (m, 1H)

Ejemplo 10

Síntesis de 1-benzosulfonil-2-(4-metil-2-piridil)indol

- 35 El tetrahidrofurano (10 ml) se cargó en un matraz reemplazado con nitrógeno que tenía un volumen interno de 50 ml, se enfrió a -78°C , y se añadió una solución (1,6 M, 10,3 ml, 16,4 mmol) de n-butilitio en hexano. A esta solución se añadió gota a gota durante 10 minutos, una solución obtenida disolviendo 1-benzosulfonilindol (4,22 g, 16,4 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, y una solución obtenida disolviendo 4-metil-2-benzosulfonilpiridina (3,00 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, y se añadió isopropanol (1 ml) a la misma temperatura para detener la reacción.

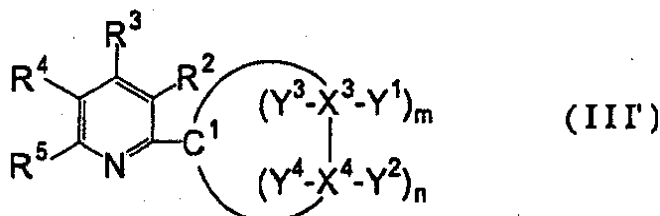
45 La mezcla de reacción obtenida se añadió al agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). El extracto se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el compuesto del epígrafe, que tenía los siguientes datos analíticos (3,25 g, rendimiento del 71% basado en 4-metil-2-benzosulfonilpiridina), en forma de sólido de color amarillo pálido.

Espectro ^1H -RMN (CDCl_3): δ : 2,47 (s, 3H), 6,85 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, $J=5,0$ Hz), 7,19-7,33 (m, 5H), 7,47 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,56 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 8,18 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 8,60 (d, 1H, $J=5,2$ Hz)

De acuerdo con la presente invención, los derivados de piridina sustituidos en 2 (III') se pueden producir de forma conveniente con selectividad fina.

REIVINDICACIONES

1. Un método de producción de un derivado de piridina que tiene un sustituyente en la posición 2 de una estructura heterocíclica aromática, que está representado por la fórmula (III'):



en donde

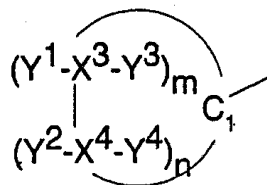
5 R^2, R^3, R^4 y R^5

son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquiltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino protegido que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo acilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxycarbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo sulfonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), o

R^2 y R^3, R^3 y R^4 , o R^4 y R^5

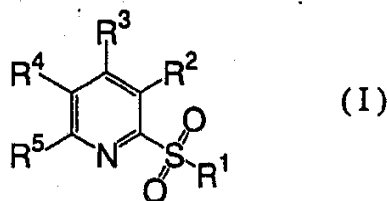
15 forman opcionalmente, junto con un átomo de carbono unido a los mismos, un anillo que tiene opcionalmente sustituyente(s),

y la siguiente subestructura



20 es un heterociclo aromático que opcionalmente tiene sustituyente(s), en donde el heterociclo aromático se selecciona entre el grupo consistente en un anillo de piridina, un anillo de pirimidina, un anillo de piridazina, un anillo de pirazina, un anillo de tiofeno, un anillo de furano, un anillo de pirrol, un anillo de imidazol, un anillo de pirazol, un anillo de tiazol, un anillo de oxazol y un anillo de isoxazol, y el(los) sustituyente(s) se selecciona(n) entre el grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciloxi que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alquiltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo ariltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo aciltio que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo amino protegido que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo acilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo alcoxycarbonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), un grupo carbamoilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) y un grupo sulfonilo que opcionalmente tiene sustituyente(s),

que comprende hacer reaccionar un derivado de 2-sulfonilpiridina representado por la fórmula (I):

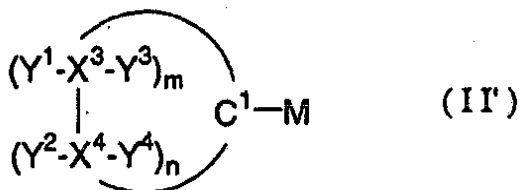


en donde

R^1 es un grupo alquilo que opcionalmente tiene sustituyente(s) o un grupo arilo que opcionalmente tiene sustituyente(s), y

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal y como se han definido anteriormente,

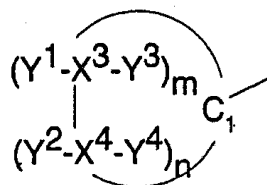
con un compuesto organometálico representado por la fórmula (II')



5

en donde

M es un átomo de un elemento perteneciente al Grupo 1, Grupo 2, Grupo 12 o Grupo 13 de la tabla periódica, excepto un átomo de hidrógeno, y



10 es tal y como se ha definido anteriormente.

2. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (II'), M es un átomo de litio, un átomo de sodio, un átomo de potasio, un átomo de magnesio, un átomo de calcio, un átomo de zinc, un átomo de boro o un átomo de aluminio.

15 3. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (II'), M es un átomo de litio o un átomo de magnesio.

4. El método de producción de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el heterociclo aromático es un anillo de piridina.