(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 712 454**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/70 (2006.01)
C07D 213/71 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2015 PCT/JP2015/066688**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15190506**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2015 E 15806408 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3156395**

(54) Título: **Método para producir compuesto de sulfonamida heteroaromático**

(30) Prioridad:

10.06.2014 JP 2014119690

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2019

(73) Titular/es:

UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)
1978-96 Oazakogushi
Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, JP

(72) Inventor/es:

YAMAMOTO, YASUHITO;
OUE, MASAYOSHI;
HAGIHARA, MASAHIKO;
WADA, YUKINORI;
MIZUNO, GEN;
TSUZAKI, YASUNORI y
ARAI, KENICHI

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 712 454 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 compuesto de sulfonamida heteroaromático

Campo técnico

La presente invención se refiere a un anhídrido de ácido sulfónico mixto obtenido a partir de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático y un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo, y a un método para producir un compuesto de sulfonamida heteroaromático haciendo reaccionar el anhídrido de ácido sulfónico mixto obtenido con amina. El método para producir el compuesto de sulfonamida heteroaromático de la presente invención es más seguro que métodos convencionales, y también proporciona un mayor rendimiento y menos subproductos, de modo que el método es muy útil en la industria. Además, el compuesto de sulfonamida heteroaromático obtenido mediante el método de producción de la presente invención es un compuesto útil como producto intermedio y sustancia farmacéutica para un medicamento.

Técnica anterior

Los compuestos de sulfonamida heteroaromáticos son compuestos útiles en diversos campos como productos medicinales y agroquímicos y materiales orgánicos, o como materias primas y productos intermedios de los mismos. En particular, se ha notificado recientemente que los compuestos son útiles como productos medicinales, y todavía se desea un método de producción seguro y conveniente (por ejemplo, véase el documento no de patente 1).

Como método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático, hasta ahora se han notificado varios métodos para producir un compuesto de sulfonamida haciendo reaccionar cloruro de sulfonilo heteroaromático con amina (por ejemplo, véase el documento de patente 1 y el documento no de patente 2).

Además, como método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático, se ha notificado un método para producir un compuesto de sulfonamida mediante la reacción de amina con cloruro de sulfonilo heteroaromático que se ha realizado usando ácido sulfónico heteroaromático y pentacloruro de fósforo (PCl_5) u oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) (por ejemplo, véase el documento de patente 2).

Como método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático, se ha notificado un método para producir un compuesto de sulfonamida mediante la reacción de amina con un cloruro de sulfonilo heteroaromático que se ha realizado a partir de tiol heteroaromático como material de partida usando hipoclorito de sodio o ácido tricloroisocianúrico (por ejemplo, véase el documento no de patente 3 y el documento no de patente 4).

Por otro lado, se ha notificado un método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático haciendo reaccionar un anhídrido de ácido sulfónico mixto de ácido sulfónico heteroaromático y ácido sulfónico de p-nitrobenceno con amina. (Por ejemplo, véase el documento no de patente 5)

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patentes

Documento de patente 1: WO 2010-125831

Documento de patente 2: WO 2011-028741

Documentos no de patentes

Documento no de patente 1: Tetrahedron Letters, 2007, vol. 48, n.º 50, 2185-2188

Documento no de patente 2: Journal of Medicinal Chemistry, 1980, vol. 23, n.º 12, 1376-1380

Documento no de patente 3: Journal of Organic Chemistry, 2006, vol. 71, 1080-1084

Documento no de patente 4: Synthetic Communication, 2007, vol. 37, 2039-2050

Documento no de patente 5: Bioorganic & Medicinal Chemistry, 1998, vol. 6, 678-686

Sumario de la invención

Problema que va a resolverse mediante la invención

El cloruro de sulfonilo heteroaromático que se ha usado hasta ahora para la síntesis de compuestos de sulfonamida heteroaromáticos es lábil en agua, difícil de manejar, y también indeseable para el almacenamiento a largo plazo.

Además, este compuesto es difícil de obtener en el caso de uso en gran cantidad, presenta baja estabilidad al calor, y es peligroso debido a su descomposición mediante calentamiento y que acompaña generación de calor anómala, de modo que es indeseable como compuesto para uso industrial. Además, el pentacloruro de fósforo (PCl_5) y oxicloruro de fósforo ($POCl_3$) tienen una elevada toxicidad y también efectos negativos sobre el medio ambiente, y además, el tiol tiene mal olor, de modo que un método de uso de estos compuestos es indeseable como método de fabricación industrial. Además, el uso de un agente oxidante tampoco es deseable como método de producción industrial porque el tratamiento y similar con el agente, hacen que la operación sea complicada.

Además, en un método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático haciendo reaccionar un anhídrido de ácido sulfónico mixto de ácido sulfónico heteroaromático y ácido sulfónico de p-nitrobenceno con amina, se produce una gran cantidad de compuestos de p-nitrobencenosulfonamida como subproductos distintos del compuesto deseado de sulfonamida heteroaromático, y se necesita un trabajo complicado tal como cromatografía en columna para retirar los subproductos.

Tal como se describió anteriormente, como método de síntesis de un compuesto de sulfonamida heteroaromático, se ha deseado un método que sea seguro, que tenga un bajo efecto sobre el medio ambiente, produzca menos subproductos y requiera un trabajo fácil.

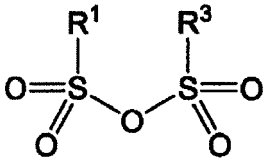
Un problema que va a resolverse mediante la presente invención es proporcionar un método de producción que sea conveniente y también preferido industrialmente, en el que un compuesto de sulfonamida heteroaromático puede obtenerse de manera segura y con buen rendimiento.

Como resultado de llevar a cabo estudios extensivos sobre métodos para sintetizar compuestos de sulfonamida heteroaromáticos, los inventores de la presente invención han encontrado un método de producción industrialmente superior para obtener sulfonamida heteroaromática segura, de alto rendimiento y alta pureza en el que un anhídrido de ácido sulfónico mixto sintetizado a partir de que un compuesto de ácido sulfónico de anillo heteroaromático y un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo se hace reaccionar con amina, de ese modo la reacción avanza en poco tiempo y con buena selectividad, y se producen menos reacciones laterales, conduciendo por tanto a la presente invención.

Medios para resolver los problemas

Es decir, la presente invención se refiere a:

1) un método para producir un anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1):



(1)

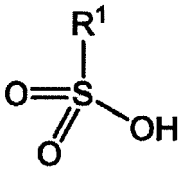
en la que

R^1 es un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente; y

R^3 es un grupo perfluoroalquilo,

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula general (2):



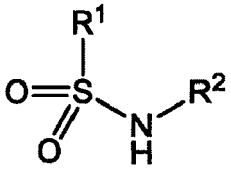
(2)

en la que

R^1 es tal como se definió anteriormente,

con un agente de sulfonación seleccionado del grupo que consiste en un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo y un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo;

2) un método para producir un compuesto de sulfonamida de la fórmula general (4):



(4)

en la que

R^1 es tal como se definió anteriormente; y

R^2 es un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo que puede tener un sustituyente,

que comprende:

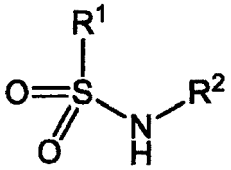
hacer reaccionar un compuesto de amina de la fórmula general (3):

$H_2N\text{-}R^2$ (3)

en la que R^2 es tal como se definió anteriormente,

con el anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1); y

3) un método para producir un compuesto de sulfonamida de la fórmula general (4):



(4)

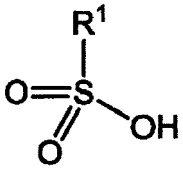
en la que

R^1 es un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente; y

R^2 es un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo, que puede tener un sustituyente,

que comprende las etapas de:

(A) hacer reaccionar un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula general (2):



(2)

en la que

R^1 es tal como se definió anteriormente,

con un agente de sulfonación seleccionado del grupo que consiste en un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo; y

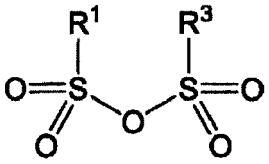
(B) posteriormente llevar a cabo una reacción añadiendo un compuesto de amina de la fórmula general (3):

$H_2N\text{-}R^2$ (3)

en la que R^2 es tal como se definió anteriormente,

a la disolución de reacción obtenida en la etapa (A).

Además, la presente invención proporciona un anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1):



(1)

en la que

R^1 y R^3 son tal como se definieron anteriormente.

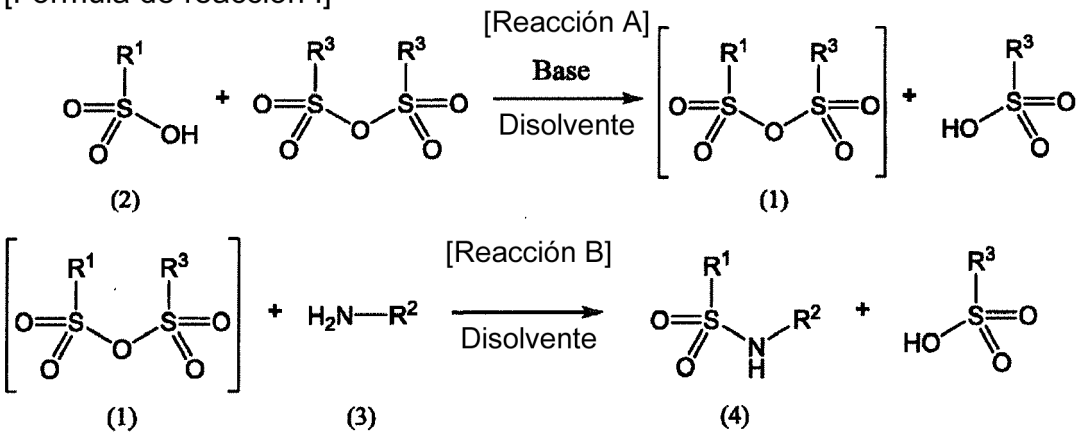
Efecto de la invención

Según la presente invención, puede producirse un compuesto de sulfonamida de alta pureza de la fórmula general (4) con un alto rendimiento y buena selectividad, a partir de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2) y un compuesto de amina de la fórmula general (3), mediante un método conveniente e industrialmente preferido en condiciones leves.

Modo para llevar a cabo la invención

El compuesto de sulfonamida heteroaromático de la fórmula general (4) de la presente invención puede obtenerse sintetizando un anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1) en presencia de una base de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2) y un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo (reacción A) y posteriormente haciendo reaccionar el anhídrido de ácido sulfónico mixto resultante con amina de la fórmula general (4) (reacción B) (véase la [fórmula de reacción I] a continuación; se muestra un único ejemplo de anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo).

[Fórmula de reacción I]



en la que

R^1, R^2 y R^3 son tal como se definieron anteriormente.

En la presente invención, los siguientes términos, solos o en combinación con otros términos, tienen los significados dados a continuación, a menos que se declare lo contrario.

“Grupo alquilo” significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático saturado, lineal o ramificado. Los ejemplos típicos incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo butilo, un grupo pentilo, un grupo hexilo, un grupo heptilo, un grupo octilo, un grupo nonilo o un grupo decilo (incluyendo diversos isómeros). Los ejemplos preferidos incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo o un grupo hexilo, y los ejemplos más preferidos incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo o un grupo isobutilo.

El resto “perfluoroalquilo” de “grupo perfluoroalquilo” y “ácido sulfónico de perfluoroalquilo” significa un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del “grupo alquilo” definidos anteriormente se reemplazan con átomos de flúor. Los ejemplos típicos incluyen un grupo perfluoroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoretilo (grupo perfluoroetilo), un grupo heptafluoropropilo (grupo perfluoropropilo), un grupo nonafluorobutilo (grupo perfluorobutilo), un grupo undecafluoropentilo (grupo perfluoropentilo) y grupo tridecafluorohexilo (grupo perfluorohexilo) (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo perfluoroalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoretilo, un grupo heptafluoropropilo, o un grupo nonafluorobutilo, y un ejemplo más preferido es un grupo trifluorometilo.

“Grupo alquenilo” significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático insaturado, lineal o ramificado que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos típicos incluyen un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo, un grupo hexenilo, un grupo heptenilo, un grupo octenilo, un grupo nonenilo o un grupo decenilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo alquenilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo, un grupo pentenilo o un grupo hexenilo, y un ejemplo más preferido es un grupo alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo o un grupo 2-butenilo.

“Grupo alquinilo” significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático insaturado, lineal o ramificado que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos típicos incluyen un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo, un grupo hexinilo, un grupo heptinilo, un grupo octinilo, un grupo noninilo o un grupo decinilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo alquinilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo propinilo, un grupo butinilo, un grupo pentinilo o un grupo hexinilo, y un ejemplo más preferido es un grupo alquinilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo etinilo, un grupo 2-propinilo, un grupo 3-butinilo o un grupo 2-butinilo.

“Grupo cicloalquilo” significa un grupo monovalente de hidrocarburo alifático saturado cíclico. Los ejemplos típicos incluyen un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo, un grupo ciclooctilo, un grupo ciclononilo o un grupo ciclodecilo. Un ejemplo preferido es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo o un grupo ciclooctilo, y un ejemplo más preferido es un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo.

“Grupo arilo” significa un grupo monovalente de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico condensado. Los ejemplos típicos incluyen un grupo arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo naftilo o un grupo antrilo, y un ejemplo preferido es un grupo arilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo o un grupo 2-naftilo.

“Grupo heteroarilo” significa un grupo monovalente de un compuesto heterocíclico aromático policíclico condensado o monocíclico, que incluye al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. Los ejemplos típicos incluyen un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros, por ejemplo, un grupo pirrolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo triazolilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo; un grupo tienilo, un grupo benzotienilo; un grupo furilo, un grupo benzofuranilo; un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxadiazolilo y un grupo tiadiazolilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros, por ejemplo, un grupo 2-pirrolilo, un grupo 3-pirrolilo, un grupo 1-pirazolilo, un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-piridazinilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, un grupo 2-tiazolilo o un grupo 4-tiazolilo.

“Grupo aralquilo” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo. En este caso, “grupo arilo” y “grupo alquilo” son tal como se definieron anteriormente. Los ejemplos típicos incluyen un grupo aralquilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo fenilpropilo, un grupo fenilbutilo, un grupo naftilmetilo o un grupo naftiletilo (incluyendo diversos isómeros), y un ejemplo preferido es un grupo aralquilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo bencilo, un grupo 1-fenetilo, un grupo 2-fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo o un grupo 4-fenilbutilo.

“Grupo heteroalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo. En este caso, “grupo heteroarilo” y “grupo alquilo” son tal como se definieron anteriormente. Los ejemplos típicos incluyen un grupo heteroalquilo de 6 a 14 miembros, por ejemplo, un grupo pirrolilmetilo, un grupo pirroliletilo, un grupo imidazolilmetilo, un grupo imidazoliletilo, un grupo pirazolilmetilo, un grupo pirazoliletilo, un grupo triazolilmetilo, un grupo triazoliletilo, un grupo piridilmetilo, un grupo piridiletilo, un grupo pirimidinilmetilo, un grupo pirimidiniletilo, un grupo piridazinilmetilo, un grupo piridaziniletilo, un grupo indolilmetilo, un grupo indoliletilo, un grupo quinolilmetilo, un grupo quinolilmetiletilo;

un grupo tienilmetilo, un grupo tieniletilo, un grupo benzotienilmetilo, un grupo benzotieniletilo; un grupo furilmetilo, un grupo furiletilo, un grupo benzofuranilmetilo, un grupo benzofuraniletilo; un grupo oxazolilmetilo, un grupo oxazoliletilo, un grupo isoxazolilmetilo, un grupo isoxazoliletilo, un grupo tiazolilmetilo, un grupo tiazoliletilo, un grupo isotiazolilmetilo, un grupo isotiazoliletilo, un grupo oxadiazolilmetilo, un grupo oxadiazoliletilo, un grupo tiadiazolilmetilo y un grupo tiadiazoliletilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo heteroalquilo de 6 a 10 miembros, por ejemplo, un grupo 2-piridilmetilo, un grupo 3-piridilmetilo, un grupo 2-pirimidinilmetilo, un grupo 5-pirimidinilmetilo, un grupo 2-indolilmetilo, un grupo 5-indolilmetilo, un grupo 2-benzofuranilmetilo, un grupo 5-indolilmetilo, un grupo 2-benzotienilmetilo o un grupo 5-benzotienilmetilo.

"Haluro" de "haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo" y similar significa un átomo de halógeno, que es, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, y más preferiblemente un átomo de cloro.

En las fórmulas generales (1), (2), y (4), R^1 indica un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente.

Un "grupo que puede tener un sustituyente" en la presente invención significa, a menos que se declare lo contrario, que incluye ambos casos en los que el grupo tiene al menos un sustituyente y en los que el grupo no tiene sustituyente (es decir, cuando no está sustituido). Por ejemplo, "un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente" es "un grupo heteroarilo que no tiene sustituyente" o "un grupo heteroarilo que tiene un(os) sustituyente(s)".

En una realización preferida de la presente invención, R^1 en la fórmula general (1) es un grupo piridilo que puede tener un sustituyente.

"Un grupo heteroarilo (particularmente, un grupo piridilo) que puede tener un sustituyente" en R^1 es preferiblemente un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (particularmente, un grupo piridilo); o un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros (particularmente, un grupo piridilo) sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo ciano y un grupo nitro. Dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En la presente invención, "átomo de halógeno" o "halo" significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. Un ejemplo preferido es un átomo de flúor, un átomo de cloro o un átomo de bromo, un ejemplo más preferido es un átomo de flúor o un átomo de cloro, y particularmente un ejemplo preferido es un átomo de flúor.

"Grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono" en la presente invención significa un grupo -OR (en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono tal como se definió anteriormente). Los ejemplos de un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propiloxilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo butiloxilo o un grupo isobutiloxilo.

"Grupo heteroarilo que no tiene sustituyente" incluye, por ejemplo, un grupo heteroarilo tal como un grupo 2-furilo, un grupo 3-furilo, un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo, un grupo 4-piridilo, un grupo 2-pirrolilo, un grupo 3-pirrolilo, un grupo 2-tienilo, un grupo 3-tienilo, un grupo 2-indolilo, un grupo 3-indolilo, un grupo 2-imidazolilo, un grupo 4-imidazolilo, un grupo 3-pirazolilo, un grupo 2-pirimidinilo, un grupo 4-pirimidinilo o un grupo quinolilo (estos grupos incluyen diversos isómeros.), y un ejemplo preferido es un grupo 2-piridilo, un grupo 3-piridilo o un grupo 4-piridilo.

"Grupo heteroarilo que tiene un sustituyente" incluye, por ejemplo, un grupo 2-(3-metil)furilo, un grupo 2-(4-metil)furilo, un grupo 2-(3-etil)furilo, un grupo 2-(4-etil)furilo, un grupo 2-(3-fluoro)furilo, un grupo 2-(3-cloro)furilo, un grupo 2-(3-hidroxi)furilo, un grupo 2-(3-metoxi)furilo, un grupo 2-(3-amino)furilo, un grupo 2-(3-nitro)furilo, un grupo 2-(3-ciano)furilo, un grupo 2-(3-metil)piridilo, un grupo 2-(4-metil)piridilo, un grupo 2-(3-etil)piridilo, un grupo 2-(4-etil)piridilo, un grupo 2-(3-fluoro)piridilo, un grupo 2-(4-cloro)piridilo, un grupo 2-(3-hidroxi)piridilo, un grupo 2-(3-metoxi)piridilo, un grupo 2-(3-amino)piridilo, un grupo 2-(3-nitro)piridilo, un grupo 2-(3-ciano)piridilo, un grupo 2-(3,5-dicloro)piridilo, un grupo 3-(2-cloro)piridilo, un grupo 2-(3-metil)pirrolilo o un grupo 2-(3-metil)tienilo, y un ejemplo preferido es un grupo 2-(3-metil)furilo, un grupo 2-(3-fluoro)furilo, un grupo 2-(3-metil)piridilo, un grupo 2-(3-fluoro)piridilo, un grupo 2-(3-nitro)piridilo, un grupo 2-(3-ciano)piridilo o un grupo 2-(3,5-dicloro)piridilo.

En las fórmulas generales (3) y (4), R^2 es un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo que puede tener un sustituyente.

Los ejemplos de un sustituyente de "grupo alquilo que puede tener un sustituyente", "grupo alquenilo que puede tener un sustituyente", "grupo alquinilo que puede tener un sustituyente" o "grupo cicloalquilo que puede tener un sustituyente" en R^2 incluyen un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo amino que puede tener un sustituyente; un grupo ciano; o un grupo nitro. Dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

Los ejemplos de un sustituyente de “grupo arilo que puede tener un sustituyente”, “grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente”, “grupo aralquilo que puede tener un sustituyente” o “grupo heteroalquilo que puede tener un sustituyente” en R^2 incluyen un átomo de halógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; un grupo arilo que puede tener un sustituyente; un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente; un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente; un grupo heteroarilalquilo que puede tener un sustituyente; un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono; un grupo acilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono; un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono; un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 21 átomos de carbono; un grupo alcoxicarbonilalcoxilo que tiene de 3 a 21 átomos de carbono; un grupo ariloxilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono; un grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono; un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo amino que puede tener un sustituyente; un grupo ciano; o un grupo nitro. Dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, dos sustituyentes que se unen a los átomos de anillos adyacentes pueden formar un anillo junto con los átomos de anillo.

Los ejemplos de un sustituyente de “grupo arilo que puede tener un sustituyente”, “grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente”, “grupo aralquilo que puede tener un sustituyente” o “grupo heteroarilalquilo que puede tener un sustituyente” en los ejemplos de un sustituyente tal como se describió anteriormente incluyen un átomo de halógeno; un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono; un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; un grupo ciano; o un grupo nitro. Dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

“Grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono” en la presente invención significa un grupo -OR (en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como se definió anteriormente). Los ejemplos de un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono incluyen un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propoxilo, un grupo butoxilo, un grupo pentiloxilo, un grupo hexiloxilo, un grupo heptiloxilo, un grupo octiloxilo, un grupo noniloxilo o un grupo deciloxilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propiloxilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo butiloxilo, un grupo isobutiloxilo o un grupo hexiloxilo, y un ejemplo más preferido es un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxilo, un grupo etoxilo, un grupo propiloxilo, un grupo isopropiloxilo, un grupo butiloxilo o un grupo isobutiloxilo.

De manera similar, “grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono” significa un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido con un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. En este caso, “grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono” es tal como se definió anteriormente. Un ejemplo preferible es un grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, y un ejemplo más preferido es un grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoximetoxilo, un grupo metoxietoxilo, un grupo etoximetoxilo o un grupo etoxietoxilo.

De manera similar, “grupo acilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono” significa un grupo -C(=O)-R (en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como se definió anteriormente). Los ejemplos de un grupo acilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono incluyen un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo valerilo, un grupo hexanoílo, un grupo octanoílo o un grupo decanoílo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, y un ejemplo más preferido es un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo acetilo, un grupo propionilo, un grupo butirilo, un grupo isobutirilo, un grupo valerilo, un grupo isovalerilo o un grupo pivaloílo.

De manera similar, “grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono” significa un grupo -C(=O)-OR (en el que R es un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono tal como se definió anteriormente). Los ejemplos de un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono incluyen un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo pentiloxicarbonilo, un grupo hexiloxicarbonilo, un grupo heptiloxicarbonilo, un grupo octiloxicarbonilo, un grupo noniloxicarbonilo o un grupo deciloxicarbonilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo, un grupo terc-butoxicarbonilo o un grupo hexiloxilo, y un ejemplo más preferido es un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo propoxicarbonilo, un grupo isopropoxicarbonilo, un grupo butoxicarbonilo o un grupo terc-butoxicarbonilo.

De manera similar, “grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 21 átomos de carbono” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido con un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono. En este caso, “grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono” y “grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono” son tal como se definieron anteriormente. Un ejemplo preferido es un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 11 átomos de carbono, y un ejemplo más preferido es un grupo alquilo que

tiene de 1 a 4 átomos de carbono y sustituido con un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono (concretamente, un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono), por ejemplo, un grupo metoxicarbonilmetilo, un grupo etoxicarbonilmetilo, un grupo propoxicarbonilmetilo, un grupo isopropoxicarbonilmetilo, un grupo butoxicarbonilmetilo, un grupo terc-butoxicarbonilmetilo, un grupo metoxicarboniletilo, un grupo etoxicarboniletilo, un grupo propoxicarboniletilo, un grupo isopropoxicarboniletilo, un grupo butoxicarboniletilo o un grupo terc-butoxicarboniletilo.

De manera similar, “grupo alcoxicarbonilalcoxilo que tiene de 3 a 21 átomos de carbono” significa un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y sustituido con un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono. En este caso, “grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 11 átomos de carbono” y “grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono” son tal como se definieron anteriormente. Un ejemplo preferido es un grupo alcoxicarbonilalcoxilo que tiene de 3 a 11 átomos de carbono, y un ejemplo más preferido es un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y sustituido con un grupo alcoxicarbonilo que tiene de 2 a 5 átomos de carbono (concretamente, un grupo alcoxicarbonilalcoxilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono), por ejemplo, un grupo metoxicarbonilmetoxilo, un grupo etoxicarbonilmetoxilo, un grupo propoxicarbonilmetoxilo, un grupo isopropoxicarbonilmetoxilo, un grupo butoxicarbonilmetoxilo, un grupo terc-butoxicarbonilmetoxilo, un grupo metoxicarboniletoxilo, un grupo etoxicarboniletoxilo, un grupo propoxicarboniletoxilo, un grupo isopropoxicarboniletoxilo, un grupo butoxicarboniletoxilo o un grupo terc-butoxicarboniletoxilo.

De manera similar, “grupo ariloxilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono” significa un grupo -OR’ (en el que R’ es arilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono tal como se definió anteriormente). Los ejemplos de un grupo ariloxilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono incluyen un grupo fenoxilo, un grupo naftiloxilo o un grupo antriloxilo. Un ejemplo preferido es un grupo ariloxilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fenoxilo, un grupo 1-naftiloxilo o un grupo2-naftiloxilo.

De manera similar, “grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono” significa un grupo - OR” (en el que R” es un grupo aralquilo tal como se definió anteriormente). Los ejemplos típicos incluyen un grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo benciloxilo, un grupo fenetiloxilo, un grupo fenilpropiloxilo, un grupo fenilbutiloxilo, un grupo naphtilmetiloxilo o un grupo naftiletiloxilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo benciloxilo, un grupo 1-fenetiloxilo, un grupo 2-fenetiloxilo, un grupo 3-fenilpropiloxilo o un grupo 3-fenilbutiloxilo.

De manera similar, “grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y sustituido con uno o más átomos de halógeno. En este caso, “halo” y “grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono” son tal como se definieron anteriormente. Los ejemplos de un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono incluyen un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo2-fluoroetilo, un grupo2,2-difluoroetilo, un grupo2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoretilo o un grupo nonafluorobutilo. Un ejemplo preferido es un grupo fluoroalqilo que tiene de 1 a 2 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo o un grupo pentafluoretilo.

“Grupo amino que puede tener un sustituyente” en los ejemplos de un sustituyente tal como se describió anteriormente significa un grupo amino o un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes. Los ejemplos de los sustituyentes incluyen un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono; un grupo alcoxicarbonilalquilo que tiene de 3 a 20 átomos de carbono; o un grupo acilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Dos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En una realización preferida de la presente invención, R^2 en las fórmulas generales (1), (3) y (4) es un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente. En una realización particularmente preferida de la presente invención, R^2 en las fórmulas generales (1), (3) y (4) es un grupo bencilo que puede tener un sustituyente.

Los ejemplos de “grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que puede tener un sustituyente” en R^2 incluyen un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo); o un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo alquinilo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente, un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilalquilo que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, un grupo ariloxilo que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, un grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 14 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, y un grupo nitro. En este caso, dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Además, dos sustituyentes que se unen a los átomos de anillos adyacentes pueden formar un anillo junto con los átomos de anillo.

“Grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que puede tener un sustituyente” en R^2 es preferiblemente un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que tiene de 7 a 10 átomos de carbono; o un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que tiene de 7 a 10 átomos de carbono y sustituido con uno, dos o tres

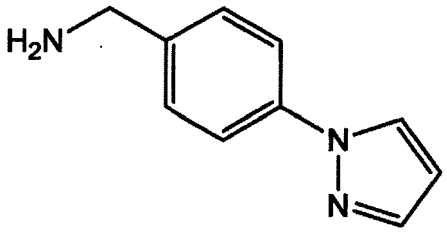
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo alcoxialcoxilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, un grupo ariloxilo que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, un grupo aralquiloxilo que tiene de 7 a 10 átomos de carbono, un grupo haloalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo ciano, y un grupo nitro. Dos o más sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

"Grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que puede tener un sustituyente" en R^2 es más preferiblemente un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que tiene de 7 a 10 átomos de carbono; o un grupo aralquilo (particularmente, grupo bencilo) que tiene de 7 a 10 átomos de carbono y sustituido con un grupo arilo que puede tener un sustituyente o un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente.

Grupo aralquilo que puede tener un sustituyente en R^2 es además preferiblemente un grupo bencilo, un grupo fenetilo, un grupo 3-fenilpropilo o un grupo 4-fenilbutilo; un grupo bifenil-4-ilmetilo, un grupo 2'-etoxibifenil-4-ilmetilo, un grupo 3'-etoxibifenil-4-ilmetilo, un grupo 4'-etoxibifenil-4-ilmetilo, un grupo 2'-(1-propenil)bifenil-4-ilmetilo, un grupo 2'-(1-propenil)bifenil-4-ilmetilo, un grupo 3'-(1-propenil)bifenil-4-ilmetilo, un grupo 4'-(1-propenil)bifenil-4-ilmetilo, un grupo 2'-(1-propynil)bifenil-4-ilmetilo, un grupo 3'-(1-propinil)bifenil-4-ilmetilo o un grupo 4'-(1-propinil)bifenil-4-ilmetilo; un grupo 4-(tiazol-2-il)bencilo, un grupo 3-(tiazol-2-il)bencilo, un grupo 2-(tiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(tiazol-4-il)bencilo, un grupo 4-(4-metiltiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(5-metiltiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(4,5-dimetiltiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(5-fluorotiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(5-clorotiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(4-trifluorometiltiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-(5-trifluorometilmetiltiazol-2-il)bencilo, un grupo 4-((1H)-pirazol-1-il)bencilo, un grupo 3-((1H)-pirazol-1-il)bencilo, un grupo 2-((1H)-pirazol-1-il)bencilo, un grupo 4-(3-metil-(1H)-pirazol-1-il)bencilo, un grupo 4-(5-metil-(1H)-pirazol-1-il)bencilo, un grupo 4-(oxazol-1-il)bencilo, un grupo 3-(oxazol-1-il)bencilo, un grupo 2-(oxazol-1-il)bencilo, un grupo 4-(5-metiloxazol-1-il)bencilo o un grupo 4-(4-metiloxazol-1-il)bencilo.

Los ejemplos de "grupo perfluoroalquilo" en R^3 incluyen un grupo perfluoroalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoretilo, un grupo heptafluoropropilo, un grupo nonafluorobutilo, un grupo undecafluoropentilo, un grupo tridecafluorohexilo (incluyendo diversos isómeros). Un ejemplo preferido es un grupo perfluoroalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo pentafluoretilo, un grupo heptafluoropropilo, o un grupo nonafluorobutilo, un ejemplo más preferido es un grupo trifluorometilo o un grupo nonafluorobutilo, y un ejemplo particularmente preferido es un grupo trifluorometilo.

En una realización preferida de la presente invención, el compuesto de amina de la fórmula general (3) es un compuesto de amina de la fórmula general (5):



(5)

La presente invención se lleva a cabo mediante un método que comprende las etapas de: hacer reaccionar un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo con un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2) en presencia o ausencia de un disolvente orgánico y en presencia o ausencia de una base para sintetizar un anhídrido de ácido sulfónico mixto (1) (reacción A); y posteriormente hacer reaccionar el anhídrido de ácido sulfónico mixto resultante (1) con un compuesto de amina de la fórmula general (3) para sintetizar un compuesto de sulfonamida (4) (reacción B). El anhídrido de ácido sulfónico mixto (1) obtenido mediante la reacción A puede usarse en la reacción B sin aislamiento.

El compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2) usado en la presente invención puede ser un producto comercialmente disponible, o puede sintetizarse mediante un método conocido. El compuesto de ácido sulfónico heteroaromático usado en la presente invención es, por ejemplo, ácido piridina-2-sulfónico, ácido piridina-3-sulfónico, ácido piridina-4-sulfónico, ácido 4-metilpiridina-2-sulfónico, ácido 1H-pirrol-2-sulfónico, ácido tiofeno-2-sulfónico, ácido tiofeno-3-sulfónico, ácido furan-2-sulfónico o ácido furan-3-sulfónico, y se usaron productos comercialmente disponibles en los ejemplos.

Para el uso en la presente invención, anhídridos de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o haluros de ácido sulfónico de perfluoroalquilo comercialmente disponibles son lo suficientemente buenos, pero aquellos que tienen una pureza del 95 % o más son preferibles, y aquellos que tienen una pureza del 98 % o más son más preferibles. El anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo usado en la presente invención es, por ejemplo, un anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, un anhídrido de ácido pentafluoroetanosulfónico, un anhídrido de ácido

heptafluoropropanosulfónico, o un anhídrido de ácido nonafluorobutanosulfónico, y un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo usado en la presente invención es, por ejemplo, un cloruro de ácido trifluorometanosulfónico, un cloruro de ácido pentafluoroetanosulfónico, un cloruro de ácido heptafluoropropanosulfónico, o un cloruro de ácido nonafluorobutanosulfónico, y se usaron productos comercialmente disponibles en los ejemplos.

La cantidad de un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo que va a usarse es, por ejemplo, de 0,5 a 10 mol, preferiblemente de 0,5 a 5 mol, más preferiblemente de 0,8 a 2 mol, y particularmente de manera preferible de 0,8 a 1,5 mol por mol de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2).

La reacción de la presente invención (reacción A) puede llevarse a cabo en presencia de una base. Puede usarse cualquier base en la reacción de la presente invención siempre que no afecte a la reacción. Tal base es, por ejemplo, una amina alifática tal como trietilamina, tributilamina o diisopropiletilamina, o una amina aromática tal como piridina o N,N-dimetil-4-aminopiridina, y es preferiblemente una amina aromática y más preferiblemente piridina o N,N-dimetil-4-aminopiridina.

La cantidad de una base que va a usarse es, por ejemplo, de 0,01 a 10 mol, preferiblemente de 0,05 a 5 mol, y más preferiblemente de 0,1 a 2 mol por mol de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2). Además, cuando la base es piridina etc., una gran cantidad de la misma puede usarse como disolvente.

La reacción de la presente invención (reacción B) no requiere particularmente ninguna base. Sin embargo, cuando se sintetizó un anhídrido de ácido sulfónico mixto en la reacción A y entonces la reacción B se lleva a cabo directamente en el sistema, la base que se ha usado en la reacción A puede permanecer como tal.

La reacción de la presente invención (reacción A) puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Puede usarse cualquier disolvente orgánico en la reacción de la presente invención siempre que no participe en la reacción. Tal disolvente orgánico incluye, por ejemplo, disolventes orgánicos a base de nitrilo tales como acetonitrilo o benzonitrilo; disolventes a base de amida tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpiridona, dimetilimidazol o 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; disolventes orgánicos a base de halógeno tales como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano; disolventes a base de hidrocarburos alifáticos tales como n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, ciclopentano, ciclohexano o ciclopentano; disolventes a base de hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno o xileno; disolventes a base de éter tales como dietil éter, terc-butilmetil éter, diisopropil éter, THF o 1,4-dioxano; o disolventes a base de amina aromática que pueden usarse como base en la presente invención, por ejemplo, piridina, es preferiblemente un disolvente orgánico a base de hidrocarburo aromático, un disolvente orgánico a base de halógeno, un disolvente orgánico a base de nitrilo o un disolvente a base de amina, más preferiblemente un disolvente orgánico a base de halógeno, un disolvente orgánico a base de nitrilo o un disolvente a base de amina aromática, y particularmente de manera preferible cloruro de metileno, acetonitrilo o piridina. Además, estos disolventes orgánicos pueden usarse solos o en combinación de dos o más de los mismos.

La cantidad de un disolvente orgánico que va a usarse es, por ejemplo, de 1 a 200 ml, preferiblemente de 2 a 100 ml, y más preferiblemente de 5 a 50 ml por gramo de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (1).

La reacción de la presente invención (reacción B) puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Puede usarse cualquier disolvente orgánico en la reacción de la presente invención siempre que no participe en la reacción. Tal disolvente orgánico incluye los mismos disolventes orgánicos que la reacción A. Además, cuando se sintetizó un anhídrido de ácido sulfónico mixto en la reacción A y después se lleva a cabo la reacción B directamente en el sistema, el disolvente orgánico que se ha usado en la reacción A puede usarse tal cual, o el disolvente orgánico puede añadirse nuevamente.

Un compuesto de amina de la fórmula general (3) usado en la presente invención puede ser un producto comercialmente disponible, o puede sintetizarse mediante un método conocido. Por ejemplo, los compuestos de amina descritos en los ejemplos de la presente invención pueden sintetizarse mediante un método divulgado en el documento de patente 1.

La cantidad del compuesto de amina que va a usarse es, por ejemplo, de 0,5 a 10 mol, preferiblemente de 0,8 a 5 mol, y más preferiblemente de 0,9 a 2 mol por mol de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático de la fórmula general (2).

La temperatura de reacción en las reacciones de la presente invención (reacciones A y B) es, por ejemplo, de desde -20 ° hasta 200 °C, preferiblemente desde 0 °C hasta 100 °C, y más preferiblemente desde 10 °C hasta 80 °C.

La presión de reacción en las reacciones de la presente invención (reacciones A y B) no está particularmente limitada, pero es preferible llevar a cabo las reacciones a presión normal.

El equipo de producción para la presente invención no está particularmente limitado, y puede usarse equipo de producción general, por ejemplo, un vaso de reacción, un dispositivo de calentamiento (enfriamiento), un dispositivo de destilación (por ejemplo, trampa Dean-Stark), etc.

Además, un compuesto de sulfonamida heteroaromático de la fórmula general (3) obtenido mediante un método de la presente invención puede purificarse adicionalmente mediante un método general tal como destilación, separación de fases, extracción, cristalización, recristalización y cromatografía en columna.

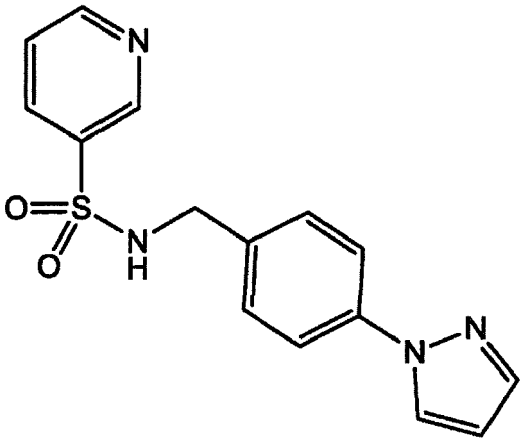
Ejemplos

La presente invención se explica específicamente a continuación, presentando ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está limitado a los mismos.

La confirmación de estructura de los compuestos deseados obtenidos se llevó a cabo mediante IR, análisis espectral de RMN, etc. Además, los rendimientos de reacción (método de patrón interno) y las purezas químicas se midieron usando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

[Ejemplo 1]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida



En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 2 l y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 900 ml de piridina, 60,0 g de ácido piridina-3-sulfónico (0,377 mol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 5,99 g (0,049 mol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina, se añadieron 104 g de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (0,369 mol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 76,7 g (0,366 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a la misma temperatura, y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y al residuo se le añadieron 1500 ml de acetato de etilo y 1260 ml de agua para separar las fases. Se separó la fase orgánica resultante en dos partes, se lavó secuencialmente cada una de las partes con una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y 600 ml de agua, y se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron 630 ml de diisopropil éter, y se agitó la mezcla a 0 °C durante 1 hora. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración y se lavó con 75 ml de diisopropil éter para obtener 92,7 g de un sólido blanco. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 84,9 g (pureza del 91,6 %) del compuesto del título deseado en el sólido blanco (rendimiento del 74 %, partiendo de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina).

Las propiedades físicas del compuesto del título resultante fueron las siguientes.

CI-EM (m/z); 315 [M+1]

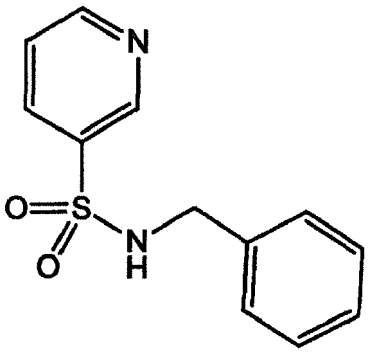
^{1}H-RMN (DMSO, δ (ppm)); 4,11 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J=1,7Hz), 7,33 (2H, d, J=8,8Hz), 7,56-7,61 (4H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 8,12-8,45 (2H, m), 8,47 (1H, s), 8,92-8,93 (1H, m).

IR (KBr cm^{-1}); 459, 487, 546, 561, 592, 615, 629, 650, 698, 719, 743, 766, 810, 900, 937, 1029, 1060, 1116, 1163 (S=O), 1194, 1209, 1250, 1321, 1333, 1393, 1419, 1466, 1526 (C=N), 1582, 1612, 2666, 2779, 2843, 3047, 3126, 3142, 3436 (N-H).

Análisis elemental; calculado: C, 57,31 %; H, 4,49 %; N, 17,82 % Encontrado: C, 57,04 %; H, 4,24 %; N, 17,71 %.

[Ejemplo 2]

Síntesis de N-bencilpiridina-3-sulfonamida



En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 25 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 23,9 ml de piridina, 1,59 g de ácido piridina-3-sulfónico (9,99 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 0,159 g (1,30 mmol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina, se añadieron 2,76 g de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (9,8 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a 30 °C con agitación, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción se le añadieron 1,04 g de bencilamina (0,97 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) a la misma temperatura a lo largo de 30 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida, al residuo se le añadieron 40 ml de acetato de etilo y 33 ml de agua para separar las fases. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con 33 ml de una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada y 33 ml de agua, y posteriormente se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se repitió dos veces un procedimiento en el que al residuo resultante se le añadieron 4,8 ml de diisopropil éter y se concentró a presión reducida, se añadieron adicionalmente 17 ml de diisopropil éter, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se recogió el sólido precipitado mediante filtración, se lavó con 75 ml de diisopropil éter, y se secó a vacío a temperatura ambiente para obtener 1,88 g de un sólido marrón anaranjado. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 1,52 g (pureza del 81,1 %) del compuesto del título deseado en el sólido resultante (rendimiento cuantitativo del 63 %, partiendo de bencilamina).

A continuación, a 1,00 g de la N-bencilpiridina-3-sulfonamida resultante con pureza del 81,1 % (peso neto: 0,81 g, 3,3 mmol) se le añadieron 3,0 ml de una disolución de hidróxido de sodio acuosa 4 N, 3,0 ml de agua y 3,2 g de tolueno, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de que se filtrara la materia insoluble, se separaron las fases, y se lavó la fase acuosa resultante con 1 ml de tolueno. A la fase acuosa se le añadió ácido clorhídrico 5 N hasta que el pH alcanzó un intervalo de 3 a 4, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con agua, y posteriormente se secó a vacío a 50 °C para obtener 0,78 g de un polvo marrón claro. Según un análisis llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvo el compuesto deseado N-bencilpiridina-3-sulfonamida en el polvo resultante a aproximadamente el 99,7 % (rendimiento del 59 %, partiendo de bencilamina).

Las propiedades físicas de la N-bencilpiridina-3-sulfonamida resultante fueron las siguientes.

CI-EM (m/z); 249 [M+1].

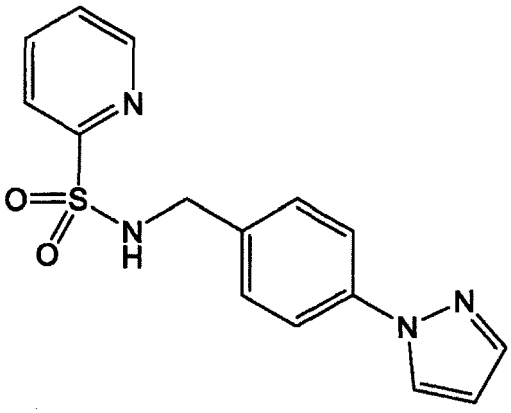
^{1}H-RMN (DMSO, δ (ppm)); 4,07 (2H, s), 7,20-7,29 (5H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 8,10-8,13 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,77 (1H, dd, J=1,6Hz, 4,8Hz), 8,90 (1H, dd, J=0,7Hz, 2,4Hz).

IR (KBr cm^{-1}); 463, 529, 544, 587, 611, 629, 696, 747, 806, 817, 857, 903, 928, 992, 1028, 1036, 1072, 1111, 1123, 1168 (S=O), 1196, 1231, 1320, 1339, 1421, 1456, 1484, 1496, 1584, 1954, 2698, 2785, 2859, 3036, 3063, 3440 (N-H).

Análisis elemental; calculado: C, 58,05 %; H, 4,87 %; N, 11,28 % Encontrado: C, 58,08 %; H, 4,87 %; N, 11,27 %.

[Ejemplo 3]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-2-sulfonamida



En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 50 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 23,9 ml de piridina, 1,59 g de ácido piridina-2-sulfónico (10,0 mmol, Tokyo Chemical Industry), y 159 mg (1,30 mmol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina a temperatura ambiente, se añadieron 2,76 g de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (9,80 mmol, Tokyo Chemical Industry) gota a gota a 30 °C con agitación, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Entonces, se añadieron 2,03 g (9,70 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 gota a gota a la mezcla de reacción a 30 °C, y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron 39,8 ml de acetato de etilo y 33,4 ml de agua para separar las fases. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución de cloruro de amonio acuosa al 20 % y agua y se concentró a presión reducida. Se repitió dos veces un procedimiento en el que al residuo resultante se le añadieron 4,78 ml de diisopropil éter y se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se le añadieron adicionalmente 16,7 ml de diisopropil éter para triturar el material sólido. Se dispersó el material, posteriormente se filtró a presión reducida, se lavó con diisopropil éter, y se secó a vacío para obtener 2,66 g de un sólido marrón claro. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 2,46 g (92,5 %) del compuesto del título en un sólido blanco (rendimiento del 80,7 %, partiendo de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina).

Las propiedades físicas del compuesto del título resultante fueron las siguientes (se muestran datos del compuesto del título sintetizado de manera similar).

CI-EM (m/z); 315 [M+1].

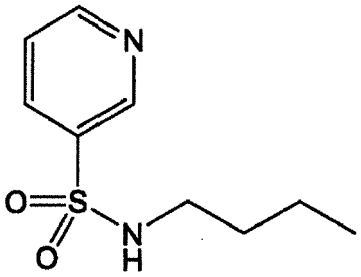
^{1}H-RMN (DMSO, δ (ppm)); 4,20 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J=2,4Hz, 1,8Hz), 7,35 (2H, d, J=8,7Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,72-7,74 (3H, m), 7,90-7,92 (1H, m), 8,02-8,04 (1H, m), 8,44-8,45 (2H, m), 8,71-8,73 (1H, m).

IR (KBr cm^{-1}); 417, 462, 495, 552, 593, 619, 648, 658, 720, 741, 760, 777, 809, 850, 892, 916, 936, 992, 1017, 1031, 1047, 1090, 1122, 1156, 1176 (S=O), 1203, 1232, 1253, 1296, 1316, 1331, 1361, 1398, 1410, 1429, 1443, 1452, 1526 (C=N), 1564, 1578, 1612, 1683, 1734, 1780, 1898, 2934, 3070, 3113, 3133, 3281, 3441 (N-H).

Análisis elemental; calculado: C, 57,31 %; H, 4,49 %; N, 17,82 % Encontrado: C, 57,33 %; H, 4,61 %; N, 17,73 %.

[Ejemplo 4]

Síntesis de N-butilpiridina-3-sulfonamida



En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 50 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 23,9 ml de piridina, 1,59 g de ácido piridina-3-sulfónico (10,0 mmol, Wako Pure Chemical Industries), 159 mg (1,30 mmol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina a temperatura ambiente, se añadieron 2,76 g de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (9,80 mmol, Tokyo Chemical Industry) gota a gota a 30 °C con agitación,

y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Entonces, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 709 mg de n-butilamina (9,70 mmol, Wako Pure Chemical Industries) a 30 °C a lo largo de 30 minutos, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Después se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron 39,8 ml de acetato de etilo y 33,4 ml de agua para separar las fases. Se lavó la fase orgánica resultante con una disolución de cloruro de amonio acuosa al 20 % y agua y se concentró a presión reducida. Se repitió dos veces un procedimiento en el que al residuo resultante se le añadieron 4,78 ml de diisopropil éter y se concentró a presión reducida para obtener 1,63 g de un aceite marrón oscuro. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 1,34 g (82,4 %) del compuesto del título en la disolución concentrada (rendimiento del 64,5 %, partiendo de n-butilamina).

Las propiedades físicas del compuesto del título resultante fueron las siguientes (se muestran datos del compuesto del título sintetizado de manera similar).

CI-EM (m/z); 215 [M+1].

^{1}H-RMN (DMSO, δ (ppm)); 0,79 (3H, dd, J=7,3Hz), 1,18-1,27 (2H, m), 1,31-1,38 (2H, m), 2,79 (2H, ddd, J=5,7Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,82 (1H, dd, J=5,2Hz), 8,15-8,18 (1H, m), 8,82 (1H, dd, J=4,8Hz, 1,6Hz), 8,94 (1H, dd, J=2,4Hz, 0,7Hz).

IR (KBr cm^{-1}); 456, 572, 592, 622, 704, 742, 807, 866, 906, 981, 1026, 1085, 1109, 1122, 1166(S=O), 1196, 1225, 1323, 1381, 1417, 1467, 1575 (C=N), 2874, 2935, 2961, 3095, 3287, 3580.

Análisis elemental; calculado: C, 50,45 %; H, 6,59 %; N, 13,07 % Encontrado: C, 50,16 %; H, 6,58 %; N, 12,95 %.

[Ejemplo 5]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de piridina, 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 31,8 mg (0,260 mmol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina, se añadieron 330 mg de cloruro de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 30 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de acetonitrilo/agua (7/3 (V/V)) para elaborar una disolución homogénea. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 246 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 40,4 %).

[Ejemplo 6]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de piridina, 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 31,8 mg (0,260 mmol) de N,N-dimetil-4-aminopiridina, se añadieron 1,18 g de anhídrido de ácido nonafluorobutanosulfónico con una pureza del 97 % (1,96 mmol, Sigma-Aldrich) gota a gota a 30 °C con agitación, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Entonces, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 30 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Tras la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de acetonitrilo/agua (7/3 (V/V)) para elaborar una disolución homogénea. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 296 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 48,6 %).

[Ejemplo 7]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de piridina y 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadieron 553 mg de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-

1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 30 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, según un análisis cuantitativo de la mezcla de reacción llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 570 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 93,5 %).

[Ejemplo 8]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de piridina, 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 31,8 mg de N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,260 mmol), se añadieron 553 mg de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 60 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 577 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 94,5 %).

[Ejemplo 9]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de cloruro de metileno, 633 mg de piridina (8,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadieron 553 mg de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 30 °C durante 1 hora. Entonces, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1Hpirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 30 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, a la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de acetonitrilo/agua (7/3 (V/V)) para elaborar una disolución homogénea. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 494 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 81,0 %).

[Ejemplo 10]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de acetonitrilo, 316 mg de piridina (4,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadieron 553 mg de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a 10 °C con agitación, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Entonces, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1Hpirazol-1-il)bencilamina sintetizada mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 10 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 2 horas. Entonces, a la mezcla de reacción se le añadieron gota a gota 158 mg de piridina (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) a 10 °C, se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora, se añadieron adicionalmente 158 mg de piridina (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) gota a gota a 10 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y posteriormente a la mezcla de reacción se le añadió una disolución mixta de acetonitrilo/agua (7/3 (V/V)) para elaborar una disolución homogénea. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 470 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 77,1 %).

[Ejemplo 11]

Síntesis de N-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]piridina-3-sulfonamida

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 10 ml y equipado con un agitador y un termómetro, se mezclaron 4,77 ml de acetonitrilo, 633 mg de piridina (8,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y 318 mg de ácido piridina-3-sulfónico (2,00 mmol, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), se añadieron 553 mg de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico con una pureza del 98 % o más (1,96 mmol, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) gota a gota a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a 60 °C durante 1 hora. Posteriormente, se añadieron 407 mg (1,94 mmol) de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina sintetizada

mediante un método similar al descrito en el ejemplo de referencia 2 en porciones a la mezcla de reacción a 60 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Según un análisis cuantitativo llevado a cabo con cromatografía líquida de alta resolución, se contuvieron 598 mg del compuesto deseado (rendimiento de reacción del 98,1 %).

[Ejemplo de referencia 1]

Síntesis de 4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo

En un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 1 l y equipado con un agitador, un termómetro y un tubo de enfriamiento superior, se mezclaron 121 g (1,00 mol) de 4-fluorobenzonitrilo, 81,9 g (1,20 mol) de pirazol, 165 g (1,19 mol) de carbonato de potasio, y 320 ml de dimetilsulfóxido a temperatura ambiente, y se permitió que la mezcla reaccionara entre 115 °C y 120 °C durante 7 horas y posteriormente se dejó a temperatura ambiente durante la noche. Después de que se añadieran 500 ml de agua y 500 ml de tolueno y se agitara la mezcla, se filtró la mezcla, se separó el filtrado en fases, volvió a extraerse la fase acuosa posteriormente con 300 ml de tolueno, y se combinaron las fases orgánicas mixtas resultantes y se concentraron a presión reducida hasta que el volumen interno fue de 223 g. Después de que se añadieran 300 ml de diisopropil éter y se agitara la mezcla durante 30 minutos en un baño de hielo, se filtró la mezcla, y se secó el residuo a 50 °C para obtener 148 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro. (Rendimiento del 87,7 %, partiendo de 4-fluorobenzonitrilo).

Las propiedades físicas del compuesto del título resultante fueron las siguientes (se muestran datos del compuesto del título sintetizado de manera similar).

CI-EM (m/z); 170 [M+1].

^{1}H-RMN (CDCl3, δ (ppm)); 6,53-6,55 (1H, m), 7,74-7,78 (3H, m), 7,84 (1H, dd, J=2,1Hz), 7,86 (1H, dd, J=2,1Hz), 8,00 (1H, d, J=2,6Hz).

IR (KBr cm^{-1}); 446, 546, 573, 607, 652, 714, 750, 771, 814, 836, 884, 913, 936, 962, 1032, 1044, 1053, 1128, 1177, 1186, 1200, 1253, 1316, 1344, 1393, 1407, 1438, 1514, 1529, 1611, 1657, 2228 (CN), 3067, 3138, 3154, 3421.

Análisis elemental; calculado: C, 70,99 %; H, 4,17 %; N, 24,84 % Encontrado: C, 71,17 %; H, 4,28 %; N, 24,88 %.

[Ejemplo de referencia 2]

Síntesis de clorhidrato de 4-(1H-pirazol-1-il)bencilamina

A un vaso de vidrio que tiene un volumen interno de aproximadamente 2 l y equipado con un agitador y un termómetro se le añadieron 70,0 g (0,414 mol) de 4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo y 826 ml de etanol, y el interior del vaso se sometió a reemplazo con argón. Entonces, se añadieron 40,2 ml (0,482 mol) de ácido clorhídrico concentrado y 7 g de carbono-paladio al 5 % (aproximadamente producto acuoso al 50 %, N.E. CHEMCAT Corporation, tipo STD), y el interior del vaso de reacción se sometió a reemplazo con hidrógeno. Se permitió que la mezcla de reacción reaccionara bajo una atmósfera de hidrógeno ligeramente comprimida a de 26 °C a 38 °C durante aproximadamente 7,5 horas, el interior del vaso se sometió a reemplazo con nitrógeno, y se dejó el vaso posteriormente durante aproximadamente 2,5 días a temperatura ambiente. Después de que se añadieran 500 ml de agua, se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró el filtrado hasta que el volumen de fluido fue de 497 g, se añadieron posteriormente 165 ml de etanol, y se concentró la disolución hasta que el volumen de fluido fue de 371 g. De nuevo, se añadieron 165 ml de etanol, se concentró la disolución hasta que el volumen de fluido fue de 198 g, se añadieron posteriormente 180 ml de acetonitrilo, se dejó la disolución a aproximadamente 5 °C durante la noche y posteriormente se filtró, y se lavó la materia insoluble con 90 ml de acetonitrilo. Se secó al aire el residuo resultante durante aproximadamente 1 hora y posteriormente se secó a 50 °C a presión reducida para obtener 61,0 g del compuesto del título como un sólido blanco. (Rendimiento del 70,3 %, partiendo de 4-(1H-pirazol-1-il)benzonitrilo).

Las propiedades físicas del compuesto del título resultante fueron las siguientes (se muestran datos del compuesto del título sintetizado de manera similar).

CI-EM (m/z); 174 [M+1].

^{1}H-RMN (DMSO, δ (ppm)); 4,05 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J=2,4Hz, 1,8Hz), 7,63 (2H, d, J=8,6Hz), 7,76 (1H, d, J=1,6Hz), 7,88-7,91 (2H, m), 8,53-8,55 (4H, m).

IR (KCl cm^{-1}); 448, 461, 538, 613, 635, 654, 725, 750, 766, 795, 835, 882, 915, 939, 971, 1034, 1055, 1079, 1120, 1208, 1219, 1254, 1318, 1338, 1382, 1397, 1414, 1444, 1470, 1485, 1532, 1597, 1615, 1673, 1728, 1919, 2047, 2224, 2359, 2554, 2584, 2696, 2758, 2897, 2971, 3000, 3113, 3134, 3412.

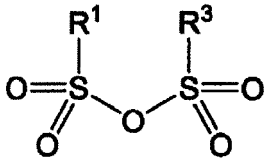
Análisis elemental; calculado: C, 57,28 %; H, 5,77 %; N, 20,04 % Encontrado: C, 57,30 %; H, 5,77 %; N, 20,08 %.

Aplicabilidad industrial

La presente invención se refiere a un anhídrido de ácido sulfónico mixto obtenido a partir de un compuesto de ácido sulfónico heteroaromático y un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo, y a un método para producir un compuesto de sulfonamida heteroaromático haciendo reaccionar el anhídrido de ácido sulfónico mixto obtenido con amina. El método para producir el compuesto de sulfonamida heteroaromático de la presente invención es más seguro que los métodos convencionales, y también proporciona un mayor rendimiento y menos subproductos, de modo que el método es muy útil en la industria. Además, el compuesto de sulfonamida heteroaromático obtenido mediante la presente producción es un compuesto útil como producto intermedio y como principio activo para un fármaco.

REIVINDICACIONES

1. Método para producir un anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1):



(1)

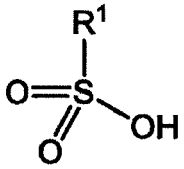
en la que

R^1 es un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente; y

R^3 es un grupo perfluoroalquilo,

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula general (2):



(2)

en la que R^1 es tal como se definió anteriormente,

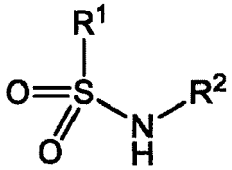
con un agente de sulfonación seleccionado del grupo que consiste en un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo.

2. Método para producir un anhídrido de ácido sulfónico mixto según la reivindicación 1, en el que el agente de sulfonación es un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Método para producir un anhídrido de ácido sulfónico mixto según la reivindicación 1, en el que el agente de sulfonación es anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, anhídrido de ácido pentafluoroetanosulfónico, anhídrido de ácido heptafluoropropanosulfónico, anhídrido de ácido nonafluorobutanosulfónico, cloruro de ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de ácido pentafluoroetanosulfónico, cloruro de ácido heptafluoropropanosulfónico o cloruro de ácido nonafluorobutanosulfónico.

4. Método para producir un anhídrido de ácido sulfónico mixto según la reivindicación 1, en el que R^1 es un grupo piridilo que puede tener un sustituyente.

5. Método para producir un compuesto de sulfonamida de la fórmula general (4):



(4)

en la que

R^1 es tal como se definió anteriormente; y

R^2 es un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo, que puede tener un sustituyente,

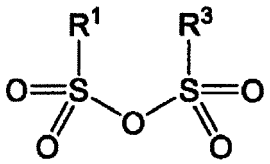
que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de amina de la fórmula general (3):

$H_2N\text{-}R^2$ (3)

en la que

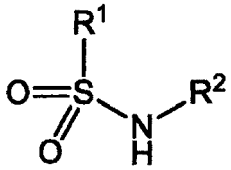
R^2 es tal como se definió anteriormente, con un anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1):



(1)

en la que R^1 y R^3 son tal como se definieron anteriormente.

6. Método para producir un compuesto de sulfonamida de la fórmula general (4):



(4)

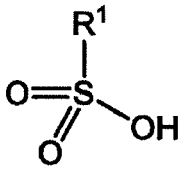
en la que

R^1 es un grupo heteroarilo que puede tener un sustituyente; y

R^2 es un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo cicloalquilo, un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo aralquilo o un grupo heteroarilalquilo, que puede tener un sustituyente,

que comprende las etapas de:

(A) hacer reaccionar un compuesto de ácido sulfónico de la fórmula general (2):



(2)

en la que

R^1 es tal como se definió anteriormente,

con un agente de sulfonación seleccionado del grupo que consiste en un anhídrido de ácido sulfónico de perfluoroalquilo o un haluro de ácido sulfónico de perfluoroalquilo; y

(B) posteriormente llevar a cabo una reacción añadiendo un compuesto de amina de la fórmula general (3):

$H_2N\text{-}R^2$ (3)

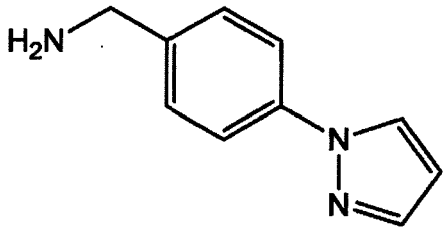
en la que R^2 es tal como se definió anteriormente,

a la disolución de reacción obtenida en la etapa (A).

7. Método para producir un compuesto de sulfonamida según la reivindicación 5 o 6, en el que R^1 es un grupo piridilo que puede tener un sustituyente.

8. Método para producir un compuesto de sulfonamida según la reivindicación 5 o 6, en el que R^2 es un grupo aralquilo que puede tener un sustituyente.

9. Método para producir un compuesto de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que el compuesto de amina de la fórmula general (3) es un compuesto de amina de la siguiente fórmula (5):



(5)

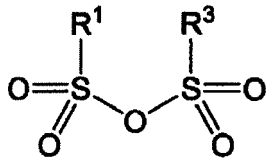
10. Método para producir un compuesto de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, caracterizado porque el método se lleva a cabo a la temperatura de reacción de desde 10 °C hasta 80 °C.

11. Método para producir un compuesto de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en el que se usa un disolvente orgánico a base de nitrilo, un disolvente orgánico a base de halógeno, un disolvente a base de amina aromática, o una mezcla de los mismos como disolvente orgánico.

12. Método para producir un compuesto de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en el que se usa acetonitrilo, cloruro de metileno, piridina o una mezcla de los mismos como disolvente orgánico.

13. Método para producir un compuesto de sulfonamida según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que se usa N,N-dimetil-4-aminopiridina o piridina como base.

14. Anhídrido de ácido sulfónico mixto de la fórmula general (1):



(1)

en la que R^1 y R^3 son tal como se definieron anteriormente.

15. Anhídrido de ácido sulfónico mixto según la reivindicación 14, en el que R^1 es un grupo piridilo que puede tener un sustituyente.