

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 386**

51 Int. Cl.:
C07D 213/30 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04818219 .0**
- 96 Fecha de presentación: **08.11.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1683787**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.07.2006**

54 Título: **Método para producir un compuesto de piridina bactericida y compuesto de piridina bactericida**

30 Prioridad:
11.11.2003 JP 2003380664
12.05.2004 JP 2004142749
18.06.2004 JP 2004180648

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.07.2012

73 Titular/es:
TAMA KAGAKU KOGYO CO., LTD.
29 SHIN-MACHI
YASHIO-SHI, SAITAMA 340-0807, JP y
KOURAI, HIROKI

72 Inventor/es:
KOURAI, Hiroki;
IGARASHI, Yoshio;
NOBESHIMA, Hirobumi y
METOKI, Satoshi

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 384 386 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para Producir un Compuesto de Piridina Bactericida y Compuesto de Piridina Bactericida.

5 **Campo Técnico**

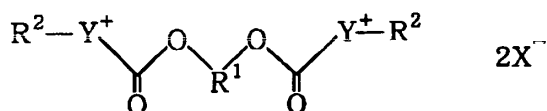
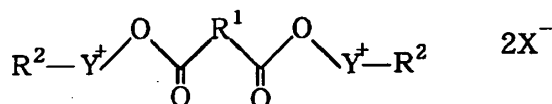
Esta invención se refiere a compuestos de piridina novedosos que tienen actividades microbicidas y a un procedimiento para su producción industrial.

10 **Técnica Anterior**

Los compuestos de bis-amonio cuaternario que exhiben actividades antimicrobianas contra bacterias, hongos y similares se conocen desde hace muchos años, y todavía se usan de manera generalizada como agentes antimicrobianos en la actualidad. Los compuestos de bis-amonio cuaternario antimicrobianos, empleados en la actualidad tienen generalmente actividades antimicrobianas excelentes, pero al mismo tiempo, los productos de biodegradación de estos compuestos tienen una alta toxicidad residual. En lo que se refiere al uso actual de estos compuestos, estos conllevan problemas en la seguridad para el medio ambiente y la solubilidad y la seguridad para el agua de manera que se impone una limitación sobre el ámbito de aplicación de los mismos. Adicionalmente, los compuestos de bis-amonio cuaternario convencionales también están acompañados de las desventajas de que su fuerza antimicrobiana compite con sacáridos, proteínas, lípidos y similares; su fuerza antimicrobiana disminuye a un intervalo de pH bajo (ácido), y no son eficaces frente a endosporas microbianas.

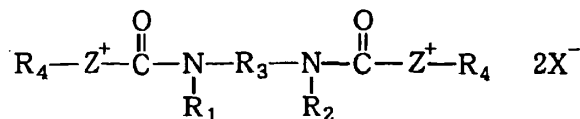
Por lo tanto, se ha informado sobre compuestos de bis-amonio cuaternario representados por la siguiente fórmula (A) o (B) (Documento de Patente 1):

25

Fórmula (A)**Fórmula (B)**

30 donde Y representa un anillo de piridina, un anillo de quinolina, un anillo de isoquinolina o un anillo de tiazolina sustituido o no sustituido, R¹ representa un grupo alqueno o alquénico sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, R² representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y está unido al átomo de nitrógeno de Y, y X representa un anión;

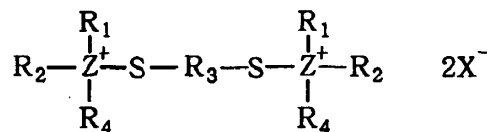
35 los compuestos de bis-amonio cuaternario representados por la siguiente fórmula (C) (Documento de Patente 2):

Fórmula (C)

40 donde Z representa un anillo de piridina, R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, R₃ representa un grupo alquénico que tiene de 3 a 18 átomos de carbono, R₄ representa un grupo alquilo o alquénico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y está unido al átomo de nitrógeno anular de Z, y X representa un anión; y

45 los compuestos de bis-amonio cuaternario representados por la siguiente fórmula (D) (Documento de Patente 3):

Fórmula (D)



donde Z representa un anillo de piridina o un anillo de quinolina sustituido o no sustituido, R₃ representa un grupo alquileo o alquenileno sustituido o no sustituido que tiene de 2 a 18 átomos de carbono, R₄ representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 18 átomos de carbono y está unido al átomo de nitrógeno de Z, R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes y cada uno representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono o un átomo de hidrógeno unido a un átomo en Z distinto de dicho átomo de nitrógeno, y X representa un anión.

Documento de Patente 1: JP-A-8-301703

Documento de Patente 2: JP-A-10-095773

Documento de Patente 3: JP-A-6-321902

Se conocen compuestos similares del documento JP 200015908.

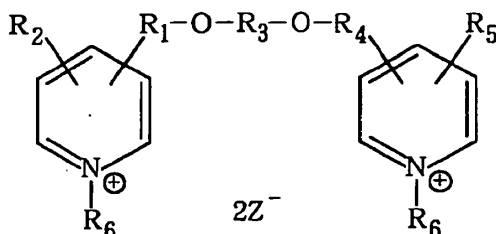
Descripción de la Invención

Por lo tanto, existe una fuerte demanda para el desarrollo de compuestos de bis-amonio cuaternario, que tengan actividades antimicrobianas mucho mejores que las de los compuestos de bis-amonio cuaternario conocidos convencionalmente, anteriormente descritos, formen compuestos de biodegradación que tengan una toxicidad residual más baja, y sean más respetuosos con el medio ambiente mundial.

Un objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar fácilmente un compuesto microbicida novedoso con un bajo coste a partir de un compuesto de piridina fácilmente obtenible como materia prima de partida.

La presente invención proporciona un compuesto de piridina microbicida representado por la siguiente fórmula (7):

Fórmula (7)



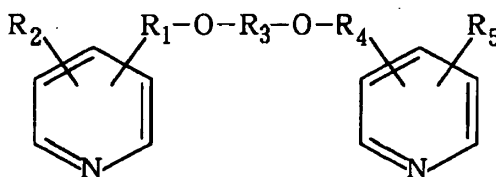
donde R₁ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₂ y R₅ son átomos de hidrógeno, o pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono; R₆ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono, especialmente preferiblemente 8, 10 o 12 átomos de carbono; y Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo OSO₂R₇ en el que R₇ es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido; y un procedimiento para su producción. El compuesto es útil como compuesto antimicrobiano.

Cuando se produce el compuesto anteriormente descrito, el procedimiento se pueden dividir a grosso modo en las siguientes dos etapas. En la siguiente descripción, R₁ a R₇ y Z tienen los mismos significados que se han descrito anteriormente; las definiciones de R₁ a R₇ y Z se omitirán en la descripción que se va a realizar más adelante.

Se describe específicamente,

1) La síntesis de un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (5):

Fórmula (5)



2) La síntesis del compuesto microbicida de piridina de fórmula (7) mediante una reacción entre el compuesto de fórmula (5) y un compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la siguiente fórmula (6):

5

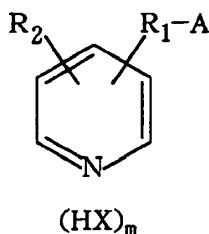
R₆-Z

Fórmula (6)

Los autores de la presente invención trazaron en primer lugar el siguiente plan en cuanto a un procedimiento para la síntesis del compuesto de piridina novedoso representado por la fórmula (5). Es decir, este procedimiento comprende la formación de un enlace éter por medio de una reacción de desplazamiento nucleofílico entre un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (1):

10

Fórmula (1)



15 donde A es un grupo capaz de funcionar como grupo eliminable bajo la acción de una base para hacer posible la formación de un catión de alquilo; R₁ y R₂ se definen como antes; X es un contra-anión para un ácido protónico inorgánico u orgánico; y m representa 0 o 1, (m=0) o una sal (m=1) del mismo, y un diol representado por la siguiente fórmula (2):

20

HO-R₃-OH

Fórmula (2)

En este caso, se necesita activar el diol por medio de la formación de un alcóxido con una base. Cuando se utiliza la sal de fórmula (1), la base se necesita adicionalmente en una cantidad suficiente para neutralizar también la sal.

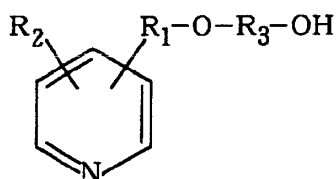
25 Siguiendo la planificación descrita anteriormente, los autores de la presente invención prosiguieron con una investigación exhaustiva dirigiendo sus objetivos principales a:

1. 1) La selección de sustituyentes capaces de funcionar como grupos eliminables.
2. 2) La selección de bases que posibiliten su eliminación.
- 30 3. 3) La selección de especies disolventes que posibiliten su eliminación.
4. 4) La selección de condiciones de reacción altamente selectivas.
- 5.

Como resultado, los autores de la presente invención encontraron un procedimiento eficaz para la producción de un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (3):

35

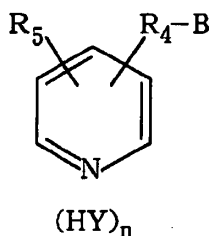
Fórmula (3)



En lo que se refiere a la formación de un segundo enlace éter por medio de una reacción de desplazamiento nucleofílico entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) y un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (4):

5

Fórmula (4)



donde B es un sustituyente capaz de funcionar como grupo eliminable bajo la acción de una base para hacer posible la formación de un catión de alquilo; Y es un contra-anión para un ácido protónico inorgánico u orgánico; R₄ y R₅ se definen como antes; B puede ser igual o diferente de A definido anteriormente; Y puede ser igual o diferente de X definido anteriormente; R₄ puede ser igual o diferente de R₁ definido anteriormente; R₅ puede ser igual o diferente de R₂ definido anteriormente; n representa 0 o 1 y puede ser igual o diferente de m definido anteriormente, (n=0) o una sal (n=1) del mismo, los autores de la presente invención prosiguieron a continuación con una investigación exhaustiva prestando atención a:

10

15

- 1) La selección de sustituyentes capaces de funcionar como grupos eliminables.
- 2) La selección de bases que posibiliten su eliminación.
- 3) La selección de especies disolventes que posibiliten su eliminación.
- 4) La selección de condiciones de reacción altamente selectivas. En la reacción anterior, se necesita activar el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) mediante la formación de un alcóxido con una base.

20

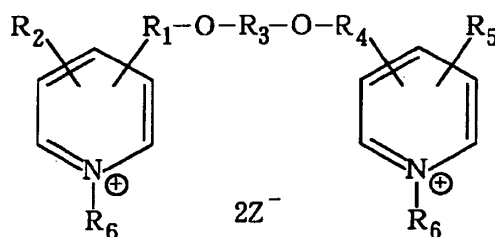
Cuando se utiliza la sal de fórmula (4), la base se necesita en un cantidad suficiente para neutralizar también la sal. Como resultado de llevar a cabo la investigación en de diferentes maneras, los autores de la presente invención han encontrado un procedimiento eficaz para la producción del compuesto de piridina representado por la fórmula (5), conduciendo al a finalización de la presente invención. Se debe observar que las definiciones de A, B, X, Y, m y n se omitirán en la siguiente descripción puesto que tienen los mismos significados que se han definido anteriormente.

25

Finalmente, los autores de la presente invención también llevaron a cabo una investigación exhaustiva a cerca de las condiciones deseadas para la síntesis del compuesto microbicida de piridina representado por la fórmula (7) por medio de la reacción entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (5) y el haluro de alquilo o el éster sulfonato representado por la fórmula (6), dando como resultado la finalización de la presente invención. Descrita específicamente, la presente invención proporciona un compuesto microbicida de piridina novedoso representado por la siguiente fórmula (7):

30

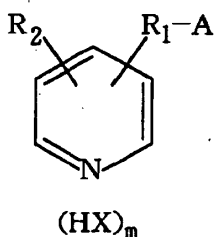
Fórmula (7)



35

haciendo reaccionar un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (1):

Fórmula (1)

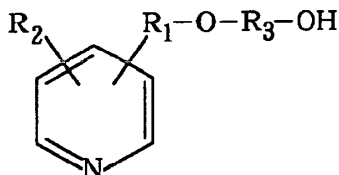


y un diol representado por la siguiente fórmula (2):



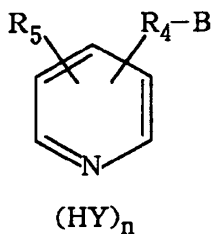
5 en presencia de una base fuerte para producir un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (3):

Fórmula (3)



10 haciendo reaccionar el compuesto y un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (4):

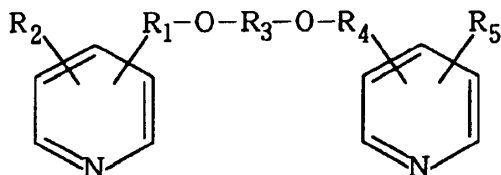
Fórmula (4)



en presencia de una base fuerte para producir un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (5):

15

Fórmula (5)



haciendo reaccionar el compuesto y un compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la siguiente fórmula (6):

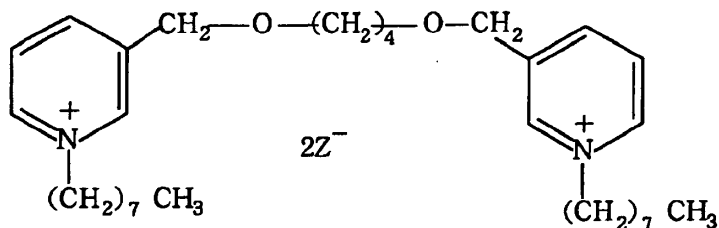
20



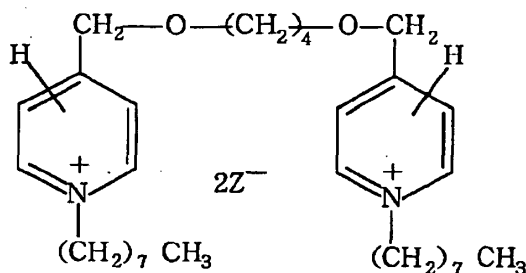
y un procedimiento de producción del mismo.

25 Ente los compuestos abarcados por la fórmula (7), los compuestos microbicidas particularmente eficaces son los compuestos representados por la siguiente fórmula (8), fórmula (9) o fórmula (10):

Fórmula (8)



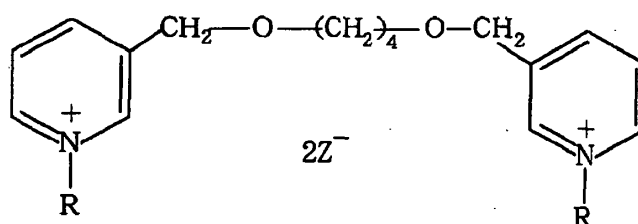
Fórmula (9)



donde Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo OSO_2R_1 en el que R_1 es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido; o

5

Fórmula (10)



donde R es un grupo $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ o un grupo $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo OSO_2R_1 en el que R_1 es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

10

Efecto Ventajoso de la Invención

De acuerdo con la presente invención, se pueden proporcionar fácilmente compuestos microbicidas de piridina novedosos con bajo coste a partir de compuestos de piridina fácilmente obtenibles como materias prima de partida.

15

Mejores Modos de Llevar a Cabo la Invención

La presente invención se describirá a continuación con más detalle basándose en ciertas realizaciones preferidas.

20

En el compuesto de piridina representado por la fórmula (1), el sustituyente representado por A y capaz de funcionar como grupo eliminable bajo la acción de una base para hacer posible la formación de un carbocatión puede ser un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo alquil(inferior)sulfoniloxi, un grupo bencenosulfoniloxi sustituido o no sustituido, o similares. El grupo alquil(inferior)sulfoniloxi puede ser un grupo metanosulfoniloxi, un grupo etanosulfoniloxi, o similares, y el grupo bencenosulfoniloxi sustituido o no sustituido puede ser un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo 4-metilbencenosulfoniloxi, un grupo 4-metoxibencenosulfoniloxi, un grupo 4-clorobencenosulfoniloxi, o similares. En cuanto al sustituyente A, es particularmente preferido un átomo de cloro.

25

En la fórmula (1), el grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y representado por R_1 puede ser un grupo $-\text{CH}_2-$, un grupo $-(\text{CH}_2)_2-$, un grupo $-(\text{CH}_2)_3-$, un grupo $-(\text{CH}_2)_4-$, un grupo $-\text{CH}_3\text{CH}-$, un grupo $-(\text{CH}_3)_2\text{C}-$, un grupo $-(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_3)-$, o similares. Es particularmente preferido un grupo $-\text{CH}_2-$. R_2 puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo butilo terciario, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, o similares. Preferiblemente de manera particular, R_1 es un grupo $-\text{CH}_2-$ y R_2 es un átomo de hidrógeno, aunque no se imponen limitaciones concretas sobre las posiciones de sustitución por los sustituyentes R_1 y R_2 .

35

En la fórmula (1), X puede ser un anión de cloro, anión de bromo, anión de yodo, anión alquil(inferior)sulfoniloxi, anión bencenosulfoniloxi sustituido o no sustituido, anión alquil(inferior)carboxi, anión bencenocarboxi sustituido o no sustituido, o similares. El X particularmente preferido es un anión cloro. Adicionalmente, el anión alquil(inferior)sulfoniloxi puede ser un anión metanosulfoniloxi, un anión etanosulfoniloxi, o similares, el anión bencenosulfoniloxi sustituido o no sustituido puede ser un anión bencenosulfoniloxi, un anión 4-metilbencenosulfoniloxi, un anión 4-metoxibencenosulfoniloxi, un anión 4-clorobencenosulfoniloxi, o similares. Por otra parte, el anión alquil(inferior)carboxi puede ser un anión acetoxi, un anión propioniloxi, o similares, y el anión

40

bencenocarboxi sustituido o no sustituido puede ser un anión benzoiloxi, un anión 4-metilbenzoiloxi, un anión 4-metoxibenzoiloxi, un anión 4-clorobenzoiloxi, o similares.

5 Cuando $m=0$ en la fórmula (1), el compuesto de fórmula (1) es una base libre de piridina. Cuando $m=1$ en la fórmula (1), por otra parte, el compuesto de fórmula (1) es uno cualquiera deseado de sus diversas sales de ácidos inorgánicos u ácidos orgánicos correspondientes.

10 La materia prima de partida, es decir, el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) se puede obtener por medio de diferentes procedimientos. Entre los ejemplos utilizables se incluyen bases libres tales como 2-clorometilpiridina, 3-clorometilpiridina y 4-clorometilpiridina, y sus sales; bases libres tales como 2-bromometilpiridina, 3-bromometilpiridina y 4-bromometilpiridina, y sus sales; bases libres tales como 2-yodometilpiridina, 3-yodometilpiridina y 4-yodometilpiridina, y sus sales; bases libres tales como 2-(metanosulfoniloxi)metilpiridina, 3-(metanosulfoniloxi)metilpiridina y 4-(metanosulfoniloxi)metilpiridina, y sus sales; y bases libres tales como 2-(bencenosulfoniloxi)metilpiridina, 3-(bencenosulfoniloxi)metilpiridina y 4-(bencenosulfoniloxi)metilpiridina, y sus sales. Son particularmente preferidas 3-clorometilpiridina y 4-clorometilpiridina.

20 En la fórmula (2), el diol que contiene como R_3 un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 2 a 12 átomos de carbono se puede obtener mediante diversos procedimientos, y se puede utilizar en la presente invención. Los ejemplos utilizables incluyen dioles tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, 1,10-decanodiol, 2-metil-2,4-pentanodiol, y 2-etil-1,3-hexanodiol; dioles que contienen uno o más enlaces insaturados, tales como 2-buteno-1,4-diol; y dioles que contienen uno o más enlaces éter, tales como dietilenglicol y trietilenglicol. Es particularmente preferido 1,4-butanodiol.

25 El compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1) se puede utilizar preferiblemente en un cantidad de 1 equivalente en moles a 1,5 equivalentes en moles, más preferiblemente en un cantidad de 1 equivalente en moles a 1,1 equivalentes en moles por mol del diol representado por la fórmula (2).

30 Tras la producción del compuesto de piridina de fórmula (3) mediante reacción entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) y el diol representado por la fórmula (2), se pueden utilizar diversas condiciones de reacción. La presencia de una base fuerte es esencial para llevar a cabo la reacción, puesto que es importante para formar un alcóxido correspondiente a partir del diol representado por la fórmula (2) para formar el alcóxido correspondiente. Las bases fuertes utilizables en esta reacción incluyen litio metálico, potasio metálico, sodio metálico, e hidruros de los mismos; los hidróxidos de litio metálico, potasio metálico y sodio metálico; alquil litios tales como metil litio y butilo litio; fenilo litio; y alcóxidos terciarios de metales alcalinos tales como butóxido terciario de litio, butóxido terciario de potasio y butóxido terciario de sodio. Desde el punto de vista de la economía, la seguridad y la conveniencia, son adecuados el butóxido terciario de sodio y el butóxido terciario de potasio. Cuando se emplea el hidróxido de un metal alcalino como base fuerte, se prefiere el uso de un catalizador de transferencia de fase tal como una sal de amonio cuaternario debido a que se puede acelerar la velocidad de la reacción entre el compuesto de piridina y el diol. Estas bases fuertes se pueden utilizar solas o combinadas.

45 Cuando se emplea la base libre del compuesto de piridina representado por la fórmula (1) como materia prima en esta reacción, la base fuerte se puede utilizar en un cantidad de alrededor de 1 equivalente en moles. Cuando el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) se encuentra en forma de una sal, la base fuerte se puede utilizar en un cantidad de alrededor de 2 equivalentes en moles como una suma de alrededor de 1 equivalente en moles necesario para neutralizar la sal y de alrededor de 1 equivalente en moles que se va a consumir en la reacción deseada. Si la conversión es baja, no obstante, la base fuerte se puede añadir adicionalmente hasta que se utilice el compuesto de piridina representado por la fórmula (1). La base fuerte que se va a utilizar después de neutralizar la sal y la base fuerte que se va a utilizar en la reacción deseada puede ser la misma o diferente. Como el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) es proclive a una modificación mediante su contacto con la base fuerte, se prefiere formar un alcóxido de antemano mediante reacción entre el diol representado por la fórmula (2) y la base fuerte y a continuación hacer reaccionar el alcóxido con el compuesto de piridina representado por la fórmula (1); o mezclar previamente el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) y el diol representado por la fórmula (2) y a continuación añadir la base fuerte a la mezcla resultante. Cuando el compuesto de piridina representado por la fórmula (1) está en forma de una sal, es posible añadir de antemano la base fuerte en una cantidad suficiente para convertir el compuesto en su forma libre y a continuación realizar los tratamientos mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

60 Esta reacción se puede llevar a cabo generalmente en presencia de uno cualquiera de varios disolventes deseados. En cuanto al disolvente capaz de lograr una buena conversión y selectividad en la reacción deseada sin afectar adversamente a la reacción deseada, se prefiere utilizar un disolvente polar aprótico. En cuanto al disolvente polar aprótico, se puede utilizar adecuadamente un disolvente etérico cíclico tal como tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente amídico tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona o dimetilimidazolidinona, o similares. Teniendo en

5 cuenta la economía y la facilidad en los post-tratamientos, la dimetilformamida es el disolvente más adecuado. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. El disolvente se puede utilizar en una cantidad determinada adecuadamente en vista de la solubilidad del compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1), la solubilidad del diol representado por la fórmula (2), siendo dicho compuesto de piridina o su sal y dicho diol materias primas, y el estado de dispersión de la sal de metal alcalino que se vaya a formar en el curso de la reacción.

10 La temperatura de la reacción se puede seleccionar entre -20°C y el punto de ebullición a la presión normal del disolvente que se vaya a utilizar. La temperatura de reacción preferida puede ser de -20°C a temperatura ambiente, y la temperatura de reacción más preferida puede ser de -10°C a 10°C . El progreso de la reacción se puede verificar mediante cromatografía en capa fina o cromatografía líquida de alta resolución, y la finalización de la reacción se puede confirmar basándose en el consumo completo de las materias primas.

15 El compuesto de piridina representado por la fórmula (3), que ha sido obtenido por medio de esta reacción, se puede recoger de la mezcla de reacción de una manera conocida *per se* en la técnica. Por ejemplo, la mezcla de reacción después de la finalización de la reacción se somete a separación sólido-líquido para eliminar la sal de metal alcalino resultante. Después de concentrar las aguas madre a presión reducida, el residuo líquido se dispersa en agua, seguido de extracción. El extracto se concentra a continuación a presión reducida. El compuesto se puede obtener aún con más pureza mediante la formación de una sal de ácido inorgánico u orgánico del compuesto de piridina representado por la fórmula (3) tal como su hidrocloreto, acetato o sulfato, llevando a cabo opcionalmente su recristalización según se necesite, neutralizando la sal, y a continuación llevando a cabo los post-tratamientos mediante métodos conocidos *per se* en la técnica.

20 El compuesto de piridina representado por la fórmula (5) se puede obtener a continuación haciendo reaccionar el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) con el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) en presencia de la base fuerte.

25 En cuanto al compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4), se puede elegir un compuesto similar al compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1). En este caso, cuando $R_1 \neq R_4$ o $R_2 \neq R_5$ en el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) y el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1), el compuesto de piridina resultante representado por la fórmula (5) será un compuesto que contiene diferentes grupos piridilalquilo o diferentes sustituyentes sobre los dos anillos de piridina. Cuando $R_1 = R_4$ y $R_2 = R_5$, por otra parte, el compuesto de piridina resultante representado por la fórmula (5) será un compuesto que contiene los mismos grupos piridilalquilo o los mismos sustituyentes sobre los dos anillos de piridina.

30 Cuando el diol representado por la fórmula (2) que se va a utilizar en la producción del compuesto de piridina representado por la fórmula (3) es un diol simétrico y adicionalmente, cuando $R_1 = R_4$ y $R_2 = R_5$ en el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) y el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1), el compuesto de piridina resultante representado por la fórmula (5) será un compuesto que tiene una estructura bilateralmente simétrica.

35 El compuesto de piridina representado por la fórmula (5) se puede producir sin aislamiento del compuesto representado por la fórmula (3). Por ejemplo, el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) se puede formar en un sistema de reacción por medio del procedimiento mencionado anteriormente, y el compuesto de piridina representado por la fórmula (4) se puede hacer reaccionar a continuación en presencia de la base fuerte. Este procedimiento es eficaz cuando $R_1 = R_4$ y $R_2 = R_5$ en los compuestos de piridina o sus sales representado por las fórmulas (4) y (1), y extremadamente eficaz cuando $A = B$ y $X = Y$ adicionalmente en los compuestos de piridina o sus sales representados por las fórmulas (4) y (1).

40 El compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) se puede utilizar preferiblemente en un cantidad de 1 a 1,5 equivalentes, más preferiblemente en un cantidad de 1 a 1,1 equivalentes con respecto al compuesto de piridina representado por la fórmula (3).

45 En la reacción entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) y el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4), el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) es proclive a una modificación mediante su contacto con la base fuerte como se ha mencionado anteriormente. Por lo tanto, se prefiere formar un alcóxido del compuesto de fórmula (3) de antemano mediante la reacción entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) y la base fuerte y a continuación añadir el compuesto de piridina representado por la fórmula (4); o mezclar previamente el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) y el compuesto de piridina representado por la fórmula (4) y a continuación añadir la base fuerte. Cuando el compuesto de piridina representado por la fórmula (4) está en forma de una sal, es posible añadir de antemano la base fuerte en un cantidad suficiente para convertir el compuesto en su forma libre, generalmente en un cantidad de alrededor de 1 equivalente en moles y a continuación llevar a cabo los tratamientos mediante el procedimiento anteriormente mencionado.

En esta reacción, específicamente en la reacción entre el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1) y el diol representado por la fórmula (2), se pueden utilizar una o más de las bases fuertes seleccionadas. Estas bases fuertes se pueden utilizar, por lo tanto, solas o combinadas. Cuando el compuesto de piridina representado por la fórmula (4) es una base libre, la base fuerte se puede utilizar preferiblemente en un cantidad de alrededor de 1 equivalente en moles por mol del compuesto de piridina representado por la fórmula (4). Si la conversión es baja, sin embargo, la base fuerte se puede añadir adicionalmente hasta que se utilicen el compuesto de piridina representado por la fórmula (3) y el compuesto de piridina representado por la fórmula (4).

En esta reacción, específicamente en la reacción entre el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (1) y el diol representado por la fórmula (2), se pueden utilizar uno o más de los disolventes seleccionados deseados. Estos disolventes se pueden utilizar, por lo tanto, solos o combinados. El disolvente se puede utilizar en una cantidad determinada adecuadamente en vista de las solubilidades del compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (3) y el compuesto de piridina o su sal representado por la fórmula (4) y el estado de dispersión de la sal de metal alcalino que se vaya a formar en el curso de la reacción.

Esta reacción se puede seleccionar entre -20°C y el punto de ebullición a la presión normal del disolvente que se vaya a utilizar. La temperatura de reacción preferida puede ser de -20°C a temperatura ambiente, y la temperatura de reacción más preferida puede ser de -10°C a 10°C . El progreso de la reacción se puede verificar mediante cromatografía en capa fina o cromatografía líquida de alta resolución, y la finalización de la reacción se puede confirmar basándose en el consumo completo de las materias primas. El compuesto de piridina representado por la fórmula (5) se puede recoger de la mezcla de reacción de una manera conocida *per se* en la técnica. Cuando el compuesto es cristalino, el compuesto se puede obtener aún con mayor pureza llevando a cabo la recristalización. Cuando el compuesto es amorfo, por otra parte, el compuesto se puede obtener con una alta pureza por medio de la formación de una sal de ácido inorgánico u orgánico del compuesto tal como su monohidrocloreto, dihidrocloreto, monoacetato o diacetato, llevando a cabo opcionalmente su recristalización según se necesite, neutralizando la sal, y a continuación recogiendo el producto resultante de una manera conocida *per se* en la técnica.

El compuesto microbicida de piridina deseado representado por la fórmula (7) se puede obtener a continuación haciendo reaccionar el compuesto de piridina representado por la fórmula (5) con el compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6). En la fórmula (6), se puede seleccionar un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono, especialmente preferiblemente 8, 10 o 12 átomos de carbono como R_6 , y se puede seleccionar un átomo de halógeno tal como un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o se puede seleccionar un grupo sulfoniloxi sustituido representado por un grupo OSO_2R_7 como Z. En este caso, se puede seleccionar un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido como R_7 . Los ejemplos del compuesto halogenado representado por la fórmula (6) incluyen cloruros de alquilo, bromuros de alquilo, yoduros de alquilo y similares, cada uno de los cuales contiene de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente preferiblemente 8, 10 o 12 átomos de carbono. Los ejemplos del éster sulfonato, por otra parte, alquil(inferior)éster-sulfonatos de alcoholes alifáticos que tienen 1 a 18 átomos de carbono, especialmente preferiblemente 8, 10 o 12 átomos de carbono y ésteres bencenosulfonato sustituidos o no sustituidos.

En esta reacción, el compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6) se pueden utilizar teóricamente en un cantidad de 2 equivalentes en moles por mol del compuesto de piridina representado por la fórmula (5). Si la conversión es baja, sin embargo, el compuesto de fórmula (6) se puede utilizar en una cantidad aún mayor. Cuando se utiliza en un gran exceso, éste se puede recuperar y reutilizar.

Se puede utilizar un disolvente en la reacción entre el compuesto de piridina representado por la fórmula (5) y el compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6). En cuanto al disolvente preferido, se pueden mencionar alcohol alifáticos inferiores o disolventes polares apróticos. Específicamente, se pueden utilizar metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, butanol terciario, acetonitrilo, propionitrilo, acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tetrahydrofurano, dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido o similares. La dimetilformamida es el disolvente más preferido para una buena conversión y selectividad de la reacción, fácil post-tratamiento y excelente economía.

Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Los disolventes se pueden utilizar en una cantidad adecuada determinada en vista de las solubilidades del compuesto de piridina representado por la fórmula (5) y el compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6).

Como alternativa, la reacción también se puede llevar a cabo utilizando el compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato, que está representado por la fórmula (6), en exceso en lugar de utilizar cualquier disolvente. Este método es extremadamente eficaz y económico, puesto que una vez completada la reacción, el compuesto representado por la fórmula (6) que no ha reaccionado se puede separar y recuperar de la mezcla de reacción para su reutilización.

Esta reacción se puede llevar a cabo de 20°C al punto de ebullición a la presión normal del disolvente que se vaya a utilizar o del compuesto representado por la fórmula (6). La temperatura preferida puede ser de la temperatura ambiente a 100°C, y la temperatura más preferida puede ser de 40°C a 80°C. El progreso de la reacción se puede verificar por medio de cromatografía líquida de alta resolución o similares, y el final de la reacción se puede determinar basándose en el consumo completo de las materias primas y la cantidad producida del compuesto microbicida de piridina de fórmula (7) como diana.

También es posible llevar a cabo la reacción continuamente añadiendo el compuesto representado por la fórmula (6) a la mezcla de reacción, que contiene el compuesto de piridina representado por la fórmula (5), sin aislar el compuesto de piridina representado por la fórmula (5). En este caso, el disolvente empleado en la producción del compuesto de fórmula (5) se puede utilizar tal cual.

El compuesto microbicida de piridina representado por la fórmula (7) se puede recoger de una manera conocida por se en la técnica. Cuando el compuesto es sólido a temperatura ambiente, éste se puede cristalizar en un sistema disolvente adecuado. En este caso, la selección del sistema disolvente adecuado hace posible efectuar la purificación mediante recristalización y por tanto obtener el producto diana con una alta pureza.

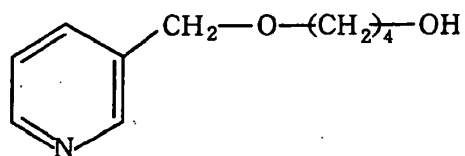
Ejemplos

La presente invención se describirá con más detalle basado en los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

[Síntesis de un compuesto (3-A) representado por la siguiente fórmula estructural]

Compuesto (3-A)



Se añadió 1,4-butanodiol (8,24 g, 91,43 mmol) a DMF (dimetilformamida) (75 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (10,3 g, 91,79 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas.

A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (1,0 g, 6,10 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,68 g, 6,06 mmol) de -8 a -3°C. Ese procedimiento se repitió 15 veces, de manera que se añadieron en total hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (15,0 g, 91,45 mmol) y terc-butóxido de potasio (10,2 g, 90,9 mmol).

Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaba el pico de la 3-clorometilpiridina, se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de 5°C hasta que desapareció el pico de la 3-clorometilpiridina. La cantidad del terc-butóxido de potasio adicional fue de 1,13 g (10,07 mmol).

La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro resultante se lavó con DMF (30 mL), y la DMF se separó del producto filtrado mediante destilación y lavado a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de un aceite (el compuesto (3-A)) (17,1 g). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (3-A) era de 76,0%.

El producto bruto del compuesto (3-A) se disolvió en agua (30 mL), y se lavó a continuación con tolueno. Con posterioridad, se añadió cloruro de sodio (6 g) a la capa acuosa, seguido de extracción con diclorometano (20 mL x 2). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a continuación mediante destilación para obtener el compuesto (3-A) en forma de un aceite (9,21 g, rendimiento: 57,2% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del aceite obtenido de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que su % de área era de 99,4%. (RMN H¹ (CDCl₃): δ 1,67-1,75 (4H, m, -(CH₂)₂-), δ 2,35 (1H, s, OH), δ 3,52-3,56 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH₂), δ 3,69-3,68 (2H, t, J = 6,0 Hz, CH₂), δ 4,52 (2H, s, CH₂), δ 7,27-7,31 (1H, m, H arom), δ 7,66-7,70 (1H, m, H arom), δ 8,52-8,56 (2H, m, H arom x 2); EM (APCI): m/z = 182 [M+H]⁺)

HPLC (Condiciones 1)

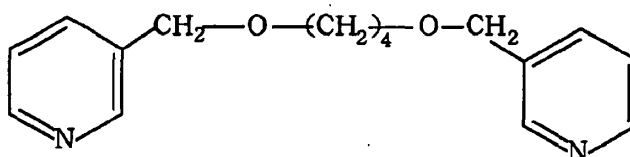
- Columna: "INERTSIL ODS-3" (GL Sciences) 4,6 mmφ x 250 mm
- Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 15°C
- Fase móvil:

A: solución acuosa al 0,5% de acetato de amonio,
 B: acetonitrilo,
 A:B = 70:30 (fija)

- Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
- Detector: UV 254 nm
- Volumen de inyección: 20 μL

Ejemplo 2

[Síntesis de un compuesto (5-A) representado por la siguiente fórmula estructural]

Compuesto (5-A)

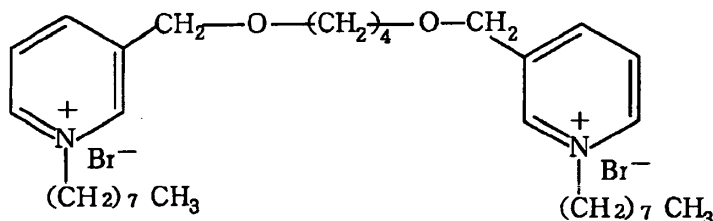
El compuesto (3-A) (5,0 g, 27,59 mmol) descrito anteriormente se añadió a DMF (25 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (3,1 g, 27,63 mmol). A la suspensión resultante, se añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (0,5 g, 3,05 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,34 g, 3,03 mmol) de 5 a 6°C. Ese procedimiento se repitió 9 veces, de manera que se añadieron en total hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (4,5 g, 27,43 mmol) y terc-butóxido de potasio (3,06 g, 27,27 mmol).

Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A), se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de 5°C hasta que desaparecieron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A). La cantidad de terc-butóxido de potasio adicional fue de 0,62 g (5,53 mmol).

La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro resultante se lavó con DMF (30 mL), y la DMF se separó del producto filtrado mediante destilación y lavado a presión reducida. Se añadió diclorometano (20 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener un aceite (5,8 g). El producto bruto (0,5 g) se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo-metanol) para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (0,3 g). (RMN H¹: δ 1,70-1,74 (4H, m, -(CH₂)₂-), δ 3,50-3,54 (4H, m, CH₂ x 2), δ 4,51 (4H, s, CH₂ x 2), δ 7,25-7,29 (2H, dd, J = 4,9 Hz, 7,9 Hz, H arom x 2), δ 7,65-7,69 (2H, dt, J = 1,7 Hz, 7,9 Hz, H arom x 2), δ 8,52-8,57 (4H, dd, J = 1,7 Hz, 4,9 Hz, H arom x 4); EM (APCI): m/z = 273 [M+H]⁺)

Ejemplo 3

[Síntesis de un compuesto (7-A) de la siguiente fórmula estructural]

Compuesto (7-A)

Se añadió bromuro de octilo (35,5 g, 183,8 mmol) al compuesto (5-A) (5,0 g, 18,36 mmol) anteriormente descrito, seguido de una reacción de 70 a 80°C durante 20 horas.

Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. A partir de la mezcla de reacción, la capa superior, es decir, la capa de bromuro de octilo se lavó mediante decantación, y la capa inferior, es decir, un aceite se vertió en una mezcla disolvente 1:3 (v/v) de acetonitrilo y acetato de etilo. La mezcla resultante se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a 0°C mediante filtración y a continuación se secaron a presión reducida para obtener cristales de color blanco grisáceo (9,7 g, rendimiento bruto: 85% basado en el compuesto (5-A)).

Los cristales obtenidos de este modo (2 g) se sometieron a recristalización en una mezcla disolvente 1:3 (v/v) de acetonitrilo y acetato de etilo para obtener el compuesto (7-A) en forma de cristales de color ligeramente blanco grisáceo (1,6 g). (p.f. 52 a 53°C, RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 0,82-0,89 (6H, t, J = 5,3 Hz, CH_3 x 2), δ 1,25-1,34 (20H, m, $-(\text{CH}_2)_5-$ x 2), δ 1,77-1,80 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$ x 2), δ 2,04-2,09 (4H, t, J = 7,0 Hz, CH_2 x 2), δ 3,70-3,72 (4H, t, J = 5,9 Hz, CH_2 x 2), δ 4,67-4,71 (4H, t, J = 7,0 Hz, CH_2 x 2), δ 4,84 (4H, s, CH_2 x 2), δ 8,11-8,15 (2H, dd, J = 6,0 Hz, 8,0 Hz, H_{arom} x 2), δ 8,56-8,59 (2H, d, J = 8,0 Hz, H_{arom} x 2), δ 8,69-8,92 (4H, dd, J = 6,0 Hz, 13,1 Hz, H_{arom} x 4); EM (ESI): m/z = 579 $[\text{M}-\text{Br}]^+$).

HPLC (Condiciones 2)

- Columna: "INERTSIL ODS-3" (GL Sciences) 4,6 mm ϕ x 250 mm
- Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 15°C
- Fase móvil:
-

A: solución acuosa al 0,5% de acetato de amonio,
 B: acetonitrilo
 A: 70% (mantenida durante 12 min) \rightarrow (10 min) \rightarrow A: 50% (mantenida durante 14 min) \rightarrow A: 70%

- Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
- Detector: UV 254 nm
- Volumen de inyección: 20 μL

Ejemplo 4

[Síntesis del compuesto (5-A): Adición gota a gota de una suspensión de 3-clorometilpiridina en DMF a una suspensión de sal de potasio de 1,4-butanodiol en DMF]

Se añadió 1,4-butanodiol (1,37 g, 15,20 mmol) a DMF (20 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (1,71 g, 15,24 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora.

Paralelamente, se añadió hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (2,5 g, 15,24 mmol) a DMF (15 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (1,71 g, 15,24 mmol). A la suspensión de 1,4-butanodiol en DMF, se le añadió gota a gota la suspensión de 3-clorometilpiridina en DMF de -17 a -14°C.

La mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaba el pico de 3-clorometilpiridina, se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de -10°C hasta que desapareció el pico de la 3-clorometilpiridina. Después de la confirmación de la desaparición del pico de 3-clorometilpiridina, se añadió terc-butóxido de potasio (1,71 g, 15,24 mmol) a la mezcla de reacción enfriando con hielo, y se añadió gota a gota una suspensión de 3-clorometilpiridina en DMF, cuya cantidad fue la misma que la preparada anteriormente, de -20 a -17°C. La mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaba el pico de la 3-clorometilpiridina, se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de -10°C hasta que desapareció el pico de la 3-clorometilpiridina. Después de la confirmación de la desaparición del pico de 3-clorometilpiridina, la mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (25 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados.

Se añadió diclorometano (20 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (3,79 g, rendimiento bruto: 91,8% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 64,5%.

Ejemplo 5**[Síntesis del compuesto (5-A): Adición de terc-butóxido de potasio en porciones a una suspensión de DMF, 1,4-butanodiol e hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina]**

5 Se añadieron 1,4-butanodiol (1,37 g, 15,20 mmol) e hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (5,0 g, 30,48 mmol) a DMF (50 mL), y de -20 a -13°C, se añadió terc-butóxido de potasio (6,84 g, 60,96 mmol) en 10 porciones.

10 La mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron el pico de la 3-clorometilpiridina y el pico del compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de -10°C hasta que desaparecieron el pico de la 3-clorometilpiridina y el pico del compuesto (3-A). La cantidad del hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina adicional fue de 1, 0 g (6,10 mmol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 8,7 g (77,53 mmol).

15 La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (25 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (20 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (4,31 g, rendimiento bruto: 86,5% basado en hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 20 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 72,8%.

Ejemplo 6**[Síntesis del compuesto (5-A): Ampliación del Ejemplo 5]**

25 Se añadieron 1,4-butanodiol (13,73 g, 0,1524 mol) e hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (50,0 g, 0,3048 mol) a DMF (250 mL), y de -19 a -12°C, se añadió terc-butóxido de potasio (68,4 g, 0,6096 mol) en 20 porciones.

30 La mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron el pico de la 3-clorometilpiridina y el pico del compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de -10°C hasta que desaparecieron el pico de la 3-clorometilpiridina y el pico del compuesto (3-A).

35 La cantidad del hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina adicional fue de 8,0 g (0,0366 mol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 23,9 g (0,2130 mol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (125 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (200 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se 40 separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (41,0 g, rendimiento bruto: 98,8% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 68,8%.

Ejemplo 7**[Síntesis del compuesto (5-A) : Adición alternativa de hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio a una suspensión de sal de monopotasio 1,4-butanodiol en DMF]**

50 Se añadió 1,4-butanodiol (13,73 g, 0,1524 mol) a DMF (250 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (17,1 g, 0,1524 mol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (5,0 g, 30,48 mmol) y terc-butóxido de potasio (3,42 g, 30,48 mmol) de -15 a -10°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. Como adición subsiguiente, se añadieron consecutivamente hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina (5,0 g, 30,48 mmol) y terc-butóxido de potasio (6,84 g, 60,96 mmol) de -16 a -7°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. Por lo tanto, el hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina y el terc-butóxido de potasio se añadieron en cantidades totales de 50,0 g (0,3048 mol) y 51,3 g (0,4572 mol), respectivamente.

60 Después de la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de 0°C hasta que desaparecieron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A).

La cantidad del hidrocloreuro de 3-clorometilpiridina adicional fue de 2,65 g (0,0366 mol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 4,96 g (0,0442 mol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta

del filtro se lavó con DMF (125 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados.

5 Se añadió diclorometano (200 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (40,9 g, rendimiento bruto: 98,6% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 89,2%.

10 El producto bruto obtenido de este modo (2 g, 7,41 mmol) se disolvió en alcohol isopropílico (10 g), y en la solución resultante, se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno (0,27 g, 7,41 mmol). La mezcla se enfrió a 10°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el monohidrocloreto del compuesto (5-A) (1,1 g, rendimiento: 48,0%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto era de 97,5%.

Ejemplo 8

20 **[Síntesis del compuesto (5-A): Producción del compuesto (3-A) mediante adición gota a gota de una solución de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina en DMF a una suspensión de 1,4-butanodiol y terc-butóxido de potasio en DMF, y posterior adición gota a gota de una solución de terc-butóxido de potasio en DMF a una suspensión preparada añadiendo hidrocloreto de 3-clorometilpiridina a la mezcla de reacción]**

25 Se añadió 1,4-Butanodiol (13,73 g, 0,1524 mol) a DMF (100 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (34,2 g, 0,3048 mmol), seguido de agitación por debajo de 5°C durante 30 minutos. A la suspensión resultante, se le añadió una solución de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (25,0 g, 0,1524 mol) en DMF (150 mL) de 4 a 10°C a lo largo de 1,5 horas.

30 A la mezcla de reacción, se le añadieron a continuación hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (25,0 g, 0,1524 mol) y terc-butóxido de potasio (17,1 g, 0,1524 mol) por debajo de 0°C. Con posterioridad, se añadió gota a gota una solución de terc-butóxido de potasio (17,1 g, 0,1524 mol) en DMF (100 mL) de -10 a 0°C a lo largo de 30 minutos. Una vez completada la adición gota a gota, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y del compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreto de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de 0°C hasta que desaparecieron el pico de la 3-clorometilpiridina y el pico del compuesto (3-A).

35 La cantidad de hidrocloreto de 3-clorometilpiridina adicional fue de 6,5 g (0,0396 mol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 8,89 g (0,0792 mol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (150 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (200 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (43,2 g, rendimiento bruto: 92,1% basado en hidrocloreto de 3-clorometilpiridina). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 87,8%.

Ejemplo 9

50 **[Síntesis del compuesto (5-A): Adición gota a gota de una solución de terc-butóxido de potasio en DMF a una suspensión de 1,4-butanodiol e hidrocloreto de 3-clorometilpiridina en DMF]**

55 Se añadieron 1,4-butanodiol (6,87 g, 0,0762 mol) e hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (25,0 g, 0,1524 mol) a DMF (200 mL), y de -11 a -5°C, se añadió una solución de terc-butóxido de potasio (35,9g, 0,3199 mol) en DMF (100 mL) a lo largo de 1,5 horas. Después de madurar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmó el pico del compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreto de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de 0°C hasta que desapareció el pico del compuesto (3-A). La cantidad del hidrocloreto de 3-clorometilpiridina adicional fue de 2,5 g (0,0152 mol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 3,42 g (0,0305 mol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (150 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (100 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (20,1 g, rendimiento bruto: 96,6% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 80,3%.

Ejemplo 10**[Síntesis del compuesto (5-A): Ampliación del Ejemplo 7]**

5 Se añadió 1,4-butanodiol (41,2 g, 0,457 mol) a DMF (750 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (51,3 g, 0,457 mol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (7,5 g, 45,72 mmol) y terc-butóxido de potasio (5,1 g, 45,45 mmol) de -5 a 0°C. Ese procedimiento se repitió 10 veces. Como adición subsiguiente, se añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (7,5 g, 45,72 mmol) y terc-butóxido de potasio (10,2 g, 90,9 mmol) de -6 a -1°C. Ese procedimiento se repitió 10 veces. El hidrocloreto de 3-clorometilpiridina y el terc-butóxido de potasio se añadieron, por lo tanto, en cantidades totales de 150,0 g (0,9145 mol) y 153,0 g (1,364 mol), respectivamente.

15 Después de la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreto de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de 5°C hasta que desaparecieron los picos de 3-clorometilpiridina y del compuesto (3-A). Por lo tanto no se incorporó hidrocloreto de 3-clorometilpiridina adicional, mientras que la cantidad de terc-butóxido de potasio adicional fue de 10,3 g (91,79 mmol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (300 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (500 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (111,9 g, rendimiento bruto: 89,9% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 93,9%.

Ejemplo 11**[Síntesis del compuesto (7-A) : Disolvente de reacción: mezcla disolvente de metanol y acetonitrilo]**

30 Se añadieron el compuesto (5-A) (10,0 g, 36,72 mmol) y bromuro de octilo (70,9 g, 0,367 mol) a una mezcla disolvente 3:1 (v/v) (50 g) de metanol y acetonitrilo, seguido de una reacción a reflujo durante 135 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. La capa superior, es decir, la capa de bromuro de octilo se lavó mediante decantación, y se añadió acetato de etilo a la capa inferior. La mezcla resultante se enfrió, y los cristales precipitados se recogieron a -18°C mediante filtración. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo (10 mL) y a continuación se secó a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) (20,3 g, rendimiento bruto: 83,9%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 91,4%.

Ejemplo 12**[Síntesis del compuesto (7-A) : Reacción disolvente: DMF]**

45 El compuesto (5-A) (5,0 g, 18,36 mmol) y bromuro de octilo (35,5 g, 0,184 mol) se añadieron a DMF (25 mL), seguido de una reacción de 50 a 55°C durante 86 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. La DMF y el bromuro de octilo se separaron mediante destilación a presión reducida de la mezcla de reacción para obtener el compuesto (7-A) en forma de un aceite (12,9 g, rendimiento bruto: 106,6%). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 93,0%.

Ejemplo 13**[Síntesis del compuesto (7-A) : Reacción sin disolvente, temperatura de reacción: 45 a 55°C]**

55 Se añadió bromuro de octilo (70,9 g, 0,3671 mol) al compuesto (5-A) (10,0 g, 36,72 mmol), seguido de una reacción de 49 a 52°C durante 50 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. La mezcla de reacción se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a temperatura ambiente mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo (20 mL), y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) (21,2 g, rendimiento bruto: 87,6%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 93,3%.

Ejemplo 14

[Síntesis del compuesto (7-A) : Reacción sin disolvente, temperatura de reacción: 75 a 80°C, cristalización en una mezcla disolvente de etanol y acetato de etilo]

Se añadió bromuro de octilo (70,9 g, 0,3671 mol) al compuesto (5-A) (10,0 g, 36,72 mmol), seguido de una reacción de 75 a 77°C durante 20 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. La capa superior, es decir, la capa de bromuro de octilo se lavó mediante decantación de la mezcla de reacción, y se añadió etanol (10 mL) a la capa inferior para efectuar la disolución. La solución resultante se vertió en acetato de etilo (200 mL) . La mezcla resultante se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a -10°C mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo (10 mL), y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) (17,4 g, rendimiento bruto: 71,9%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 95,2%.

Ejemplo 15

[Síntesis del compuesto (7-A): Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 14 excepto que se cambió la razón de etanol a acetato de etilo en la mezcla disolvente y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

Se añadió bromuro de octilo (70,9 g, 0,3671 mol) al compuesto (5-A) (10,0 g, 36,72 mmol), seguido de una reacción de 75 a 77°C durante 20 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. Cuando se añadió etanol (10 mL) a la mezcla de reacción y se dejó estar la mezcla resultante, la mezcla se separó en una capa de una solución del compuesto (7-A) en etanol como capa superior y una capa de bromuro de octilo como capa inferior. La capa inferior se separó. La capa superior se vertió a continuación en acetato de etilo (500 mL). La mezcla resultante se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a 5°C mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo (10 mL), y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) (20,8 g, rendimiento bruto: 86,0%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 90,8 %.

Ejemplo 16

[Síntesis del compuesto (7-A): Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 14 excepto que se cambió la razón de etanol a acetato de etilo en la mezcla disolvente y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo. El producto bruto se recrystalizó en una mezcla disolvente de acetonitrilo y acetato de etilo.]

Se añadió bromuro de octilo (709,1 g, 3,67 mol) al compuesto (5-A) (100,0 g, 0,367 mol), seguido de una reacción de 75 a 78°C durante 20 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. Cuando se añadió etanol (97 mL) a la mezcla de reacción y se dejó estar la mezcla resultante, la mezcla se separó en una capa de una solución del compuesto (7-A) en etanol como capa superior y una capa de bromuro de octilo como capa inferior. La capa inferior se separó. La capa superior se vertió a continuación en acetato de etilo (2900 mL). La mezcla resultante se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a 3°C mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo (100 mL), y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) (215,8 g, rendimiento bruto: 89,3%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 93,1 %.

Los cristales obtenidos de este modo (212 g) se recrystalizaron en una mezcla disolvente de acetonitrilo (592 mL) y acetato de etilo (1953 mL) para obtener el compuesto (7-A) (192,1 g, purificación rendimiento: 90,6%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 96,4 %.

Ejemplo 17

[Síntesis del compuesto (7-A): Síntesis del compuesto (5-A) a partir de bencenosulfonato de 3-clorometilpiridina. Síntesis del compuesto (7-A) sin aislamiento del compuesto (5-A)]

Se añadió 1,4-butanodiol (3,2 g, 0,035 mol) a DMF (35 g), seguido de la adición de terc-butóxido de potasio (3,9 g, 0,035 mol) de 10 a 20°C. A la suspensión resultante, se le añadió gota a gota una solución de bencenosulfonato de 3-clorometilpiridina (20,0 g, 0,07 mol) en DMF (55 g), y al mismo tiempo, se añadió en porciones terc-butóxido de potasio (16,8 g, 0,15 mol), de 10 a 25°C. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio

de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A), se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de 20°C hasta que desaparecieron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-A). La cantidad del terc-butóxido de potasio adicional fue de 1,5 g (0,01 mol).

5 La sal inorgánica se separó mediante filtración de la mezcla de reacción, y la torta del filtro se lavó con DMF (10 g). Se añadió bromuro de octilo (96,0 g, 0,5 mol) al producto filtrado y los lavados, seguido de una reacción a 60°C durante 72 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, y la torta del filtro se lavó con DMF (20 g). A partir del producto filtrado y los lavados, la DMF y el bromuro de octilo se separaron mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto (7-A) en forma de un aceite (41,1 g, rendimiento bruto: 89,2% basado en benzenosulfonato de 3-clorometilpiridina). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (Condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-A) era de 87,8%.

15 **Ejemplo 18**

[Síntesis del compuesto (5-A) : Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 7 excepto que la base se cambió por terc-butóxido de sodio y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

20 Se añadió 1,4-butanodiol (13,73 g, 0,1524 mol) a DMF (250 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de sodio (14,65 g, 0,1524 mol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (5,0 g, 30,48 mmol) y terc-butóxido de sodio (2,93 g, 30,48 mmol) de -15 a -10°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. Como adición subsiguiente, se añadieron consecutivamente hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (5,0 g, 30,48 mmol) y terc-butóxido de sodio (5,86 g, 60,97 mmol) de -16 a -7°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. El hidrocloreto 3-clorometilpiridina y el terc-butóxido de sodio se añadieron, por lo tanto, en cantidades totales de 50,0 g (0,3048 mol) y 43,95 g (0,4573 mol), respectivamente.

30 Después de la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de la 3-clorometilpiridina y del compuesto (3-A), se añadieron hidrocloreto de 3-clorometilpiridina y terc-butóxido de sodio por debajo de 0°C hasta que desaparecieron los picos de la 3-clorometilpiridina y del compuesto (3-A). La cantidad del hidrocloreto de 3-clorometilpiridina adicional fue de 2,5 g (0,0152 mol), y la del terc-butóxido de sodio adicional fue de 2,93 g (0,0305 mol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (125 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (200 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (39,4 g, rendimiento bruto: 94,9% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 88,3%.

Ejemplo 19

45 **[Síntesis del compuesto (5-A): Reacción haciendo uso de benzenosulfonato de 3-piridinmetanol]**

Se añadió 1,4-butanodiol (0,9 g, 9,99 mmol) a DMF (15mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (1,13 g, 10,07 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante, se le añadió gota a gota una solución de benzenosulfonato de 3-piridinmetanol (2,5 g, 10,03 mmol) en DMF (5 mL) de -5 a 0°C. Después de agitar de -5 a 0°C durante 30 minutos, se añadió terc-butóxido de potasio (1,13 g, 10,07 mmol) de -5 a -0°C a la mezcla de reacción. Se añadió gota a gota una solución de benzenosulfonato de 3-piridinmetanol (2,5 g, 10,03 mmol) en DMF (5 mL) de -5 a -0°C a la suspensión resultante.

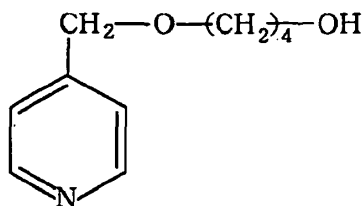
55 Después de la adición gota a gota resultante, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de benzenosulfonato de 3-piridinmetanol y del compuesto (3-A), se añadieron benzenosulfonato de 3-piridinmetanol y terc-butóxido de potasio por debajo de 0°C hasta que desaparecieron los picos de benzenosulfonato de 3-piridinmetanol y el compuesto (3-A). La cantidad del benzenosulfonato de 3-piridinmetanol adicional fue de 0,25 g (1,00 mmol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 0,22 g (1,96 mmol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (10 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió diclorometano (20 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-A) en forma de un aceite (2,4 g, rendimiento bruto: 88,2% basado en el 1,4-

butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-A) era de 85,8%.

Ejemplo 20

[Síntesis de un compuesto (3-B) representado por la siguiente fórmula estructural: Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 1 excepto que el hidrocloreto de 3-clorometilpiridina se cambió por hidrocloreto de 4-clorometilpiridina y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

Compuesto (3-B)



Se añadió 1,4-butanodiol (8,24 g, 91,43 mmol) a DMF (75mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (10,3 g, 91,79 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreto de 4-clorometilpiridina (1,5 g, 9,14 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,03 g, 9,18 mmol) de -10 a -5°C. Ese procedimiento se repitió 10 veces.

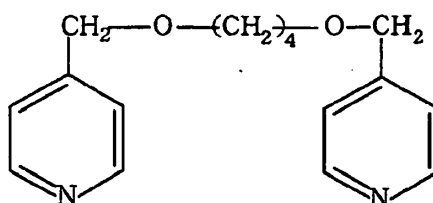
Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmó el pico de la 4-clorometilpiridina, se añadió terc-butóxido de potasio por debajo de 10°C hasta que desapareció el pico de la 4-clorometilpiridina. La cantidad del terc-butóxido de potasio adicional fue de 1,03 g (9,18 mmol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro resultante se lavó con DMF (20 mL), y la DMF se separó del producto filtrado mediante destilación y se lavó a presión reducida para obtener un producto bruto en forma de un aceite (17,0 g). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (3-B) era de 63,0%.

El producto bruto se disolvió en agua (30 mL), y se lavó a continuación con tolueno. Con posterioridad, se añadió cloruro de sodio (6 g) a la capa acuosa, seguido de extracción con diclorometano (20 mL x 2). Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y el disolvente se separó a continuación mediante destilación para obtener el compuesto (3-B) en forma de un aceite (9,21 g, rendimiento: 57,2% basado en 1, 4-butanodiol) Como resultado del aceite obtenido de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que su % de área era de 99,4%. (RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,65-1,80 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$), δ 2,9 (1H, s, OH), δ 3,54-3,58 (2H, t, J = 5,9 Hz, CH_2), δ 3,66-3,70 (2H, t, J = 5,9 Hz, CH_2), δ 4,53 (2H, s, CH_2), δ 7,24-7,26 (2H, dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, H arom x 2), δ 8,55-8,57 (2H, dd, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz, H arom x 2); EM (APCI): $m/z = 182$ $[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ejemplo 21

[Síntesis del compuesto (5-B) representado por la siguiente fórmula estructural: Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 7 excepto que el hidrocloreto de 3-clorometilpiridina se cambió por hidrocloreto de 4-clorometilpiridina y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

Compuesto (5-B)



Se añadió 1,4-butanodiol (2,7 g, 30,0 mmol) a DMF (49 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de potasio (3,4 g, 30,0 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante, se le añadieron consecutivamente hidrocloreto de 4-clorometilpiridina (0,98 g, 6 mmol) y terc-butóxido de potasio (0,68 g, 6 mmol) a -5 a -3°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. Como adición subsiguiente, se añadieron

consecutivamente hidrocloreto de 4-clorometilpiridina (0,98 g, 6 mmol) y terc-butóxido de potasio (1,36 g, 12 mmol) de -5 a -2°C. Ese procedimiento se repitió 5 veces. El hidrocloreto de 4-clorometilpiridina y el terc-butóxido de potasio se añadieron, por lo tanto, en cantidades totales de 9,8 g (60 mmol) y 10,2 g (90 mmol), respectivamente.

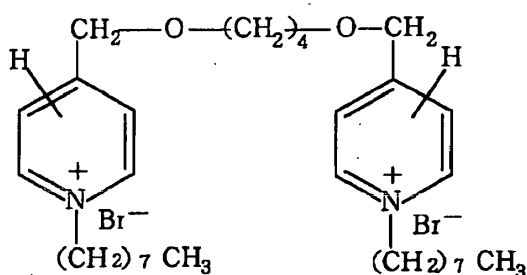
5 Después de la adición, la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). A medida que se confirmaron los picos de 3-clorometilpiridina y el compuesto (3-B), se añadieron hidrocloreto de 4-clorometilpiridina y terc-butóxido de potasio por debajo de 10°C hasta que desaparecieron los picos de la 4-clorometilpiridina y del compuesto (3-B). La cantidad del hidrocloreto de 4-clorometilpiridina adicional fue de 2,0 g (12 mmol), y la del terc-butóxido de potasio adicional fue de 2,6 g (24 mmol). La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (20 mL), y la DMF se separó a continuación mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados.

15 Se añadió acetato de etilo (50 mL) al producto concentrado resultante. Después de lavar la solución resultante con agua, el disolvente se separó mediante destilación para obtener el compuesto (5-B) en forma de cristales de color amarillo. Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo del compuesto por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 70,5%. El producto bruto obtenido de este modo (5 g, 18 mmol) se recristalizó en alcohol isopropílico (23,3 g) para obtener el compuesto (5-B) en forma de cristales de color blanco (2,7 g) (p.f. 98,6 a 100,2°C, RMN ^1H (CDCl_3): δ 1,75-1,79 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$), δ 3,53-3,57 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 4,52 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 7,23-7,27 (4H, dd, $J = 0,8 \text{ Hz}, 6,0 \text{ Hz}$, $\text{H}_{\text{arom}} \times 4$), δ 8,55-8,57 (4H, dd, $J = 1,6 \text{ Hz}, 6,0 \text{ Hz}$, $\text{H}_{\text{arom}} \times 4$); EM (APCI): $m/z = 273$ $[\text{M}+\text{H}]^+$)

Ejemplo 22

25 **[Síntesis de un compuesto (7-B) de la siguiente fórmula estructural: Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 3 excepto que el compuesto (5-B) se cambió por uno derivado de hidrocloreto de 4-clorometilpiridina y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]**

Compuesto (7-B)



30 Se añadió bromuro de octilo (21,3 g, 110,3 mmol) al compuesto (5-B) anteriormente descrito (2,0 g, 7,34 mmol), seguido de una reacción de 70 a 80°C durante 53 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-B) ya no se volvió a observar. El bromuro de octilo se separó mediante destilación a presión reducida de la mezcla de reacción para obtener el compuesto (7-B) en forma de un aceite (5,2 g, rendimiento bruto: 107,7%). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 2), el pico área del compuesto (7-B) fue de 81,3%.

Ejemplo 23

40 **[Purificación del compuesto (5-B): Purificación a través de un hidrocloreto (razón molar de ácido clorhídrico con respecto al compuesto (5-B): 1,5)]**

45 El compuesto (5-B) (5,0 g, 18,36 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (15,0 g), y en la solución resultante, se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno (1,01 g, 27,70 mmol) de 20 a 40°C. La mezcla se enfrió a 10°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el dihidrocloreto del compuesto (5-B) (4,4 g, rendimiento: 69,8%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto era de (5-B) era de 97,9%.

Ejemplo 24

50 **[Purificación del compuesto (5-B): Purificación a través de un hidrocloreto (razón molar ácido clorhídrico con respecto al compuesto (5-B): 2,0)]**

El compuesto (5-B) (5,0 g, 18,36 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (15,0 g), y en la solución resultante, se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno (1,34 g, 36,75 mmol) de 20 a 40°C. La mezcla se enfrió a 10°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el dihidrocloruro del compuesto (5-B) (5,7 g, rendimiento: 90,5%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 96,1%.

Ejemplo 25

[Purificación del compuesto (5-B): Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 23 excepto que la temperatura de paso del cloruro de hidrógeno se cambió por 60 a 65°C y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

El compuesto (5-B) (15,0 g, 55,08 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (45,0 g), y en la solución resultante, se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno (4,0 g, 0,1097 mol) de 60 a 65°C. La mezcla se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el dihidrocloruro del compuesto (5-B) (17,2 g, rendimiento: 90,5%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 97,9%.

Ejemplo 26

[Purificación del compuesto (5-B): Purificación a través de un sulfato (razón molar de ácido sulfúrico con respecto al compuesto (5-B): 1,0)]

El compuesto (5-B) (15,0 g, 55,08 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (22,5 g), y en la solución resultante, se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 98% (5,5 g, 54,96 mmol) de 70 a 75°C. La mezcla se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el disulfato del compuesto (5-B) (17,2 g, rendimiento: 47,5%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 94,6%.

Ejemplo 27

[Purificación del compuesto (5-B): Purificación a través de un sulfato (razón molar del ácido sulfúrico con respecto al compuesto (5-B): 1,5)]

El compuesto (5-B) (10,0 g, 36,72 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (20 mL), y en la solución resultante, se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 98% (5,5 g, 54,96 mmol) de 45 a 60°C. La mezcla se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el disulfato del compuesto (5-B) (10,6 g, rendimiento: 61,6%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 94,9%.

Ejemplo 28

[Purificación del compuesto (5-B): Purificación a través de un sulfato (razón molar del ácido sulfúrico con respecto al compuesto (5-B): 2,0)]

El compuesto (5-B) (20,0 g, 73,43 mmol, razón de área: 90,5%) se disolvió en alcohol isopropílico (40 mL), y en la solución resultante, se añadió gota a gota ácido sulfúrico al 98% (14,7 g, 0,1468 mol) de 60 a 80°C. La mezcla se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y a continuación se secaron a presión reducida para obtener el disulfato del compuesto (5-B) (27,5 g, rendimiento: 79,9%). Como resultado del análisis de los cristales obtenidos de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 94,7%.

Ejemplo 29

[Síntesis del compuesto (5-B): Adición gota a gota concurrente de una suspensión de hidrocloreuro de 4-clorometilpiridina en DMF y una suspensión de terc-butóxido de sodio en DMF a una suspensión de la sal monosódica de 1,4-butanodiol]

Se añadió 1,4-butanodiol (8,43 g, 0,0935 mol) a DMF (80 mL), y enfriando con hielo, se añadió terc-butóxido de sodio (9,0 g, 0,0936 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. A la suspensión resultante,

se le añadieron concurrentemente una suspensión de hidrocloreto de 4-clorometilpiridina (34,1 g, 45,72 mmol) en DMF (100 mL) y una suspensión de terc-butóxido de sodio (37,0 g, 0,3850 mol) en DMF (60 mL) de 0 a 50°C.

Una vez completada la adición gota a gota, se llevó a cabo una reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 1). El pico de la 4-clorometilpiridina no se detectó, y el pico del compuesto (3-B) ya no se volvió a observar prácticamente. La mezcla de reacción se sometió a separación sólido-líquido, la torta del filtro se lavó con DMF (60 mL), y la DMF se separó mediante destilación a presión reducida a partir del producto filtrado y los lavados. Se añadió alcohol isopropílico (84,9 g) al líquido restante (28,3 g) para efectuar la disolución. En la solución resultante, se hizo pasar gas cloruro de hidrógeno (6,9 g, 0,1892 mol) de 60 a 65°C. La mezcla se enfrió a 5°C. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración, y se lavaron a continuación con alcohol isopropílico (14,2 mL) para obtener una torta húmeda (36,1 g) del dihidrocloreto del compuesto (5-B). La torta húmeda obtenida de este modo se disolvió en agua (18,1 g). La solución resultante se ajustó a pH 10 a 11,5 con sosa cáustica líquida, y a continuación se extrajo con tolueno (100 mL). Después de lavar la capa de tolueno con agua (20 mL), el tolueno se separó mediante destilación a presión reducida para obtener el compuesto (5-B) en forma de un aceite (22,2 g, rendimiento: 87,2% basado en el 1,4-butanodiol). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (5-B) era de 97,5%.

Ejemplo 30

Se añadieron 1,4-butanodiol (4,5 g, 0,05 mol) y cloruro de benciltrietilamonio (catalizador de transferencia de fase) (20 mg) a agua (10 mL), y enfriando con hielo, se añadió una solución acuosa al 48% en peso de hidróxido de sodio (8,3 g, 0,1 mol), seguido de maduración de 5 a 15°C durante 1 hora. Después de la maduración, se añadió hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (8,2 g, 0,05 mol), seguido de una reacción de 5 a 15°C durante 10 horas. Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por medio de HPLC, el área del compuesto resultante (la misma que la del compuesto 3-B) fue de 47% mientras que el área del compuesto (la misma que la del compuesto 5-B) fue de 30%. Adicionalmente, se añadió hidrocloreto de 3-clorometilpiridina (8,2 g, 0,05 mol), y se añadió gota a gota una solución acuosa al 48% en peso de hidróxido de sodio (8,3 g, 0,1 mol) a lo largo de 10 horas. Como resultado del análisis de la mezcla de reacción por medio de HPLC, el área del compuesto (3-B) fue de 2% mientras que el área del compuesto resultante (la misma que la del compuesto 5-B) fue de 79%. Esa mezcla de reacción se extrajo con tolueno (50 mL x 2), y la solución en tolueno se concentró a presión reducida para obtener un aceite (Compuesto 5-B) (15,3 g). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC, se determinó que el área del compuesto (5-B) era de 87%.

Ejemplo 31

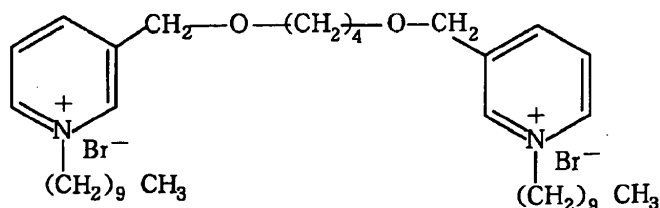
[Síntesis del compuesto (7-B) : Llevada a cabo de una manera similar a la del Ejemplo 14 excepto que el compuesto (5-B) se utilizó en forma purificada y las condiciones de reacción se modificaron como se describirá más abajo]

Se añadió bromuro de octilo (141,8 g, 0,7343 mol) al compuesto (5-B) (20,0 g, 0,0734 mol, HPLC (en las condiciones 1): % en área 98,2), seguido de una reacción de 75 a 78°C durante 20,5 horas. Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-B) ya no se volvió a observar. Cuando se añadió acetonitrilo (19,3 mL) a la mezcla de reacción y se dejó estar la mezcla resultante, la mezcla se separó en una capa de una solución del compuesto (7-B) en acetonitrilo como capa superior y una capa de bromuro de octilo como capa inferior. La capa inferior se separó. La capa superior se concentró a continuación a 80°C a presión reducida hasta 10 mmHg para obtener el compuesto (7-B) en forma de un aceite (44,9 g, rendimiento bruto: 93,0%). Como resultado del análisis del aceite obtenido de este modo mediante HPLC (en las condiciones 2), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-B) era de 97,5 %. (RMN ^1H (d^6 -DMSO) : δ 0,86-0,90 (6H, t, J = 5,5 Hz, $\text{CH}_3 \times 2$), δ 1,26-1,35 (20H, m, $-(\text{CH}_2)_5-$ x 2), δ 1,80-1,85 (4H, m, $-(\text{CH}_2)_2-$ x 2), δ 2,05-3,02 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 3,72-3,75 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 4,68-4,72 (4H, m, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 4,85 (4H, s, $\text{CH}_2 \times 2$), δ 8,13 (4H, dd, J = 0,8 Hz, 6,5 Hz, H arom x 4), δ 8,85 (4H, dd, J = 1,6 Hz, 6,5 Hz, H arom x 4)

Ejemplo 32

[Síntesis de un compuesto (7-C) de la siguiente fórmula estructural]

Compuesto (7-C)



Se añadió bromuro de decilo (40,6 g, 183,8 mmol) al compuesto anteriormente descrito (5-A) (5,0 g, 18,36 mmol), seguido de una reacción de 70 a 80°C durante 20 horas.

- 5 Cuando la mezcla de reacción se analizó por medio de HPLC (en las condiciones 2), el pico del compuesto (5-A) ya no se volvió a observar. A partir de la mezcla de reacción, la capa superior, es decir, la capa de bromuro de decilo se separó mediante decantación, y la capa inferior, es decir, un aceite se vertió en una mezcla disolvente 1:3 (v/v) de acetonitrilo y acetato de etilo. La mezcla resultante se enfrió. Los cristales precipitados se recogieron a 0°C mediante filtración y a continuación se secaron a presión reducida para obtener cristales de color blanco grisáceo (11,6 g, rendimiento bruto: 88,5% basado en el compuesto (5-A)). Como resultado del análisis de los cristales del compuesto por medio de HPLC (en las condiciones 1), se determinó que el % de área del compuesto (7-C) era de 98,4%. Su punto de fusión, datos de análisis de RMN y datos del análisis elemental fueron los siguientes.

15 (p.f. 76,8 a 79,2°C, RMN H^1 (CD_3OD): δ 0,9 (6H, t, CH_3 x 2), δ 1,29-1,40 (28H, m, $(CH_2)_7$ x 2) δ 1,77-1,84 (4H, m, CH_2 x 2), δ 2,00-2,05 (4H, t, CH_2 x 2), δ 3,69-3,70 (4H, t, CH_2 x 2), δ 4,64-4,68 (4H, t, CH_2 x 2), δ 4,77 (4H, s, CH_2 x 2), δ 8,07-8,11 (2H, dd, J = ,H arom x 2), δ 8,55-8,57 (2H, d, H arom x 2), δ 8,93-8,94 (2H, d, H arom x 2), δ 9,02 (2H, s, H arom x 2)

Análisis elemental

	C	H	N
Calculado (%)	60,50	8,74	3,92
Encontrado (%)	60,29	8,65	3,89

20

HPLC (Condiciones 2)

- Columna: "INERTSIL ODS-3" (GL Sciences) 4,6 mm Φ x 250 mm
 - Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 15°C
 - Fase móvil:
 -
- A: solución acuosa al 0,5% de acetato de amonio,
 B: acetonitrilo
 A: 60% (mantenida durante 5 min) \rightarrow (10 min) \rightarrow A: 30% (mantenida durante 30 min) \rightarrow A: 60%
- Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
 - Detector: UV 254 nm
 - Volumen de inyección: 10 μ L

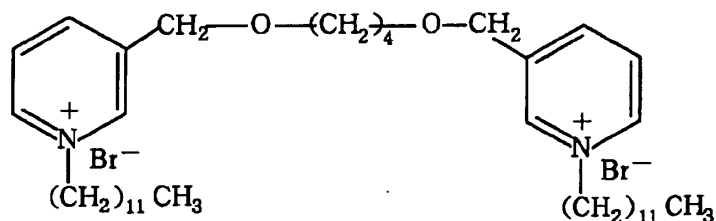
35

Ejemplo 33

De una manera similar a la del Ejemplo 32 excepto que se utilizó una cantidad molar equivalente de bromuro de dodecilo en lugar de bromuro de decilo, se obtuvo un compuesto (7-D) (13,0 g, rendimiento bruto: 91,5%). Como resultado del análisis del (7-D) obtenido de este modo por medio de HPLC (en las condiciones 3), se determinó que el % de área del pico del compuesto (7-D) era de 97,5%. Su punto de fusión, datos de análisis de RMN y datos del análisis elemental fueron los siguientes.

40

Compuesto (7-D)



5 (p.f. 90,0 a 91,4°C, RMN H¹ (CD₃OD) : δ 0,89 (6H, t, CH₃ x 2), δ 1,26-1,39 (36H, m, (CH₂)₉ x 2), δ 1,79-1,82 (4H, m, CH₂ x 2), δ 1,84-2,05 (4H, m, CH₂ x 2), δ 3,67-3,70 (4H, t, CH₂ x 2), δ 4,65-4,68 (4H, t, CH₂ x 2), δ 4,77 (4H, s, CH₂ x 2), δ 8,07-8,11 (2H, dd, H arom x 2), δ 8,55-8,57 (2H, d, H arom x 2), δ 8,93-8,94 (2H, d, H arom x 2), δ 9,02 (2H, s, H arom x 2)

Análisis elemental

	C	H	N
Calculado (%)	62,33	9,15	3,63
Encontrado (%)	62,14	9,12	3,61

10 HPLC (Condiciones 3)

- Columna: "CAPCELL PAK C₁₈ SG120" (Shiseido)
- 4.6 mmφ × 250 mm
- Temperatura de la columna: temperatura constante de alrededor de 15°C
- Fase móvil:

15 A: Solución acuosa 0,1 M de dihidrogenofosfato de potasio (ácido fosfórico al 0,05%),
B: Solución acuosa de acetonitrilo al 80%
A:B = 30:70

- Velocidad de flujo: 1,0 mL/min
- Detector: UV 254 nm
- Volumen de inyección: 20 μL

25 Ensayo 1

[Actividades bacteriostáticas de los compuestos invención (7-A to 7-D) anteriormente descritos contra diversas bacterias]

30 Utilizando cloruro de benzalconio como compuesto de control, se determinaron las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM).

35 Cada concentración inhibitora mínima (CIM) se determinó como se describirá más adelante. Se mezclaron alícuotas de una suspensión de células en fase estacionaria, cuya concentración se había ajustado a 10⁶ células/mL con caldo nutriente de acuerdo con el método de dilución en caldo general, con soluciones diluidas seriadamente de un compuesto, respectivamente. Después del cultivo estacionario a 37°C durante 24 horas, se determinó el valor de CIM dependiendo de si había tenido lugar crecimiento o no.

40 Como microorganismos de ensayo, se utilizaron diez (10) bacterias Gram-negativas y seis (6) bacterias Gram-positivas. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Espectros Bacteriostáticos

Microorganismo de ensayo: bacteria	CIM (μM)				
	Compuesto				Comp. de control ^a
	7-A	7-B	7-C	7-D	

Microorganismo de ensayo: bacteria	CIM (μM)				
	Compuesto				Comp. de control ^a
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	6,25	3,6	1,8	0,9	51,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	6,25	3,6	1,8	0,9	51,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 3080	6,25	6,25	0,9	0,9	102,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 4352	1,8	1,8	0,45	0,2	12,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	1,8	3,6	1,8	0,9	102,4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3,6	3,6	0,9	0,9	51,2
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315 ATCC 13315	3,6	3,6	0,45	0,2	16,4
<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3899	6,25	6,25	1,8	1,8	204,8
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8401	0,9	0,9	0,45	0,2	12,8
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	0,9	0,9	0,45	0,2	25,6
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0,5	0,45	0,2	0,1	6,4
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,45	0,45	0,1	0,1	6,4
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0,45	0,45	0,2	0,1	6,4
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 12708	0,2	0,2	0,1	0,1	6,4
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0,45	0,45	0,2	0,1	6,4
<i>Staphylococcus aureus</i> JCI (MRSA)	0,4	0,45	0,45	0,2	12,8
a) Benzalconio: cloruro de benzalconio					

Ensayo 2

[Actividades Bactericidas (CBM) de los compuestos de la invención (7-A a 7-D) contra diversas bacterias]

5

Como compuesto de control, se utilizó bromuro de benzalconio. Utilizando cinco (5) bacterias Gram-negativas y cuatro (4) bacterias Gram-positivas como microorganismos de ensayo, se determinaron las concentraciones

bactericidas mínimas (CBM) de una manera similar a la descrita anteriormente. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Espectro Bactericida

Microorganismo de ensayo: bacteria	CBM (μM) ^{a)}				
	Compuesto				Comp. de control ^{b)}
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27583	3,6	3,6	0,9	0,45	204,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	3,6	3,6	0,9	0,45	102,4
<i>Proteus rettgeri</i> NIH 96	3,6	3,6	0,9	0,45	51,2
<i>Escherichia coli</i> K12 OUT 8901	1,8	1,8	0,45	0,45	51,2
<i>Escherichia coli</i> K12 W3110	1,8	1,8	0,45	0,45	204,8
<i>Bacillus subtilis</i> IFO 3134	0,9	0,9	0,45	0,2	1,6
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0,9	0,9	0,2	0,2	0,8
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3001	0,9	0,9	0,2	0,2	25,6
<i>Staphylococcus aureus</i> IFO 12732	0,9	0,9	0,2	0,2	6,4

a) La CBM se determinó mediante el método de dilución. 30°C, 30 min.

b) Benzalconio: Yoduro de benzalconio

5 Ensayo 3

[Determinación de las concentraciones inhibitoras mínimas (CIM) de los compuestos de la invención (7-A a 7-D) contra eumicetos]

10 Como compuesto de control, se utilizó TBZ (2-(4'-tiozoli)benzimidazol). Cada concentración inhibitora mínima (MIC) se determinó como se describirá más adelante. Siguiendo el método de dilución en caldo general, cada microorganismo que había sido cultivado previamente con medio de Sabouraud se diluyó con agua esterilizada con humectante añadido para preparar una suspensión de esporas. Se mezclaron alícuotas (1 mL) de soluciones diluidas de un compuesto con alícuotas de 1 mL de la suspensión de esporas, respectivamente. Después de incubar la mezcla a 30°C durante 1 semana en una incubadora, se utilizó la turbidez para determinar si había tenido lugar o no crecimiento. La concentración más baja sin turbidez se registró como la CIM. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Espectros Antimoho

Microorganismo de ensayo: bacteria	CIM (μM) ^{a)}				
	Compuesto				Comp. de control
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Aspergillus niger</i> TSY 0013	3,6	3,6	1,8	0,9	102,4

Microorganismo de ensayo: bacteria	CIM (μM) ^{a)}				
	Compuesto				Comp. de control
	7-A	7-B	7-C	7-D	
<i>Aspergillus niger</i> IFO 6341	3,6	3,6	1,8	0,9	25,6
<i>Aspergillus terreus</i> IFO 6346	3,6	3,6	0,9	0,9	25,6
<i>Aureobasidium pullulans</i> IFO 6353	3,6	3,6	1,8	0,9	0,8
<i>Chaetomium globosum</i> IFO 6347	3,6	3,6	0,9	0,9	3,2
<i>Cladosporium cladosporioides</i> IFO 6348	3,6	3,6	0,9	0,9	3,2
<i>Gliocladium virides</i> IFO 6355		3,6	1,8	0,9	3,2
<i>Penicillium funiculosum</i> IFO 6345	3,6	3,6	1,8	0,9	1,6
<i>Rhizopus nigricans</i> SN 32	6,25	6,25	1,8	1,8	102,4<
<i>Trichoderma virides</i> IFO 30498	6,25	6,25	0,9	0,9	51,2

a) La CIM se determinó por medio del método de dilución en caldo utilizando medio de Sabouraud. 30°C, 7 días.

Aplicabilidad Industrial

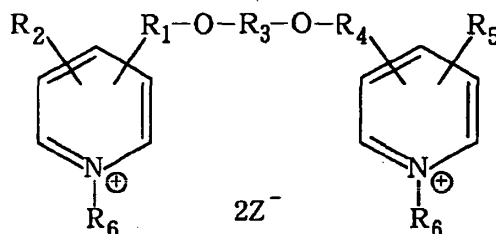
5 De acuerdo con la presente invención, se pueden proporcionar fácilmente compuestos microbicidas de piridina novedosos con un bajo coste a partir de compuestos de piridina fácilmente obtenibles como materias primas de partida.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de un compuesto de piridina microbicida representado por la siguiente fórmula (7):

5

Fórmula (7)

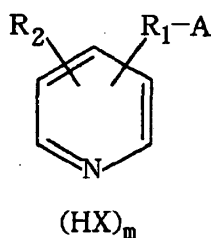


que comprende:

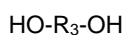
hacer reaccionar un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (1):

10

Fórmula (1)



y un diol representado por la siguiente fórmula (2):

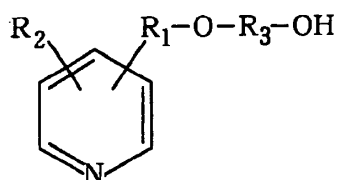


Fórmula (2)

15

en presencia de una base fuerte para producir un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (3):

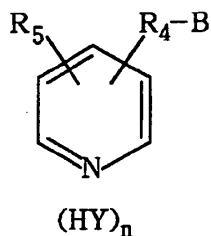
Fórmula (3)



20

hacer reaccionar dicho compuesto y un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (4):

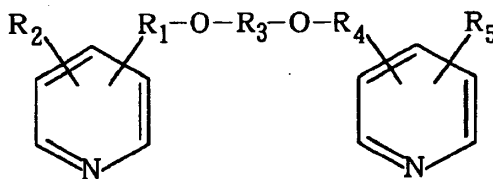
Fórmula (4)



25

en presencia de una base fuerte para producir un compuesto de piridina representado por la siguiente fórmula (5):

Fórmula (5)



hacer reaccionar dicho compuesto y un compuesto halogenado o a un compuesto éster sulfonato representado por la siguiente fórmula (6):

5

R₆-Z

Fórmula (6)

donde en las fórmulas (1) to (7), A y B son cada uno un sustituyente capaz de funcionar como grupo eliminable bajo la acción de una base para hacer posible la formación de un catión de alquilo; X e Y son cada uno un contraión para un ácido protónico inorgánico u orgánico; m y n representan cada uno 0 o 1; R₁ y R₄ pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R₂ y R₅ son átomos de hidrógeno, o pueden ser iguales o diferentes y son cada uno un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior; R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 2 a 12 átomos de carbono; R₆ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 18 átomos de carbono; y Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, o un grupo OSO₂R₇ en el que R₇ es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

10

15

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto representado por la fórmula (1) y dicho compuesto representado por la fórmula (4) son iguales.

20

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (1) y la fórmula (4), R₁ y R₄ son cada uno un grupo CH₂, y R₂ y R₅ son cada uno un átomo de hidrógeno.

25

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho diol representado por la fórmula (2) es 1,4-butanodiol.

30

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en las fórmulas (1) a (7), R₁ y R₄ son cada uno un grupo CH₂; R₂ y R₅ son cada uno un átomo de hidrógeno; R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono; A y B son cada uno un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo; X e Y son cada uno un anión de cloro, un anión de bromo, un anión de yodo, un anión alquil(inferior)sulfoniloxi, un anión bencenosulfoniloxi sustituido o no sustituido, un anión (alquil inferior)carboxi, anión bencenocarboxi sustituido o no sustituido, o un anión acetoxi; y m y n representan cada uno 0 o 1.

35

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, donde A y B son cada uno un átomo de cloro, X e Y son cada uno un anión de cloro, un anión bencenosulfoniloxi, o un anión acetoxi.

40

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha base fuerte es al menos una de metales alcalinos, hidruros e hidróxidos de los mismos, alquil litios, fenil litio, y alcóxidos de metales alcalinos.

45

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha base fuerte es butóxido terciario de sodio o butóxido terciario de potasio.

50

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dichas reacciones se llevan a cabo cada una en un disolvente, y dicho disolvente es un disolvente polar aprótico.

55

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicho disolvente es la dimetilformamida.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicha reacción con dicho compuesto representado por la fórmula (4) se lleva a cabo a continuación sin aislamiento de dicho compuesto representado por la fórmula (3).

50

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde en la fórmula (3), R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R₂ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, y R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 2 a 12 átomos de carbono.

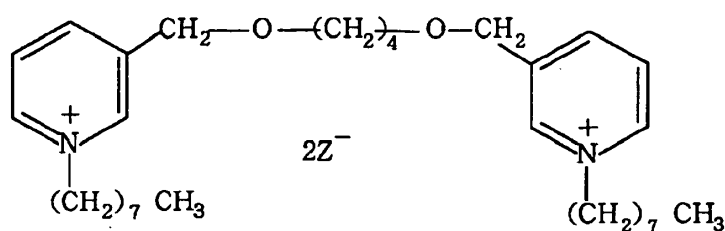
55

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde R₁ es un grupo CH₂ y R₂ es un átomo de hidrógeno.

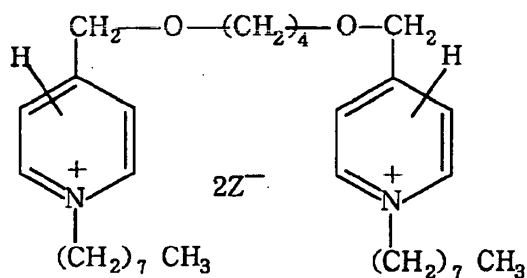
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, donde R_1 es un grupo CH_2 , R_2 es un grupo hidrógeno, y R_3 es un grupo alquilo lineal que tiene 4 átomos de carbono.
- 5 15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene 2 a 12 átomos de carbono, R_4 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, R_5 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior.
- 10 16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, donde R_1 y R_4 son cada uno un grupo CH_2 , y R_2 y R_5 son cada uno un átomo de hidrógeno.
17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 15, donde R_3 es un grupo alquilo lineal que tiene 4 átomos de carbono.
- 15 18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde R_6 es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, y Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.
19. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde R_6 es un grupo alquilo lineal que tiene 8, 10 o 12 átomos de carbono.
- 20 20. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, donde R_6 es un grupo alquilo lineal que tiene 8, 10 o 12 átomos de carbono, y Z es un átomo de bromo.
- 25 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde el disolvente para su uso en la reacción de dicho compuesto de piridina representado por la fórmula (5) y dicho compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6) es un alcohol alifático inferior o un disolvente polar aprótico.
- 30 22. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 21, donde dicho disolvente es la dimetilformamida.
23. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6) se utilizan en exceso sin utilizar dicho disolvente.
- 35 24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto de piridina representado por la fórmula (5) se hace reaccionar, sin aislamiento, con dicho compuesto halogenado o un compuesto éster sulfonato representado por la fórmula (6).
25. A compuesto microbicida de piridina representado por la siguiente fórmula (8) o fórmula (9):

40

Fórmula (8)



Fórmula (9)

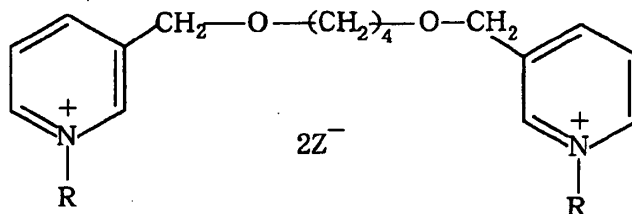


donde Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo OSO_2R_1 en el que R_1 es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

26. Un compuesto microbicida de piridina representado por la siguiente fórmula (10):

5

Fórmula (10)



donde R es un grupo $-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$ o un grupo $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$, Z es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo o un grupo OSO_2R_1 en el que R_1 es un grupo alquilo inferior o un grupo fenilo sustituido o no sustituido.

10