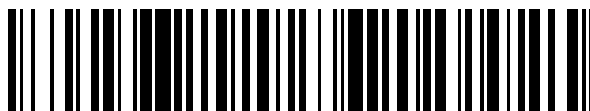


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 412**

51 Int. Cl.:

C07D 213/48 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2004** **E 04723902 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2013** **EP 1615891**

54 Título: **Procedimiento para preparar nicotinaldehídos**

30 Prioridad:

24.04.2003 DE 10318690

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

23.10.2013

73 Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)
FRANKFURTER STRASSE 250
64293 DARMSTADT, DE**

72 Inventor/es:

**BOKEL, HEINZ-HERMANN;
BRANDNER, MIKE;
GANTZERT, LUDWIG y
KNIERIEME, RALF**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 426 412 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

Procedimiento para preparar nicotinaldehídos

La presente invención hace referencia a un procedimiento para preparar nicotinaldehídos por reducción de las correspondientes morfolinamidas del ácido nicotínico.

5 Los nicotinaldehídos son productos intermedios o finales importantes en la química orgánica industrial. Los derivados correspondientemente sustituidos, tales como los arilnicotinaldehídos, constituyen, entre otras cosas, productos intermedios valiosos para la síntesis de productos finales altamente transformados, o bien constituyen ellos mismos tales productos finales, en particular productos para el cuidado de las plantas como, por ejemplo, fungicidas, insecticidas, herbicidas o pesticidas, o para la elaboración de sustancias farmacéuticas muy eficaces.

10 Por consiguiente, existe un gran interés en producir estos compuestos a escala industrial con la mayor rentabilidad posible.

Dado que los aldehídos son una etapa oxidativa inestable entre el alcohol y el ácido carboxílico, suele ser difícil acceder a ellos. En particular, los aldehídos aromáticos se oxidan fácilmente formando los ácidos carboxílicos correspondientes o sufren una desproporción en condiciones alcalinas para producir el alcohol y el ácido carboxílico.

15 En la representación reductiva de los derivados del aldehído nicotínico se incluye la reducción a la dihidropiridina como reacción secundaria adicional. A través de las publicaciones especializadas se conocen métodos de obtención que describen una reducción selectiva de derivados de ácido carboxílico hasta la etapa del aldehído. Por lo general, estos métodos presuponen un enfriamiento de la mezcla de reacción a fin de minimizar reducciones más avanzadas.

20 También se conocen métodos especiales de reducción de derivados del ácido nicotínico. Por ejemplo, en la solicitud DE-OS 100 05 150 se describe un procedimiento para preparar 5-arilnicotinaldehídos por reducción de los ácidos 5-arilnicotínicos correspondientes mediante hidrogenación catalítica.

H.C.Brown y A. Tsukamoto describen en J. Am. Chem. Soc. 81, pág. 502 (1959) la reducción de amidas del ácido nicotínico con trietoxihidruro de aluminio y litio. En este caso, sin embargo, resultó indispensable trabajar a una baja temperatura de reacción y el rendimiento fue inferior al 90% del valor teórico.

25 A continuación se presenta una síntesis de otros procedimientos conocidos para obtener nicotinaldehídos por reducción:

N°	Cantidad de etapas de reacción	Derivado del ácido nicotínico	Agente reductor	Condiciones de reacción	Rendimiento	Literatura
1	2	Dietil-amida	Cp ₂ Zr-(H)Cl	Temperatura ambiente/15 min.	99%	J. Am. Chem. Soc. 48 (2000) 11995-11996
2	3	Nitrilo	DiBAH (hidruro de diisobutil-aluminio)	Tolueno -50°C 2,5 horas	96%	J. Org. Chem. 64, 26 (1999) 9658-9667
3	3	Nitrilo	K-amil-(9)-borabicyclo-nonano	THF 25°C	96%	Tetrahedron Letters 30, 28 (1989) 3677-3680
4	3	Nitrilo	DiBAH	Tolueno -12°C	70%	J. Med. Chem. 36, 8 (1993) 953-966
5	2	Hidrazida	NaJO ₄	Agua/NH ₃	70%	J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) 5796
6	3	N-metil-anilida	LiAlH ₄	THF 0°C	65%	Angew. Chemie 65 (1953) 525
7	3	Nitrilo	DiBAH	THF 0°C	62%	J. Med. Chem. 35, 21 (1992) 3784-3791
8	3	Sulfonil-hidrazida	Na ₂ CO ₃	160°C Etilenglicol	61%	J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 862

(continuación)

N°	Cantidad de etapas de reacción	Derivado del ácido nicotínico	Agente reductor	Condiciones de reacción	Rendimiento	Literatura
9	3	Nitrilo	DiBAH	THF	61%	J. Med. Chem. 34, 9 (1991) 2922-2925
10	2	Amida primaria	LiAlH-(NEt ₂) ₃	Temperatura ambiente, 12 horas	53%	THL 32, 41 (1991) 6903-6904
11	2	N-metoxi-N-metil-amida	DiBAH	THF - 100°C	51%	Heterocycles 53 (2000) 2183-2190

5 De esta síntesis se desprende que los métodos conocidos utilizan reactivos costosos (ejemplos 1, 3, 10), emplean materias primas que no pueden ser obtenidas a escala técnica (ejemplos 1, 3, 11), sólo pueden ser llevados a cabo con el nitrilo – el cual, a su vez, ha de ser obtenido en tres etapas – (ejemplos 2, 3, 4, 7, 9) o requieren temperaturas bajas (ejemplos 2, 4, 11).

10 Desde el punto de vista del rendimiento, sólo los ejemplos 1, 2 y 3 son rentables. Si además se tienen en cuenta los costes de los reactivos, sólo queda el procedimiento del ejemplo 2. Sin embargo, este último exige 3 etapas de reacción, partiendo del ácido nicotínico, y está sujeto a la aplicación de bajas temperaturas.

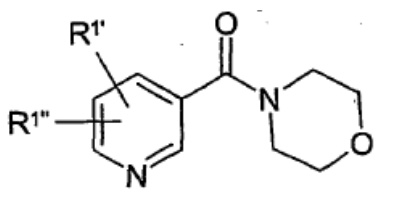
Los inventores de la presente solicitud de patente observaron, sorprendentemente, que los aldehídos del ácido nicotínico pueden ser obtenidos con rendimientos casi cuantitativos por reducción en condiciones normales (temperatura ambiente y sin presión), al utilizar las correspondientes morfolinamidas en calidad de sustancias de partida.

15 Las morfolinamidas del ácido nicotínico y sus derivados no eran conocidas/os hasta el momento como precursores de aldehídos.

20 Por consiguiente, el objeto de la presente invención consiste en un procedimiento para preparar nicotinaldehídos, caracterizado porque en calidad de sustancias de partida de la reducción se emplean las morfolinamidas correspondientes. Dicho procedimiento se lleva a cabo preferentemente a temperatura ambiente y sin presión (a presión atmosférica).

Conforme a la invención, como agente reductor se utiliza AlH(OEt)₃.

En una forma de ejecución preferente se reducen las morfolinamidas del ácido nicotínico de la fórmula I, empleadas en calidad de sustancias de partida,



25 en donde

R^{1'}, R^{1''} representan independientemente H, Hal, A, OA, CH₂R² o Ar,

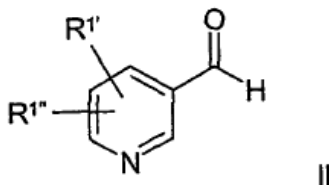
R² representa OA o NA₂,

30 A representa alquilo de cadena recta o ramificada y de 1 a 10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH₂ pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos -CH=CH y/o también 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

Ar representa un sistema homo o heterocíclico con los heteroátomos O, N, S, de uno o más núcleos, insaturado, parcial o totalmente saturado, no sustituido o mono o polisustituido con Hal, A, OA, NA₂, NO₂, NASO₂A, SO₂NA, SO₂A, y

Hal representa F, Cl, Br o I,

para obtener nicotinaldehidos de la fórmula II



Los significados preferentes de los radicales mencionados anteriormente son los siguientes:

- 5 R^{1'}, R^{1''} representan independientemente H, Hal, A, OA, CH₂R² o Ar, donde A, Ar, Hal y R² tienen uno de los significados que se describen más adelante. En particular, R^{1'}, R^{1''} representan hidrógeno, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, flúor, cloro, bromo, yodo, fenilo, o fenilo sustituido en posición orto, meta o para. Los significados particularmente preferentes son p-fluorofenilo o bromo para R^{1'} y simultáneamente hidrógeno para R^{1''}.

Hal representa flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo.

- 10 R² representa OA o NA₂, donde A tiene el significado indicado anteriormente y el que se indica a continuación.

A representa alquilo de cadena recta o ramificada y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de C.

- 15 A representa preferentemente metilo y también etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o ter-butilo, luego también pentilo, 1-, 2- ó 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- ó 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- ó 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- ó 3,3-dimetilbutilo, 1- ó 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- ó 1,2,2-trimetilpropilo, luego preferentemente, por ejemplo, trifluorometilo.

- 20 El significado particularmente preferente para A es el de alquilo de 1 a 6 átomos de C, preferentemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terbutilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo ó 1,1,1-trifluoroetilo. A también representa cicloalquilo, preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo ó 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]heptilo, pero también terpenos mono o bicíclicos, preferentemente p-mentano, mentol, pinano, bornano o alcanfor, incluyendo también cualquier forma estereoisómera conocida, o adamantilo. Por alcanfor se entiende tanto el L-alcanfor como el D-alcanfor.

- 25 Ar representa un sistema homo o heterocíclico con los heteroátomos O, N, S, de uno o más núcleos, insaturado, parcialmente o totalmente saturado, no sustituido o mono o polisustituido con Hal, A, OA, NA₂, NO₂, NASO₂A, SO₂NA₂, SO₂A. Los sistemas cíclicos preferidos son fenilo, naftilo o bifenilo no sustituido o sustituido, en particular preferentemente fenilo, o-, m- ó p-tolilo, o-, m- ó p-cianofenilo, o-, m- ó p-metoxifenilo, o-, m- ó p-fluorofenilo, o-, m- ó p-bromofenilo, o-, m- ó p-clorofenilo, luego preferentemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-difluorofenilo, 2,3- 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dibromofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo.

- 30 Las sustancias de partida particularmente preferentes para la síntesis de aldehídos de la invención son la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico y la morfolinamida del ácido 5-bromonicotínico.

Por consiguiente, también es objeto de la presente invención el uso de morfolinamidas del ácido nicotínico, preferentemente la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico o la morfolinamida del ácido 5-bromonicotínico, para preparar los correspondientes aldehídos del ácido nicotínico.

- 35 Otro objeto de la presente invención son la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico y la morfolinamida del ácido 5-bromonicotínico en calidad de sustancias de partida de la síntesis de la invención.

- 40 Por lo general, la reacción de la invención se lleva a cabo en un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados para las reacciones anteriormente mencionadas son, por ejemplo, los hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; los éteres tales como el éter dietílico, el éter diisopropílico, el tetrahidrofurano (THF) o el dioxano; los glicoléteres tales como etilenglicoldimetiléter (diglimes); o las mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren particularmente los éteres, en especial el tetrahidrofurano.

La cantidad del disolvente no es un punto crítico. Por lo general, suelen agregarse cantidades de disolvente comprendidas entre 5 g y 500 g, preferentemente entre 10 g y 100 g, por g de sustancia de partida.

5 La temperatura de reacción para las reacciones anteriormente mencionadas se encuentra, según las condiciones empleadas, entre -10° y 200°, normalmente entre -10° y 100°, en particular entre 0° y 50°, pero preferentemente entre 10° y 40°, más preferentemente a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción se encuentra, según las condiciones empleadas, entre algunos segundos y varias horas, preferentemente entre 1 minuto y 3 horas. Sin embargo, la reacción conforme a la invención suele finalizar después de 0,1 a 1,5 horas.

10 A los efectos de la presente invención, la expresión "condiciones empleadas" se refiere al modelo de sustitución de la morfolinamida del ácido nicotínico, al tipo y a la cantidad de disolvente, al tipo y a la cantidad del agente reductor, a la duración de la reacción, a la temperatura de reacción y a otros detalles de realización de la reacción tales como, por ejemplo, la velocidad del agitador o la naturaleza diferente del recipiente de reacción.

Por lo general, se suele determinar el punto final de la reducción al aldehído por medio de métodos analíticos adecuados, por ejemplo, por cromatografía en capa delgada o por HPLC, e interrumpir la reducción.

15 Los nicotinaldehídos de la invención pueden ser obtenidos después de llevar a cabo pasos usuales de procesamiento tales como, p.ej., el agregado de agua o ácido a la mezcla de reacción y la extracción, y después de eliminar los disolventes.

Para lograr una purificación mayor del producto puede ser conveniente agregar una destilación o cristalización.

20 Las morfolinamidas del ácido nicotínico, que en el procedimiento de la invención son empleadas en calidad de sustancias de partida, pueden ser preparadas de acuerdo con métodos en sí conocidos, tal como se describen en la literatura (por ejemplo, en trabajos estándar tales como los de Houben-Weyl, "Methoden der organischen Chemie" (Métodos de la química orgánica), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. También se puede hacer uso de variantes conocidas de estos métodos que no se detallan en este texto.

25 La forma de proceder suele ser la siguiente:

Con un reactivo adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo, se transforma el ácido nicotínico en el cloruro de ácido que luego se transforma en la amida por reacción con la amina adecuada.

30 Para proteger los sustituyentes de reacciones indeseadas durante la reducción de la invención y/o los pasos de procesamiento posteriores a dicha reducción se introducen grupos protectores, los cuales pueden ser nuevamente escindidos una vez transcurrida la reducción de la morfolinamida del ácido nicotínico.

Los métodos de utilización de grupos protectores se describen, p.ej., en Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts: "Protective Groups in Organic Synthesis" 3ra edición, John Wiley & Sons (1999).

35 Se considera que el técnico en la materia puede aprovechar esta descripción en su máxima extensión aún cuando no se especifiquen otras formas de realización. Por lo tanto, las formas preferentes de realización deben ser consideradas como revelaciones meramente descriptivas y de ninguna manera limitativas.

Ejemplo 1: Preparación del aldehído del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico a partir de la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico

(a) Síntesis del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico empleado como precursor

40 Primero se prepara el ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico por acoplamiento de Suzuki (N Miyaura, A. Suzuki, Chem. Rev. 95, 2457 (1995)), para lo cual se hace reaccionar el ácido 5-bromo-nicotínico con ácido p-fluorobencenobórico (ambos son productos comerciales) en condiciones de reacción en sí conocidas.

(b1) Síntesis de la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico – Variante 1

45 Se toman 25,6 g de ácido 5-(4-fluorofenil)nicotínico con 200 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente con 25,1 g de cloruro de tionilo. Se calienta durante 18 horas a 90°C y luego se separa el cloruro de tionilo sin reaccionar y parte del disolvente por destilación. Después de rellenar el volumen destilado con tolueno se agregan 12,4 g de morfolina a una temperatura comprendida entre 80 y 100°C, y después de 2 horas se enfría la mezcla de reacción.

Se ajusta el pH a 8 por agregado de hidróxido de sodio y se separa el producto por extracción con tolueno. Después de decolorar con carbón activado y de separar el disolvente por destilación se obtienen 27,7 g de la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico al estado de sólido (punto de fusión: 100-102°C, rendimiento: 81% del valor teórico).

5 (b2) Síntesis de la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico – Variante 2

10 A una solución de 14,3 g de morfolinamida del ácido 5-bromonicotínico en 100 g de THF se agregan 1,2 g de Pd[P(Ph)₃]₄ y 7,6 g de ácido p-fluorobenzenobórico. Con agitación se añade, de a gotas y a 65°C, una solución de 8,0 g de Na₂CO₃ en 25 g de agua. Después de 16 horas se enfría la mezcla de reacción y se concentra en un evaporador rotatorio. El residuo se extrae con diclorometano, se mezcla con carbón activado y se filtra. Después de extraer el filtrado varias veces con agua y de concentrar en el evaporador rotatorio se obtiene un residuo de 15,7 g, que según HPLC contiene 89% de morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico (rendimiento neto: 93% del valor teórico). Después de recrystalizar de acetato de etilo se obtienen 8,0 g de la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico con una pureza según HPLC de 99,6% (53,3% del valor teórico).

(c) Preparación del aldehído del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico

15 Se disuelven 6,0 g de la morfolinamida de ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico del ejemplo (1b) en 30 ml de THF, y a una temperatura comprendida entre 30°C y 35 °C y en un lapso de 10 minutos se mezcla dicha solución con 57 g de una solución al 13,6% de LiAlH(OEt)₃ en THF. Después de 1 hora se agregan 30 ml de ácido sulfúrico al 12,5% y se separa la fase orgánica. La fase acuosa se ajusta a un pH de 1 con ácido sulfúrico y se extrae varias veces con metil-terbutil-éter. Las fases orgánicas se reúnen, se extraen una vez con agua y luego se concentran. Se obtiene un residuo de 4,3 g con un contenido del 97% en peso de 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carbaldehído (rendimiento = 98% del valor teórico).

Ejemplo 2 (ejemplo comparativo con el ejemplo 1, utilización de piperidinamida en lugar de morfolinamida): preparación del aldehído del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico a partir de la piperidinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico

25 Se diluyen 36,7 g de una solución al 10% del LiAlH₄ con 75 g de THF y se mezcla la dilución a 0°C con una mezcla de 8,88g de acetato de etilo y 75 g de THF. A -7°C se agrega una solución de 6,8 g de piperidinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-piridin-3-carboxílico en 24,7 ml de THF. Después de tres horas se agregan a la mezcla 190 g de ácido sulfúrico al 10%. Se ajusta el pH a 3 con hidróxido de sodio y se separa el THF por destilación. Después de extraer con metil-terbutil-éter y concentrar se obtienen 2,6 g de un sólido (contenido según HPLC 67% de superficie, equivale al 36% del valor teórico).

Ejemplo 3: preparación de 5-bromonicotinaldehído a partir de la morfolinamida del ácido 5-bromo-piridin-3-carboxílico (ejemplo comparativo)

(a) Síntesis de la morfolinamida del ácido 5-bromo-piridin-3-carboxílico

35 Se calientan a reflujo 50,4 g de ácido 5-bromonicotínico y 87,5 g de morfolina en 200 ml de xileno y se destila el agua formada. Después de enfriar la mezcla de reacción se extrae tres veces con hidróxido de sodio al 10% y luego dos veces con agua. Luego se destila el xileno y se recrystaliza el residuo de acetato de etilo. El rendimiento que se obtiene después de secar es de 19,2 g (28,3% del valor teórico). Punto de fusión 80°C.

(b) Preparación de 5-bromo-nicotinaldehído

40 Se suspenden 1,75 g de hidruro de aluminio y litio en polvo en 64 g de THF. Luego se agrega, de a gotas y con enfriamiento, una mezcla de 5,9 g de acetato de etilo y 28 g de THF. Después de 30 minutos, esta mezcla de reacción se agrega, de a gotas y a una temperatura de 0°C a 10°C, a una solución de 5,0 g de la morfolinamida del ácido 5-bromo-piridin-3-carboxílico del ejemplo 3(a) en 30 g de THF (esto corresponde a un exceso de agente reductor del 150%). Después de 1 hora se vierte la mezcla de reacción sobre 35 ml de ácido sulfúrico al 12% y se concentra la fase orgánica hasta obtener un residuo. Después de recrystalizar de MTB-éter y secar se obtienen 1,91 g de producto (=55,7% del valor teórico). Punto de fusión 95°C.

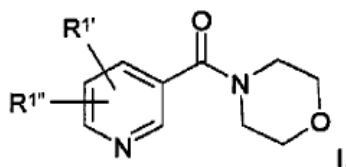
De la comparación entre los rendimientos de los ejemplo 1 y 2 se desprende que la utilización de la piperidinamida del ácido nicotínico - que es una amida alternativa del ácido nicotínico, pero estructuralmente similar a la morfolinamida - conduce a una transformación notablemente inferior.

50 Por el contrario, con la utilización de la morfolinamida se obtienen, incluso en presencia de un gran exceso de agente reductor (ejemplo 3), mejores rendimientos que con una estequiometría correcta tal como la del ejemplo 2, en el cual se emplea la piperidina como componente de amina.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación reductiva de nicotinaldehídos, caracterizado porque en calidad de sustancias de partida para la reducción se emplean las correspondientes morfolinamidas del ácido nicotínico y porque como agente reductor se emplea $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$.

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** en calidad de sustancias de partida se utilizan las morfolinamidas del ácido nicotínico de la fórmula I,



en donde

$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{1''}$ representan independientemente H, Hal, A, OA, CH_2R^2 o Ar,

- 10 R^2 representa OA o NA_2 ,

A representa alquilo de cadena recta o ramificada y de 1 a 10 átomos de C, en donde uno o dos grupos CH_2 pueden estar reemplazados por átomos de O o S y/o por grupos $-\text{CH}=\text{CH}$ y/o también 1 a 7 átomos de H pueden estar reemplazados por F,

- 15 Ar representa un sistema homo o heterocíclico con los heteroátomos O, N, S, de uno o más núcleos, insaturado, parcial o totalmente saturado, no sustituido o mono o polisustituido con Hal, A, OA, NA_2 , NO_2 , NASO_2A , SO_2NA , SO_2A , y

Hal representa F, Cl, Br o I.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** en calidad de sustancia de partida se emplea la morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico.

- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** en calidad de sustancia de partida se emplea la morfolinamida del ácido 5-bromo-piridin-3-carboxílico.

5. Uso de morfolinamidas del ácido nicotínico para la preparación reductiva de los nicotinaldehídos correspondientes, **caracterizado porque** como agente reductor se utiliza $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$.

- 25 6. Uso según la reivindicación 5, en donde las morfolinamidas del ácido nicotínico responden a la fórmula según la reivindicación 2, y los radicales $\text{R}^{1'}$ y $\text{R}^{1''}$ tienen el significado indicado en la reivindicación 2.

7. Sustancias de partida de la fórmula I, según la reivindicación 2, seleccionadas del grupo que consiste en

- (a) morfolinamida del ácido 5-(4-fluorofenil)-nicotínico,
- (b) morfolinamida del ácido 5-bromonicotínico.