

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 906 727**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2016** **PCT/EP2016/059215**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2016** **WO16173998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2016** **E 16718367 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.12.2021** **EP 3288922**

54 Título: **Hidrogenación catalítica de cianopiridinas sustituidas y procedimiento para la preparación de piridilmetilbenzamidas sustituidas**

30 Prioridad:

30.04.2015 EP 15165831

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

20.04.2022

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**MORADI, WAHED AHMED;
SCHLEGEL, GÜNTER;
SCHNATTERER, ALBERT y
VOLZ, FRANK**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 906 727 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

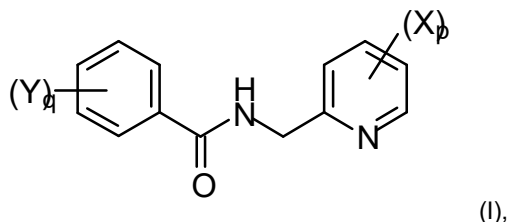
Hidrogenación catalítica de cianopiridinas sustituidas y procedimiento para la preparación de piridilmetilbenzamidias sustituidas

Descripción

- 5 La presente invención se refiere a procedimientos novedosos para la preparación de derivados de piridilmetilbenzamida sustituidos de fórmula (I), en particular 2,6-dicloro-N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]benzamida (Fluopicolide), y para la hidrogenación catalítica de derivados de cianopiridina sustituidos, en particular 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina [=Py -CN] para los derivados correspondientes sustituidos de 2-metilaminopiridina, en particular 2-aminometil-3-cloro-5-trifluorometilpiridina [= Py-metilamina] o sus sales en presencia de catalizadores metálicos tales como, en particular, catalizadores de paladio, modificadores catalíticos y ácidos.

Antecedentes de la invención

Los derivados de piridilmetilbenzamida sustituidos de fórmula (I)



- 15 en la que

p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

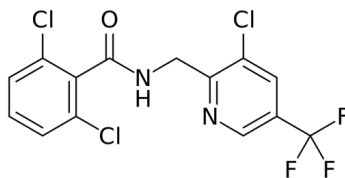
q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

se elige cada sustituyente X, independientemente de los otros, como hidrógeno, halógeno, C₁-C₄ alquilo o C₁-C₄ haloalquilo con la condición de que al menos un X sea halógeno,

- 20 Y es halógeno,

son altamente activos contra hongos fitopatógenos. Los compuestos de la fórmula (I) se describen en el documento EP-B-1056723.

- 25 Derivados de cianopiridina sustituida, en los que la sustitución está presente en el anillo de piridina, tales como, en particular, 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina, son intermedios importantes para la preparación de Fluopicolide (2,6-dicloro-N-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridil]metil]benzamida), un fungicida disponible comercialmente, según la fórmula (Ia) que se muestra a continuación



(Ia).

- 30 En general, la hidrogenación catalítica de los nitrilos es bien conocida en la literatura y puede llevarse a cabo con diferentes catalizadores en condiciones ácidas o básicas (Nishimura en "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis", pp. 254-285, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001). También se sabe que la hidrogenación catalítica de los nitrilos a las aminas primarias deseadas generalmente se acompaña de la formación de cantidades significativas de aminas secundarias y terciarias que contaminan la amina primaria deseada y hacen que el aislamiento sea muy complicado, costoso e ineficiente y, por lo tanto, no sea adecuado para usar a escala industrial.

La producción de Fluopicolide mediante hidrogenación catalítica se describe en el documento WO-A 2002/16322.

El documento WO-A 2002/16322 desvela concretamente la hidrogenación catalítica de 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina [Py-CN] en 2-aminometil-3-cloro-5-trifluorometilpiridina [= Py-metilamina] en presencia de un catalizador

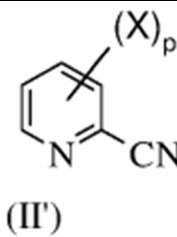
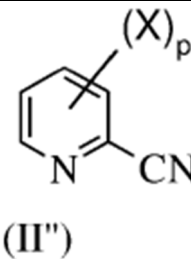
de paladio sobre carbón vegetal en un disolvente prótico que es metanol. El procedimiento descrito en el documento WO-A 2002/16322 tiene la desventaja de que el rendimiento de la reacción de hidrogenación de [Py-CN] a [Py-metilamina] es bajo. Otra dificultad con este procedimiento es la posibilidad de desactivación del catalizador por la gran cantidad de productos secundarios formados que podría ascender hasta un 5 % del producto final. Los productos secundarios incluyen, pero no están limitados a, compuestos desclorados, en particular de 2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanamina. Además, la mezcla de reacción contiene grandes cantidades de ácido clorhídrico y, por lo tanto, es altamente corrosiva. El disolvente metanol reacciona con el ácido clorhídrico formando el gas clorometano, que es tóxico y debe separarse. En consecuencia, el procedimiento descrito es desventajoso desde el punto de vista económico, ambiental y de seguridad.

La baja selectividad para el producto deseado y la formación de diferentes productos secundarios hacen que el aislamiento económico del compuesto de acuerdo con la fórmula (III) no sea aceptable a escala industrial.

Por lo tanto, los procedimientos de la técnica anterior descritos no son adecuados para una producción a gran escala. Por el contrario, el nuevo procedimiento de la presente invención, como se describe en detalle más adelante, proporciona un procedimiento económico con una formación significativamente reducida de productos secundarios indeseados, particularmente con la formación reducida de productos secundarios no deshalogenados, y un rendimiento notablemente mayor de los productos de reacción deseados.

La hidrogenación catalítica quimioselectiva de cianopiridinas sustituidas de acuerdo con la fórmula (II) como se desvela a continuación en la que al menos uno de los sustituyentes X es halógeno es en general problemático. Dichos compuestos son fácilmente deshalogenados durante la hidrogenación catalítica formando así productos secundarios deshalogenados indeseados.

Un respectivo derivado de cianopiridina sustituido de acuerdo con la fórmula (II), en la que al menos un sustituyente X es halógeno, preferentemente cloro, se puede definir mediante la siguiente fórmula (II') a continuación. Tras la deshalogenación durante el procedimiento de hidrogenación catalítica, se pueden formar los compuestos deshalogenados correspondientes de la fórmula (II''), como se define a continuación.

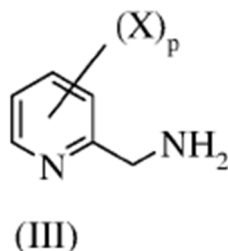
Compuesto sustituido con halógeno (preferentemente compuesto sustituido con cloro)	compuesto deshalogenado correspondiente (preferentemente compuesto desclorado)
 <p>(II')</p>	 <p>(II'')</p>
p = 1, 2, 3 o 4	p = 1, 2, 3 o 4
cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como hidrógeno, halógeno, alquilo C ₁ -C ₄ o haloalquilo C ₁ -C ₄ con la condición de que al menos un sustituyente X sea halógeno, preferentemente cloro	cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como hidrógeno, halógeno, alquilo C ₁ -C ₄ o haloalquilo C ₁ -C ₄ con la condición de que el al menos un sustituyente halógeno, preferentemente cloro, del compuesto correspondiente (II') sea reemplazado por hidrógeno

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento novedoso, más seguro, más económico y medioambientalmente adecuado para la escala industrial para preparar derivados de 2-metilaminopiridina sustituidos de la fórmula (III) a partir de derivados de cianopiridilo sustituidos de la fórmula (II), como se define debajo. El procedimiento descrito en este documento conduce en particular a productos secundarios menos deshalogenados. El documento EP 0409716 A2 describe la preparación de derivados aminohalogenaromáticos a partir de los correspondientes derivados nitrohalogenaromáticos mediante hidrogenación con níquel Raney. La producción de Fluopicolide (fórmula (Ia)) a partir de compuestos de la fórmula (III) se conoce en la técnica, por ejemplo, de los documentos WO 99/42447 y WO-A 2002/16322. Estos documentos describen la formación de derivados de piridilmetilbenzamida sustituidos por acilación de derivados de 2-metilaminopiridina con derivados de benzóilo sustituidos. Sin embargo, el procedimiento descrito en los documentos WO 99/42447 y WO-A 2002/16322 para obtener derivados de piridilmetilbenzamida sustituidos de la fórmula (I), por ejemplo Fluopicolide de la fórmula (Ia), presenta varias desventajas tales como bajo rendimiento de la etapa de hidrogenación, formación de productos secundarios deshalogenados, aislamiento de derivados de 2-metilaminopiridina de la fórmula (III) y problemas de estabilidad con el material aislado. Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención es proporcionar un

procedimiento novedoso, más seguro, más económico y ambientalmente adecuado para la escala industrial para preparar derivados de piridilmetilbenzamida sustituidos de la fórmula (I) a partir de derivados de 2-metil-amino-piridina sustituidos de la fórmula (III).

Invencción

- 5 El objeto se logró de acuerdo con la presente invención mediante un procedimiento (A1) para preparar derivados de 2-metilaminopiridina sustituidos de la fórmula (III) y sales correspondientes de los mismos,



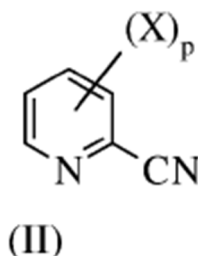
en la que p es un número entero igual a 1 o 2;

- 10 cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo; y

el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o en la posición 5,

caracterizado porque

en la etapa (A) un derivado de cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



- 15 en la que p es un número entero igual a 1 o 2;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo; y

el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o en la posición 5,

- 20 se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona del grupo de bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB) y un ácido, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II).

- 25 La producción de Fluopicolide (fórmula Ia) a partir de compuestos de la fórmula (III) es conocida por una persona experta en la materia, por ejemplo del documento WO-A 2002/16322.

El procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A1a) después de la etapa (A1), en el que se añade una base adecuada a la mezcla de reacción que comprende el derivado de 2-Metilaminopiridina de la fórmula (III) después de filtrar el catalizador para ajustar el valor de pH.

- 30 El procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A2) después de la etapa (A1) o (A1a), en el que el disolvente de la solución de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III) se elimina;

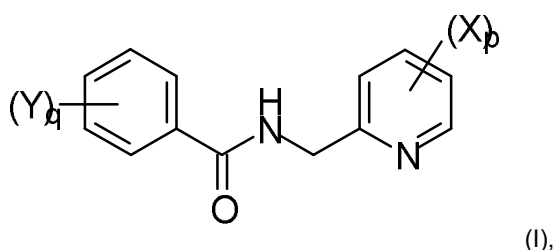
El procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A3) después de las etapas (A1) y (A2),

en el que una base y opcionalmente antes, al mismo tiempo o después se agrega un disolvente orgánico al residuo restante de la etapa (A2);

El procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A4) después de las etapas (A1), (A2) y (A3), en el que la fase orgánica (no soluble en agua) se separa de la fase acuosa y en la que opcionalmente se añade un ácido a la fase orgánica.

El procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A5) después de las etapas (A1), (A2), (A3) y (A4) en el que el producto precipitado de acuerdo con la fórmula (III) se aísla de la suspensión de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III).

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento (B) para la preparación de piridilmetilbenzamidaz sustituidas de la fórmula (I)



en la que

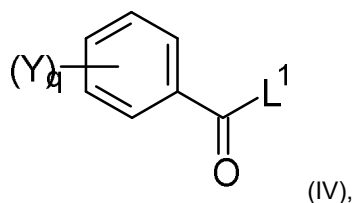
p es un número entero igual a 1 o 2,

q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

cada sustituyente X se elige, independientemente de los demás, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo; y el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o 5,

Y es halógeno,

caracterizado porque en una etapa (B2) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (III) o sus sales correspondientes en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (IV)



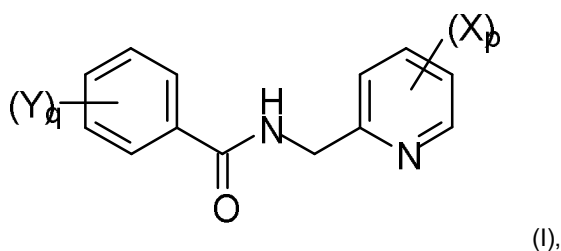
en la que

q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

Y es halógeno y

L¹ es un grupo saliente.

Un objeto adicional de la presente invención es un procedimiento (B) para la preparación de piridilmetilbenzamidaz sustituidas de la fórmula (I)



en la que

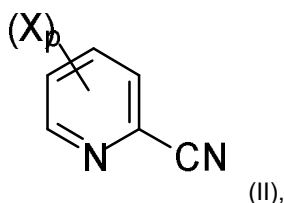
p es un número entero igual a 1 o 2,

q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

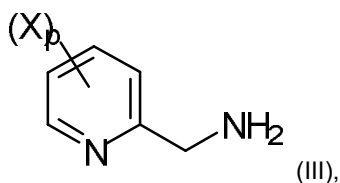
- 5 cada sustituyente X se elige, independientemente de los demás, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo; y
el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o 5,

Y es halógeno,

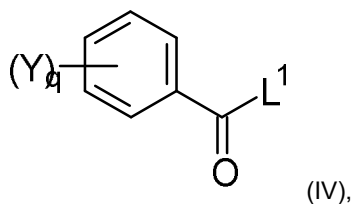
caracterizado porque en una etapa (B1) como se ha descrito anteriormente, un derivado de cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



- 10 en la que p y X se definen como se indicó anteriormente,
se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona del grupo de bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB) y un ácido,
15 en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II), para dar un compuesto de la fórmula (III) o sales correspondientes de los mismos



- 20 en la que p y X se definen como se indicó anteriormente,
que se hace reaccionar en una etapa (B2) en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (IV)



en la que

q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

- 25 Y es halógeno y

L¹ es un grupo saliente.

El procedimiento (B) puede comprender una etapa adicional (B1a) después de la etapa (B1), en el que se añade una base adecuada a la mezcla de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de la fórmula (III) después de filtrar el catalizador para ajustar el valor de pH.

- 30 El procedimiento (B) puede comprender una etapa adicional (B3) después de la etapa (B2), en el que se agrega un ácido adecuado a la mezcla de reacción que comprende el derivado de piridilmetilbenzamida de la fórmula (I) para ajustar el pH.

El procedimiento (B) puede comprender una etapa adicional (B4) después de la etapa (B3), en el que las mezclas de reacción que comprenden el derivado de piridilmetilbenzamida de la fórmula (I) se filtran y el residuo se lava con un disolvente adecuado.

A menos que se indique lo contrario, las siguientes definiciones se aplican a los sustituyentes y residuos usados a lo largo de esta especificación y reivindicaciones:

En cada caso, X es muy particular de forma preferible independientemente de los demás, como cloro o trifluorometilo.

Con respecto a las posiciones en las cuales el resto 2-piridilo más preferentemente, está sustituido con X, el resto 2-piridilo está preferentemente sustituido con X en posición 3 y en la en posición 5.

De forma muy particular preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (II) es 3-cloro-2-ciano-5-trifluorometilpiridina [= Py-CN].

En cada caso, Y es de forma preferible independientemente de los demás, como flúor, cloro, bromo.

En cada caso, Y es muy de forma preferible independientemente de los otros, como flúor, cloro.

En cada caso, Y es de forma muy particular preferentemente como cloro.

Con respecto a las posiciones en las cuales el resto benzoilo está sustituida con Y, el resto benzoilo está sustituida preferentemente con Y en 2 y/o en posición 6. De forma particular preferentemente, el resto estructural benzoilo está sustituida con X en las posiciones 2 y 6.

De forma muy particular preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) es cloruro de 2,6-diclorobenzoilo.

En cada caso, p es de forma muy particular preferentemente un número entero igual a 2.

En cada caso, q es preferentemente un número entero igual a 1, 2 o 3.

En cada caso, q es muy preferentemente un número entero igual a 1 o 2.

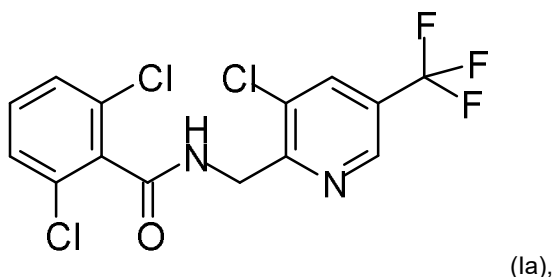
En cada caso, q es de forma muy particular preferentemente un número entero igual a 2.

En cada caso, el grupo saliente L¹ es halógeno, como cloro, bromo, yodo.

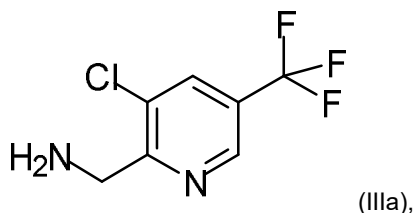
En cada caso, el grupo saliente L¹ es preferentemente cloro.

De forma muy particular preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es Fluopicolide como se define en la fórmula (Ia).

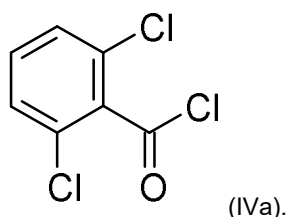
De forma particular, preferentemente, un objeto de la presente invención es un procedimiento (B) para la preparación de una piridilmetilbenzamida sustituida de la fórmula (Ia)



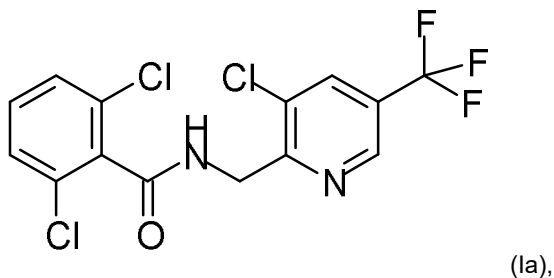
30 caracterizado porque en una etapa (B2) un compuesto de la fórmula (IIIa)



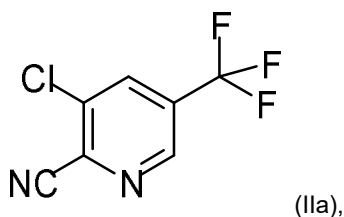
o sus sales correspondientes se hacen reaccionar en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (IVa)



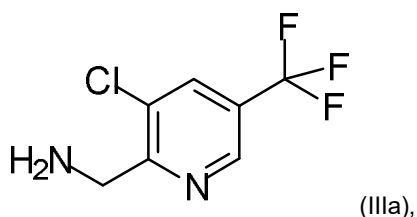
De forma particular, preferentemente, un objeto de la presente invención es un procedimiento (B) para la preparación de piridilmetilbenzamidias sustituidas de la fórmula (Ia)



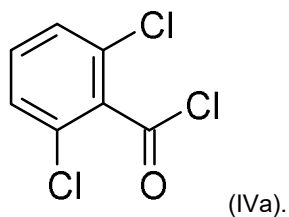
- 5 caracterizado porque en una etapa (B1) un derivado de cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (IIa)



- 10 se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona del grupo de bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB) y un ácido, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (IIa), para dar un compuesto de la fórmula (IIIa) o sales correspondientes de los mismos



- 15 que se hace reaccionar en una etapa (B2) en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (IVa)



Las sales correspondientes de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son preferentemente hidrógenosulfatos, sulfatos, mezclas de hidrógenosulfato-sulfato, hidroclouros, fosfatos, formiatos o acetatos. De forma particular preferentemente hidrógenosulfatos, sulfatos o mezclas de los mismos.

- 20 A lo largo de la invención, el término equivalente se refiere a equivalentes molares.

Alquilo representa un radical hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, 1-metilpropilo (iso-butilo), 2-metilpropilo (sec-butilo), 1,1-dimetiletilo (*terc*-butilo). Se da preferencia a alquilo C₁-C₂ que representa un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal que tiene 1 o 2 átomos de carbono, tal como metilo o etilo.

- 5 Haloalquilo representa en general un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que 1 hasta todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, 3-cloro-1-metilbutilo, 2-cloro-1-metilbutilo, 1-clorobutilo, 3,3-dicloro-1-metilbutilo, 3-cloro-1-metilbutilo, 1-metil-3-trifluorometilbutilo, 3-metil-1-trifluorometilbutilo. Se da preferencia a difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo y triclorometilo.

- 15 Las bases adecuadas para la etapa (A1a) son bases inorgánicas tales como Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂ o bases orgánicas tales como trietilamina, N, N-diisopropiletilamina. Particularmente preferidos para la etapa (A1a) son Na₂CO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH y Ca(OH)₂. Más preferidos son NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren principalmente NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (A1a) se agrega una base como se define aquí hasta que se logre el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH 4 a 14, de forma particular preferentemente pH 6 a 9.

- 20 Las bases útiles que pueden usarse en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, tales como en particular en la etapa (A3) son bases inorgánicas u orgánicas tales como Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, trietilamina, N, N-diisopropiletilamina.

- Las siguientes bases son particularmente preferidas para la etapa (A3): Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Más preferidos son NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren principalmente NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (A3) se agrega una base como se define aquí hasta que se logre el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH 4 a 14, preferentemente pH 6 a 13.

- 25 El catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio. En una realización, el catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado del grupo de catalizadores de paladio, platino y rutenio.

- 30 En una realización, el catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado del grupo de catalizadores de paladio, platino y rodio. El paladio (Pd), el platino (Pt) o una combinación de los mismos como catalizadores son catalizadores metálicos catalíticamente activos preferidos. El paladio (Pd), el platino (Pt) o una combinación de los mismos o los catalizadores de rodio son catalizadores metálicos catalíticamente activos preferidos. Particularmente preferidos son los catalizadores de paladio. Incluso más preferidos son los catalizadores de paladio del grupo que consiste en paladio elemental y compuestos de paladio que son reducibles por hidrógeno o cualquier otro agente reductor (por ejemplo, formiato de sodio, hidrazina) a paladio elemental en las condiciones de hidrogenación tal como se aplica en el procedimiento de la presente invención, y mezclas de los mismos.

- 35 Los catalizadores metálicos pueden estar presentes en cualquier forma química, por ejemplo en forma de óxido elemental, coloidal, sal o hidróxido, junto con agentes complejantes como quelatos. Los catalizadores metálicos pueden estar presentes en forma soportada, es decir, aplicados a cualquier soporte, preferentemente un soporte orgánico o inorgánico. Ejemplos de soportes adecuados son carbono (carbón vegetal o carbón activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, dióxido de titanio, carbonato de calcio, sulfato de bario y zeolita. Los soportes preferidos son carbono tal como carbón y carbón activado.

- 40 La carga de metal en tal soporte está entre 0,01 % y 100 %, más preferentemente en el intervalo de 0,5 % a 50 % e incluso más preferentemente en el intervalo de 0,5 % a 25 %, y más preferentemente en el intervalo de 1 % a 20 % y entre 5 % y 20 %. Otros intervalos preferidos incluyen además una carga de metal en dicho soporte entre 0,5 % y 10 %, entre 0,5 % y 20 %, entre 1 % y 10 %, entre 1 % y 5 %, entre 1 % y 3 %, entre 3 % y 10 %, entre 3 % y 20 %, y entre 5 % y 10 %.

- 45 Catalizadores preferidos en forma soportada se seleccionan de catalizadores de paladio y platino, siendo particularmente preferidos los catalizadores de paladio en forma soportada.

- 50 A partir de allí, los catalizadores preferidos, que están presentes en forma soportada, son Pd/C, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, hidróxido de paladio mixto/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido de paladio-hidróxido mezclado/Al₂O₃, Óxido de paladio/SiO₂, óxido de paladio-hidróxido/SiO₂, Pd/CaCO₃, difenilsulfuro de Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd/SiO₂, Pd/BaSO₄, acetato de Pd (II)-polimetilhidrosiloxano, Pd(Fe)/C, Pd/C, 5 % de azufre, Pt/C, Pt/C-5 % de azufre, Pt/Al₂O₃.

- Otros catalizadores adecuados son catalizadores de Pd/V tales como catalizadores de Pd al 5 %/0,5 % V, Pd/Pt tales como 4 % de Pd/1 % de Pt.

- 55 Catalizadores particularmente preferidos, que están presentes en forma soportada, son Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, hidróxido de óxido de paladio mezclado/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido de paladio mezclado-

hidróxido/ Al_2O_3 , óxido de paladio/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado/ SiO_2 , Pd/SiO_2 .

- 5 Catalizadores muy particularmente preferidos son Pd/C , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd (OH)}_2/\text{C}$, óxido de paladio/ C , óxido de paladio-hidróxido mezclado/ C , óxido de paladio/ Al_2O_3 , óxido de paladio-hidróxido mezclado/ Al_2O_3 , óxido de paladio/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado/ SiO_2 , Pd/SiO_2 que tiene una carga de metal en el intervalo de 0,5 % a 25 %, preferentemente en el intervalo de 0,5 % a 25 %, más preferentemente en el intervalo de 1 % hasta 20 %, aún más preferentemente en el intervalo de 3 a 20 %, más preferentemente en el intervalo de 5 a 20 %.

Catalizadores muy particularmente preferidos son

- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de Pd/C ,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$,
- 10 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de óxido de paladio/ C ,
- 15 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de hidróxido de óxido de paladio mezclado/ C ,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de óxido de paladio/ Al_2O_3 ,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de hidróxido de óxido de paladio/ Al_2O_3 mezclado,
- 20 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de óxido de paladio/ SiO_2 ,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de hidróxido de óxido de paladio/ SiO_2 mezclado,
- 1 % a 25 %, preferentemente 2 % a 20 %, preferentemente 3 % a 20 %, preferentemente 5 % a 20 % de Pd/SiO_2 .
- 25 Catalizadores muy particularmente preferidos son 1 % Pd/C , 1 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 1 % $\text{Pd (OH)}_2/\text{C}$, 1 % óxido de paladio/ C , 1 % de óxido de paladio mixto-hidróxido/ C , 1 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , 1 % de óxido de paladio-hidróxido/ Al_2O_3 mezclado, 1 % de óxido de paladio/ SiO_2 , 1 % de óxido de paladio-hidróxido/ SiO_2 mezclados, 1 % de Pd/SiO_2 .
- Catalizadores muy particularmente preferidos son 2 % Pd/C , 2 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 2 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 2 % óxido de paladio/ C , 2 % de óxido de paladio-hidróxido/ C , 2 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , 2 % de hidróxido de óxido de paladio/ Al_2O_3 , 2 % de óxido de paladio/ SiO_2 , 2 % de óxido de paladio-hidróxido/ SiO_2 mezclados, 2 % de Pd/SiO_2 .
- 30 Catalizadores muy particularmente preferidos son 3 % Pd/C , 3 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 3 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 3 % óxido de paladio/ C , 3 % mezcla óxido de paladio-hidróxido/ C , 3 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 3 %/ Al_2O_3 , óxido de paladio al 3 %/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado al 3 %/ SiO_2 , 3 % de Pd/SiO_2 .
- Catalizadores muy particularmente preferidos son 4 % Pd/C , 4 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 4 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 4 % óxido de paladio/ C , 4 % mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ C , 4 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 4 %/ Al_2O_3 , óxido de paladio al 4 %/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado al 4 %/ SiO_2 , 4 % de Pd/SiO_2 .
- 35 Catalizadores muy particularmente preferidos son 5 % Pd/C , 5 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 5 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 5 % óxido de paladio/ C , 5 % mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ C , 5 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 5 %/ Al_2O_3 , óxido de paladio al 5 %/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado al 5 %/ SiO_2 , 5 % de Pd/SiO_2 .
- Catalizadores muy particularmente preferidos son 7 % Pd/C , 7 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 7 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 7 % óxido de paladio/ C , 7 % mezcla óxido de paladio-hidróxido/ C , 7 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 7 %/ Al_2O_3 , óxido de paladio al 7 %/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado al 7 %/ SiO_2 , 7 % de Pd/SiO_2 .
- 40 Catalizadores muy particularmente preferidos son 10 % Pd/C , 10 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 10 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 10 % óxido de paladio/ C , 10 % mezclado óxido de paladio-hidróxido/ C , 10 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 10 %/ Al_2O_3 , óxido de paladio al 10 %/ SiO_2 , hidróxido de óxido de paladio mezclado al 10 %/ SiO_2 , 10 % de Pd/SiO_2 .
- 45 Catalizadores muy particularmente preferidos son 15 % Pd/C , 15 % $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, 15 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$, 15 % óxido de paladio/ C , 15 % mezclado óxido de paladio-hidróxido/ C , 15 % óxido de paladio/ Al_2O_3 , 15 % de hidróxido de óxido de paladio/ Al_2O_3 mezclado, 15 % de óxido de paladio/ SiO_2 , 15 % de óxido de paladio-hidróxido/ SiO_2 , 15 % de Pd/SiO_2 .

Catalizadores muy particularmente preferidos son 20 % Pd/C, 20 % Pd/Al₂O₃, 20 % Pd(OH)₂/C, 20 % óxido de paladio/C, 20 % de óxido de paladio-hidróxido/C, 20 % óxido de paladio/Al₂O₃, Hidróxido de óxido de paladio mezclado al 20 %/Al₂O₃, óxido de paladio al 20 %/SiO₂, hidróxido de óxido de paladio mezclado al 20 %/SiO₂, 20 % de Pd/SiO₂.

- 5 Catalizadores muy particularmente preferidos son 25 % Pd/C, 25 % Pd/Al₂O₃, 25 % Pd(OH)₂/C, 25 % óxido de paladio/C, 25 % mezclado óxido de paladio-hidróxido/C, 25 % óxido de paladio/Al₂O₃, 25 % de óxido de paladio-hidróxido/Al₂O₃ mezclado, 25 % de óxido de paladio/SiO₂, 25 % de óxido de paladio-hidróxido/SiO₂ mezclados, 25 % de Pd/SiO₂.

Los catalizadores están disponibles en fuentes comerciales como las compañías BASF, Acros, Evonik.

- 10 Los catalizadores se pueden usar en cualquier forma, por ejemplo, seca o húmeda (humedecidos con agua). Preferentemente, los catalizadores se usan varias veces. Más preferentemente, los catalizadores se usan más de dos veces. Más preferentemente, los catalizadores se usan entre dos veces y más. Los catalizadores pueden usarse en una reacción de hidrogenación de lecho fijo, semicontinuo o de lecho fijo, así como en un procedimiento de reacción de hidrogenación continuo. Más preferentemente, los catalizadores pueden usarse en una reacción de hidrogenación discontinuo o de lecho fijo.

- 15 En el procedimiento de acuerdo con la invención, el catalizador se usa en una cantidad de aproximadamente 0,01 % en moles a aproximadamente 50 % en moles de catalizador con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II). El catalizador se usa preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 % en moles, más preferentemente, el catalizador se usa en una cantidad de aproximadamente 0,5 % en moles a aproximadamente 3 % en moles.

- 20 Modificadores de catalizador son aquellos compuestos que son capaces de modificar la actividad del catalizador de tal manera que la deshalogenación, en particular la descloración, de un derivado de cianopiridilo sustituido con halógeno, particularmente sustituido con cloro según la fórmula (II) y (II'), como se definió anteriormente, formando el compuesto deshalogenado, particularmente el compuesto desclorado correspondiente de la fórmula (II'), como se define anteriormente, se reduce en comparación con la reacción sin el modificador del catalizador. Aunque no está limitado por la teoría, en el procedimiento de la presente invención el modificador influye, en particular, atenúa, la actividad del catalizador metálico, en particular de los catalizadores de paladio y así reduce la formación de los subproductos deshalogenados indeseados, particularmente los desclorados. Por un lado, esto reduce la toxicidad y, por otro lado, mejora el rendimiento de los productos de reacción deseados.

- 30 Al usar el modificador de catalizador en el procedimiento de la presente invención, se consigue una reducción de los productos secundarios deshalogenados, particularmente desclorados, preferentemente a igual o menor que 25 %, más preferentemente igual o menor que 20 %, incluso más preferentemente igual o menos del 15 %, en particular más preferentemente igual o menor que 10 %, incluso más particularmente igual o menor que 5 %, más preferentemente igual o menor que 3 %, lo más particular preferentemente igual o menor que 1 % se puede lograr. En particular, es posible reducir la cantidad de productos secundarios deshalogenados, particularmente desclorados, en un factor de al menos 6, preferentemente de al menos 10, más preferentemente de al menos 30 en comparación con la reacción respectiva sin usar el modificador.

- 40 Los modificadores de catalizador adecuados que son sales de tetraalquilamonio se seleccionan del grupo que consiste en yoduro de tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio. Los modificadores de catalizador adecuados preferidos que son sales de tetraalquilamonio se seleccionan del grupo que consiste en bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB).

- 45 En una realización, la cantidad preferida del modificador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) utilizada en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 0,001 equivalentes a 2 equivalentes e incluso más preferentemente en el intervalo de 0,01 equivalentes a 0,2 equivalentes y más preferentemente en el intervalo de 0,1 equivalentes a 0,2 equivalentes.

- 50 Aunque sin estar ligado a la teoría, en el procedimiento de la presente invención, el ácido se usa para enmascarar y así proteger el catalizador, en particular los catalizadores de paladio. Durante la reacción de hidrogenación, se forman compuestos de amina libres que actúan como un veneno de catalizador y casi inmediatamente desactivan e inactivan el catalizador, reduciendo así significativamente el rendimiento de los productos de reacción deseados. Usando un ácido en el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, son posibles mayores velocidades de reciclado de los catalizadores, lo que mejora aún más el rendimiento y la gestión del procedimiento económico.

- 55 Además, se descubrió sorprendentemente que los catalizadores reciclados se pueden enmascarar y, de este modo, proteger mediante cantidades modificadoras sustancialmente inferiores preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a hasta 0,05 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) utilizada en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 0,0001 equivalentes a 0,03 equivalentes e incluso más preferentemente en el intervalo de 0,001 equivalentes a 0,02

equivalentes. Por lo tanto, un procedimiento preferido de acuerdo con la invención es un procedimiento en el que el procedimiento de hidrogenación se repite en las mismas condiciones que antes, con la excepción de que el catalizador se recicla y la cantidad del modificador está en los últimos intervalos mencionados.

- 5 Ácidos adecuados para usar en la reacción de hidrogenación de acuerdo con la invención son compuestos donadores de protones. Los preferidos son ácidos orgánicos tales como ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido trifluoroacético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico o ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4).

Ácidos preferidos para la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido metanosulfónico y H_2SO_4 .

- 10 Ácidos más preferidos para la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) se seleccionan del grupo que consiste en ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$) y H_2SO_4 .

El ácido principalmente preferido para la reacción de hidrogenación es H_2SO_4 .

- 15 Se prefiere usar los ácidos orgánicos o inorgánicos como un aditivo en la reacción de hidrogenación según la invención en una cantidad de ácidos en el intervalo de aproximadamente 0,1 equivalentes a aproximadamente 100 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) usado en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes y más preferentemente en el intervalo de 0,5 equivalentes a 2 equivalentes.

- 20 En las etapas adicionales que siguen a la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) también se pueden agregar ácidos opcionalmente. En particular, en la etapa (A3) opcionalmente se puede agregar un ácido a la fase orgánica. En este caso, los ácidos como se definen anteriormente pueden usarse, solos o en mezclas de los mismos. Preferentemente, en la etapa (A3) se usa HCl o H_2SO_4 , en forma acuosa y/o gaseosa. En este caso, se prefiere añadir el ácido en una cantidad en el intervalo de 0,1 equivalentes a aproximadamente 100 equivalentes, más preferentemente en el intervalo de 0,2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes, lo más preferentemente en el intervalo de 0,5 equivalentes a aproximadamente 5 equivalentes.

- 25 La reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo en cualquier condición de reacción adecuada. En general, la reacción de hidrogenación se llevará a cabo en condiciones de lecho discontinuo, semi/discontinuo o fijo, así como en un procedimiento de reacción de hidrogenación continua.

En una realización, la reacción de hidrogenación se llevará a cabo bajo condiciones de lecho fijo o discontinuo.

- 30 En este caso, la reacción de hidrogenación se realiza en reactores en suspensión discontinuos, semicontinuos o por lotes. La hidrogenación semicontinua implica la alimentación del nitrilo (con o sin ácido y con o sin modificador) a una suspensión de catalizador en un solvente (o sin). En este modo, la relación de nitrilo al catalizador es menor en comparación con el procedimiento por lotes. A diferencia del procedimiento por lotes o semicontinuo en el modo continuo, el producto se elimina a la misma velocidad que el nitrilo que se agrega.

- 35 De acuerdo con la presente invención, se pueden usar las siguientes combinaciones de catalizador, modificador y ácido:

Tabla 1:

Ref.	Catalizador	Ref.	Modificador	Ref.	Ácido
c1	Pd	m1	Tiofeno	a1	Ácido sulfúrico
c2	Pd/C	m2	Tetrahidrotiofeno	a2	Ácido fosfórico
c3	$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$	m3	2-Mercaptofenol	a3	Ácido metanosulfónico
c4	$\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$	m4	Cisteína		
c5	Óxido de paladio/C	m5	3,6-Ditia-1,8-octadiol		
c6	mezcla de óxido-hidróxido de paladio/C	m6	2,2'-Tiobissetanol		
c7	Óxido de paladio/ Al_2O_3	m7	Sulfuro de difenilo		
c8	mezcla de óxido-hidróxido de paladio/ Al_2O_3	m8	Tiofenol		
c9	Paladio/ SiO_2	m9	Tioanisol		

(continuación)

Ref.	Catalizador	Ref.	Modificador	Ref.	Ácido
c10	Óxido de paladio/SiO ₂	m10	Sulfolano		
c11	mezcla de óxido-hidróxido de paladio/SiO ₂	m11	Tiourea		
c12	Pd/CaCO ₃	m12	Na ₂ S ₂ O ₃ -xH ₂ O		
c13	Pd/C-sulfuro de difenilo	m13	Na ₂ S		
c14	Pd/BaSO ₄	m14	Quinolina		
c15	Pd(II) acetato-polimetilhidrosiloxano	m15	PPh ₃		
c16	Pd (Fe)/C	m16	Mo(CO) ₆		
c17	Azufre Pd/C 5 %	m17	Óxido de V(V)		
c18	5 % Pd/0,5 % V	m18	Óxido de V(IV)		
c19	Pd/Pt	m19	Sulfuro de V(III)		
		m20	NH ₄ VO ₃		
		m21	ZnBr ₂		
		m22	ZnCl ₂		
		m23	MgBr ₂		
		m24	MgO		
		m25	FeCl ₂		
		m26	FeCl ₃		
		m27	Fe(OAc) ₂		
		m28	yoduro de tetra-n-metilamonio		
		m29	yoduro de tetra-n-etilamonio		
		m30	yoduro de tetra-n-butilamonio		
		m31	bromuro de tetra-n-metilamonio (TMAB)		
		m32	bromuro de tetra-n-etilamonio		
		m33	bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB)		
		m34	cloruro de tetra-n-metilamonio		
		m35	cloruro de tetra-n-etilamonio		
		m36	cloruro de tetra-n-butilamonio		

(continuación)

Ref.	Catalizador	Ref.	Modificador	Ref.	Ácido
		m37	NaCl		
		m38	NaBr		
		m39	NaI		
		m40	KCl		
		m41	KBr		
		m42	KI		
		m43	LiBr		
		m44	MgBr ₂		
		m45	AlCl ₃		
		m46	CeCl ₃		
		m47	CuCl		
		m48	CuBr		
		m49	CuI		
		m50	CuBr ₂		
		m51	BaSO ₄		

5 c1+m31+a1, c1+m33+a1, c1+m31+a2, c1+m33+a2, c1+m31+a3, c1+m33+a3, c2+m31+a1, c2+m33+a1, c2+m31+a2, c2+m33+a2, c2+m31+a3, c2+m33+a3, c3+m31+a1, c3+m33+a1, c3+m31+a2, c3+m33+a2, c3+m31+a3, c3+m33+a3, c4+m31+a1, c4+m33+a1, c4+m31+a2, c4+m33+a2, c4+m31+a3, c4+m33+a3, c5+m31+a1, c5+m33+a1, c5+m31+a2, c5+m33+a2, c5+m31+a3, c5+m33+a3, c6+m31+a1, c6+m33+a1, c6+m31+a2, c6+m33+a2, c6+m38+a3, c6+m40+a3, c7+m31+a1, c7+m33+a1, c7+m31+a2, c7+m33+a2, c7+m31+a3, c7+m33+a3, c8+m31+a1, c8+m33+a1, c8+m31+a3, c8+m33+a3, c9+m31+a1, c9+m33+a1, c9+m31+a2, c9+m33+a2, c9+m31+a3, c9+m33+a3, c10+m31+a1, c10+m33+a1, c10+m31+a2, c10+m33+a2, c11+m31+a1, c11+m33+a1, c11+m31+a2, c11+m33+a2, c11+m31+a3, c11+m33+a3, c12+m31+a1, c12+m33+a1, c12+m31+a2, c12+m33+a2, c12+m31+a3, c12+m33+a3, c13+m31+a1, c13+m33+a1, c13+m31+a2, c13+m33+a2, c13+m31+a3, c13+m33+a3, c14+m31+a1, c14+m33+a1, c14+m31+a2, c14+m33+a2, c14+m31+a3, c14+m33+a3, c15+m31+a1, c15+m33+a1, c15+m31+a2, c15+m33+a2, c15+m31+a3, c15+m33+a3, c16+m31+a1, c16+m33+a1, c16+m31+a2, c16+m33+a2, c16+m31+a3, c16+m33+a3, c17+m31+a1, c17+m33+a1, c17+m31+a2, c17+m33+a2, c17+m31+a3, c17+m33+a3, c18+m31+a1, c18+m33+a1, c18+m31+a2, c18+m33+a2, c18+m31+a3, c18+m33+a3, c19+m31+a1, c19+m33+a1, c19+m31+a2, c19+m33+a2, c19+m31+a3, c19+m33+a3

15 Presión

20 La hidrogenación catalítica de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a presión elevada (es decir, hasta aproximadamente 600 bar), preferentemente en un autoclave en una atmósfera de gas hidrógeno, preferentemente en un procedimiento de hidrogenación semicontinuo. El aumento de presión (adicional) puede ser provocado por el suministro de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. La hidrogenación según la invención se efectúa preferentemente a una presión de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 300 bar, más preferentemente a una presión de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 bar. Los intervalos preferidos de presión de hidrógeno también son de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 150 bar.

En una realización, la hidrogenación catalítica de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a presión elevada (es decir, hasta aproximadamente 200 bar).

25 La presión de hidrógeno según la invención también puede variar durante el procedimiento.

Si es necesario, se pueden aplicar medidas adecuadas para disipar el calor de la reacción exotérmica.

Tolueno, xilenos, etilbenceno u otros disolventes como agua o N,N-dimetilacetimida, N,N-dimetilformamida, 2-pirrolidona y N-metilpirrolidona. Se prefieren agua y alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, n-

butanol, isobutanol. Particularmente preferidos son el agua y el metanol.

Las bases adecuadas para la etapa (B2) son bases inorgánicas tales como Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_2CO_3 , KHCO_3 , NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Se prefieren NaOH , KOH , $\text{Ca}(\text{OH})_2$. Los más preferidos son NaOH y KOH .

- 5 La etapa (B2) del procedimiento se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente + 150 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente + 10 °C a aproximadamente + 100 °C, lo más preferentemente en el intervalo de aproximadamente + 20 °C a + 50 °C.

- 10 Los ácidos adecuados para la etapa (B3) son ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico (HCl), ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4) o ácidos orgánicos tales como ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido trifluoroacético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico. Preferentemente, en la etapa (B3) se agrega un ácido como se define aquí a la mezcla de reacción para ajustar el pH a un valor de 1 a 6, muy preferentemente a un valor de 2 a 4.

- 15 Los disolventes adecuados para la etapa (B4) son éteres tales como etil propil éter, metil *terc*-butil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexil metil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetilglicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil-éter, diisobutil-éter, diisoamil-éter, etilenglicoldimetil-éter, isopropil-etil-éter, tetrahidrofurano, metil-tetrahidrofurano, metil-ciclopentil-éter, dioxano, diclorodietil-éter, éter de petróleo, ligroína y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno, hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno o xileno, halohidrocarburos tales como diclorometano, tri-cloro-metano, tetraclorometano, tricloroetano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno o cloro-tolueno. Se prefieren hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno o xileno. Particularmente preferidos son ciclohexano y metilciclohexano.

- 20 De forma particular preferentemente la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador de metal, un modificador de catalizador, en el que el modificador de catalizador se selecciona de bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II).

- 25 De forma muy particular preferentemente, la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador es bromuro de tetra-n-butilamonio, y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad de el modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II).

- 30 Aún más preferentemente, la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona de Pd/C , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, óxido de paladio/C, mezcla de óxido de paladio-hidróxido/C, óxido de paladio/ Al_2O_3 , mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ Al_2O_3 , óxido de paladio/ SiO_2 , mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ SiO_2 , Pd/SiO_2 con una carga de metal en el intervalo de 5 a 20 %, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona de bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II).

- 40 De forma particular preferentemente la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona de Pd/C , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, óxido de paladio/C, hidróxido de óxido de paladio mezclado/C, que tiene una carga de metal en el intervalo de 5 a 20 %, un modificador de catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona entre bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II).

- 45 Preferentemente, la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona entre Pd/C , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, óxido de paladio/C, mezcla de óxido de paladio-hidróxido/C, óxido de paladio/ Al_2O_3 , mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ Al_2O_3 , óxido de paladio/ SiO_2 , mezcla de óxido de paladio-hidróxido/ SiO_2 , Pd/SiO_2 con una carga de metal en el intervalo de 5 a 20 %, un modificador de catalizador, en el que el modificador de catalizador se selecciona de bromuro de n-tetrametilamonio y bromuro de n-tetrabutilamonio y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad del modificador de catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II).

- 50 De forma más particular preferentemente, la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona de Pd/C , $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, óxido de paladio/C, hidróxido de óxido de paladio mezclado/C que tiene una carga de metal en el intervalo de 5 a 20 %, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona de bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio y el ácido H_2SO_4 en el disolvente metanol, en el que la cantidad de el modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la

cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II).

Lo más preferentemente, la etapa de hidrogenación (A1) o (B1) se realiza en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador de metal es $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ que tiene una carga de metal del 20 %, un modificador del catalizador, en el que el

5

Tabla 1b Modificador

Ref.	Modificador
m1	Tiofeno
m2	Tetrahidrotiofeno
m3	2-Mercaptofenol
m4	Cisteína
m5	3,6-Ditio-1,8-octadiol
m6	2,2'-Tiobisietanol
m7	Sulfuro de difenilo
m8	Tiofenol
m9	Tioanisol
m10	Sulfolano
m11	Tiourea
m12	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$
m13	Na_2S
m14	Cinolina
m15	PPh_3
m16	$\text{Mo}(\text{CO})_6$
m17	Óxido V(V)
m18	Óxido V(IV)
m19	Sulfuro V(III)
m20	NH_4VO_3
m21	ZnBr_2
m22	ZnCl_2
m23	MgBr_2
m24	MgO
m25	FeCl_2
m26	FeCl_3
m27	$\text{Fe}(\text{OAc})_2$
m28	yoduro de tetra-n-metilamonio
m29	yoduro de tetra-n-etilamonio
m30	yoduro de tetra-n-butilamonio

(continuación)

Ref.	Modificador
m31	bromuro de tetra-n-metilamonio (TMAB)
m32	bromuro de tetra-n-etilamonio
m33	bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB)
m34	cloruro de tetra-n-metilamonio
m35	cloruro de tetra-n-etilamonio
m36	Cloruro de tetra-n-butilamonio
m37	NaCl
m38	NaBr
m39	NaI
m40	KCl
m41	KBr
m42	KI
m43	LiBr
m44	MgBr ₂
m45	AlCl ₃
m46	CeCl ₃
m47	CuCl
m48	CuBr
m49	CuI
m50	CuBr ₂
m51	BaSO ₄

Tabla 1c Ácido

Ref.	Ácido
a1	Ácido sulfúrico
a2	Ácido fosfórico
a3	Ácido metanosulfónico

Tabla 1d Disolvente

Ref.	Disolvente
s1	Metanol
s2	Etanol
s3	isopropanol
s4	t-butanol
s5	tetrahidrofurano

(continuación)

Ref.	Disolvente
s6	metiltetrahidrofurano

A partir de las tablas 1a, 1b, 1c y 1d, se puede seleccionar cualquier combinación de catalizador, modificador, ácido y disolvente.

- 5 Sorprendentemente, se ha descubierto que la cantidad de productos secundarios deshalogenados puede reducirse a igual o inferior a 1 % del producto final con los procedimientos descritos anteriormente.

Ejemplo 1A

2,6-Dicloro-N-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}benzamida [Fluopicolide]

etapa a)

1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanamina (PyMA)

- 10 A una solución de 144,59 g (700 mmol, 100,0 % de pureza) de 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-carbonitrilo (PyCN) y 22,79 g (10 % mol, > 99 % de pureza) de tetra-n-bromuro de butilamonio (TBAB) en 460 g de metanol (> 99 % de pureza) a 20 °C se añadieron lentamente 85,82 g (840 mmoles, 96 %) de ácido sulfúrico. La temperatura interna de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 20 °C. Una vez que se completa la adición, la mezcla de reacción se transfirió a un autoclave y se añadieron 15,96 g de hidróxido de paladio sobre carbono (Noblyst P1071 20 % Pd). La
- 15 autoclave se purga dos veces con nitrógeno. La mezcla se agita durante 15 minutos. El agitador está apagado. La autoclave se purga una vez con hidrógeno y se presuriza a 20 bar de presión de hidrógeno. Los contenidos se agitan después a 20 °C durante 1 a 2 horas - la absorción de hidrógeno cesó después de aproximadamente 1 hora (a la primera ejecución) y la agitación se continuó durante otros 15 minutos. Después de la despresurización de la autoclave a presión atmosférica, el catalizador se elimina por filtración y se lava con metanol para dar 1- [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il] metanamina (PyMA) como una solución metanólica (20 %, 703,5 g, 674,7 mmoles, 96,4 % de rendimiento).
- 20

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 0,786 min.

etapa b) -alternativa 1

2,6-Dicloro-N-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}benzamida [Fluopicolida]

- 25 A una solución de 1120,4 g (1159 mmol, 21,8 % en peso de pureza) de 1-[3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il] metanamina-hidrogenosulfato en metanol a 20 °C, se agregaron 115,3 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio (32 % p/p) lentamente hasta pH 7. La temperatura interna de la mezcla se mantuvo por debajo de 20 °C.

- A la mezcla de reacción se añadieron 243,1 g (1159 mmol) de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y 225,6 g de solución acuosa de hidróxido sódico (32 % p/p) simultáneamente a 20 °C en aprox. una hora. Se dejó avanzar la suspensión durante otra hora seguido de la adición de 1,6 g (20 % p/p) de ácido clorhídrico hasta que el pH se ajustó a 3. La suspensión se filtró a 20 °C mediante filtración por succión y la torta del filtro se lavó primero con 843 g de agua a 70 °C y una vez más con 843 g de agua a 70 °C. El residuo se lavó posteriormente con 193 g de metilciclohexano a 40 °C y una vez más con 193 g de metilciclohexano a 40 °C. El sólido se transfirió a un secador y se secó a 40°C y 20 mbar para obtener 441,4 g (1134,6 mmol, 97,7 % de rendimiento) del compuesto del título con 98,6 % de pureza.
- 30

- 35 HPLC (Procedimiento 1): Tr = 3,28 min.

etapa b) -alternativa 2

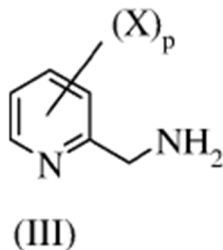
2,6-Dicloro-N-{[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}benzamida [Fluopicolida]

- Se cargó un reactor con 124,7 g de hidrocloreuro de 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanamina (500 mmol, 99 %) y 500 g de agua. La solución se enfrió a aproximadamente 20 °C seguida de la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio (32 % p/p) para ajustar el pH a 7,5. A la mezcla de reacción, se añadieron 105,88 g (505 mmol) de cloruro de 2,6-diclorobenzoilo y aproximadamente 123 g de solución acuosa de hidróxido sódico (32 % p/p) simultáneamente a 20 °C en aprox. 1,5 horas a pH 6 a 8. Se dejó que la suspensión continuara durante otra hora a 20 °C a pH 6-8, seguido de la adición de 200 g de agua. La suspensión se filtró a 20 °C mediante filtración por succión y la torta del filtro se lavó dos veces con 150 g de una mezcla de metanol y agua (2:1). El sólido se transfirió a un secador y se secó a 40 °C y 20 mbar para obtener 189,5 g (95,7 % de rendimiento) del compuesto del título con 96,9 % de pureza.
- 40
- 45

HPLC (Procedimiento 1): Tr = 3,28 min.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (A) para preparar derivados de 2-metilaminopiridina sustituidos de la fórmula (III) y sales correspondientes de los mismos,



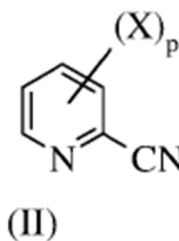
5 en la que p es un número entero igual a 1 o 2;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo; y;

el resto de 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o 5,

caracterizado porque

10 en la etapa (A) un derivado de cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



en la que p es 1 o 2;

X es, independientemente de los demás, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo; y;

15 el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o 5,

se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona del grupo de bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutylamonio (TBAB) y un ácido en el que la concentración del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II).

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1

en el que en una etapa adicional (A2) después de la etapa (A1), se elimina el disolvente de la solución de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III).

25 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2,

en el que en una etapa adicional (A3) después de las etapas (A1) y (A2) se agrega una base y opcionalmente antes, al mismo tiempo o posteriormente, un solvente orgánico, al residuo restante de la etapa (A2).

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3,

30 en el que en una etapa adicional (A4) después de las etapas (A1), (A2) y (A3) la fase orgánica se separa de la fase acuosa y opcionalmente se agrega un ácido a la fase orgánica.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

en el que en una etapa adicional (A5) después de las etapas (A1), (A2), (A3) y (A4) el producto precipitado según la fórmula (III) se aísla de la suspensión de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III) o una sal correspondiente de los mismos.

35 6. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) es 2-aminometil-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.

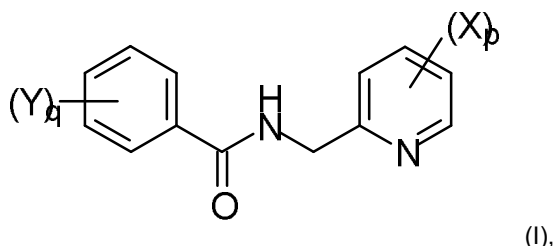
7. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ácido se selecciona del

grupo que consiste en ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido metanosulfónico y H_2SO_4 .

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la concentración del modificador de catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a aproximadamente 0,2 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II).

5 9. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el procedimiento se repite en las mismas condiciones con la excepción de que el catalizador se recicla y la concentración del modificador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a hasta 0,05 equivalentes.

10. Un procedimiento (B) para la preparación de piridilmetilbenzamidias sustituidas de la fórmula (I)



10 en la que

p es un número entero igual a 1 o 2,

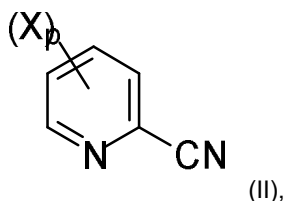
q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

X es independientemente de los demás, como flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo; y

15 el resto 2-piridilo está sustituido por X en la posición 3 y/o en la posición 5,

Y es halógeno,

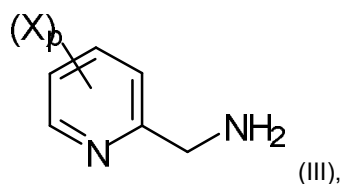
caracterizado porque en una etapa (B1) de acuerdo con la reivindicación 1, un derivado de cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



20 en la que p y X se definen como se indicó anteriormente,

se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, en el que el catalizador metálico se selecciona del grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio, un modificador del catalizador, en el que el modificador del catalizador se selecciona del grupo de bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB) y un ácido, en el que la cantidad del modificador del catalizador está en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo según la fórmula (II), para dar un compuesto de la fórmula (III) o sales correspondientes de los mismos

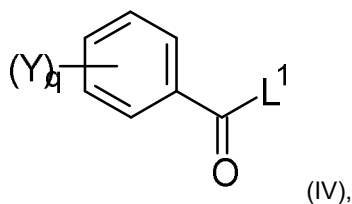
25



en la que p y X se definen como se indicó anteriormente,

que se hace reaccionar en una etapa (B2) en un disolvente adecuado en presencia de una base adecuada con un compuesto de la fórmula (IV)

30



en la que

q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4,

Y es halógeno y

L¹ es un grupo saliente.

- 5
11. Un procedimiento (B) de acuerdo con la reivindicación 10, en el que en una etapa adicional (B1a) después de la etapa (B1) se agrega una base adecuada a la mezcla de reacción que comprende el derivado de 2-metilaminopiridina de la fórmula (III) después de filtrar el catalizador para ajustar el valor de pH.
- 10 12. Un procedimiento (B) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en el que en una etapa adicional (B3) después de la etapa (B2) se agrega un ácido adecuado a la mezcla de reacción que comprende el derivado de piridilmetilbenzamida de la fórmula (I) para ajustar el pH.
13. Un procedimiento (B) de acuerdo con la reivindicación 12, en el que en una etapa adicional (B4) después de la etapa (B3), las mezclas de reacción que comprenden el derivado de piridilmetilbenzamida de la fórmula (I) se filtran y el residuo se lava con un disolvente adecuado.
- 15