

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 914**

51 Int. Cl.:  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01)  
**A01N 43/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09780170 .8**  
96 Fecha de presentación: **06.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2324010**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **COMPUESTOS INSECTICIDAS DE FENIL- O DE PIRIDIL-PIPERIDINA.**

30 Prioridad:  
**22.07.2008 GB 0813436**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**Syngenta Participations AG**  
**Schwarzwaldallee 215**  
**4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:  
**PITTERNA, Thomas;**  
**CASSAYRE, Jérôme Yves;**  
**CORSI, Camilla y**  
**MAIENFISCH, Peter**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 375 914 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

Compuestos insecticidas de fenil- o de piridil-piperidina.

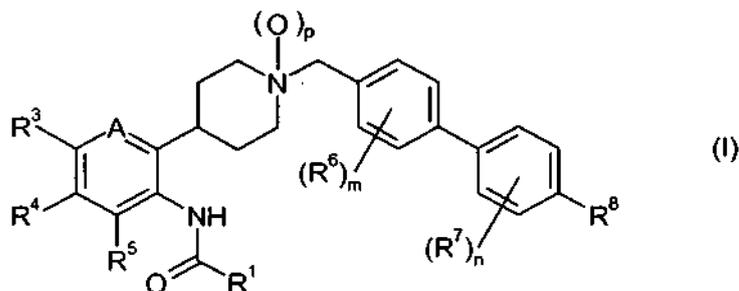
**Descripción**

5 La presente invención se refiere a ciertos derivados de piperidina, a compuestos intermedios usados para su preparación, a procedimientos que permiten su uso para combatir y controlar plagas de insectos, ácaros, nematodos o moluscos, y a composiciones insecticidas, acaricidas, nematicidas y molusquicidas que los comprenden.

Por ejemplo, en el documento WO 2006/003494, se revelan derivados de piperidina con propiedades insecticidas.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que ciertos derivados de piperidina tienen mejores propiedades insecticidas.

10 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en la que:

A es CR<sup>2</sup> o N;

p es 1;

15 R<sup>1</sup> es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), halocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquilio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalquilio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno;

cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);

m es 0, 1 ó 2;

25 n es 0, 1 ó 2; y

R<sup>8</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalqueno (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o una de sus sales.

La invención también proporciona compuestos de fórmula (I) en la que p es 0 como compuestos intermedios.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diferentes isómeros geométricos u ópticos, o formas tautoméricas.

30 La presente invención engloba la totalidad de dichos isómeros y tautómeros, y mezclas de los mismos, en todas las proporciones, así como formas isotópicas, tales como compuestos de deuterio.

Cada resto alquilo, bien solo o como parte de un grupo mayor (tal como alcoxilo o alquilio), es una cadena lineal o ramificada y es, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilo son preferentemente grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), más preferentemente, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), siendo lo más preferente que sean grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

35 Los restos alqueno y alquinilo pueden estar en forma de cadenas lineales o ramificadas, y los restos alqueno, cuando sea apropiado, pueden tener bien una configuración (*E*) o (*Z*). Los ejemplos son vinilo, alilo y propargilo. Los grupos alqueno y alquinilo son preferentemente grupos alqueno o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), más preferentemente, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), siendo lo más preferente que sean grupos alqueno o alquinilo (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>).

40 El halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Los grupos haloalquilo (bien solos o como parte de un grupo mayor, tal como haloalcoxilo o haloalquilio) son grupos alquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>Cl, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>.

Los grupos haloalqueno son grupos alqueno que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y son, por ejemplo,  $-\text{CH}=\text{CF}_2$  o  $-\text{CCl}=\text{CClF}$ .

5 Los grupos cicloalquilo pueden estar en forma mono- o bicíclica, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos metilo. Los grupo cicloalquilo contienen, preferentemente, de 3 a 8 átomos de carbono; más preferentemente, de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclopropilo, 1-metil-ciclopropilo, 2-metil-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Los grupos halocicloalquilo son grupos cicloalquilo que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno iguales o diferentes, y pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos metilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo monocíclicos son 2,2-dicloro-ciclopropilo, 2,2-dicloro-1-metil-ciclopropilo y 2-cloro-4-fluoro-ciclohexilo.

10 Las sales comprenden una versión cargada de un compuesto de fórmula (I) y un contraión de carga opuesta. Los compuestos de fórmula (I) pueden tener una carga positiva, por ejemplo, en el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina, si el átomo de nitrógeno está cuaternizado mediante protonación con un ácido orgánico o inorgánico. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido butilsulfónico, ácido 2-clorobenzoico, ácido etilsulfónico, ácido 3-hidroxiopropanosulfónico, ácido 4-metilbencenesulfónico, ácido metanosulfónico, ácido 3-fenoxi-propiónico, ácido tridecanoico y ácido trifluoroacético. Los ácidos inorgánicos adecuados incluyen ácido clorhídrico y ácido fosfórico.

15 Los *N*-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que se ha oxidado un átomo de nitrógeno. En concreto, los *N*-óxidos son compuestos de fórmula (I) en los que se ha oxidado el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina. Los agentes oxidantes que pueden convertir un compuesto de fórmula (I) en el *N*-óxido de fórmula (I) incluyen peróxido de hidrógeno acuoso.

20 A continuación, se exponen los grupos y valores preferidos para  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $m$ ,  $\text{R}^7$ ,  $n$  y  $\text{R}^8$  en cualquiera de sus combinaciones.

25 Preferentemente,  $\text{R}^1$  es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo o trifluorometilo; más preferentemente,  $\text{R}^1$  es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre flúor, cloro o metilo; lo más preferente es que  $\text{R}^1$  sea pirid-4-ilo sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre flúor o cloro. Se prefiere que un sustituyente ocupe la posición 2 del anillo de pirid-4-ilo y que, opcionalmente, un segundo sustituyente ocupe la posición 5 ó 6 del anillo de pirid-4-ilo. Los ejemplos de los grupos  $\text{R}^1$  más preferidos incluyen 2-fluoro-pirid-4-ilo, 2-cloro-pirid-4-ilo, 2,5-dicloro-pirid-4-ilo y 2,6-dicloro-pirid-4-ilo.

30 Preferentemente,  $\text{R}^2$  es hidrógeno o halógeno.

Más preferentemente,  $\text{R}^2$  es hidrógeno, flúor o cloro.

Incluso más preferentemente,  $\text{R}^2$  es hidrógeno o flúor.

Lo más preferente es que  $\text{R}^2$  sea hidrógeno.

35 Preferentemente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o haloalquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

Más preferentemente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, *iso*-propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo o trifluorometiltio.

40 Incluso más preferentemente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o 2,2,2-trifluoroetoxilo.

Incluso todavía más preferentemente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciclopropilo o trifluorometoxilo.

Lo más preferente es que  $\text{R}^3$  sea trifluorometilo.

45 Preferentemente,  $\text{R}^4$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alqueno ( $\text{C}_2\text{-C}_6$ ), cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), alcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), haloalcoxilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o haloalquiltio ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ).

Más preferentemente,  $\text{R}^4$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, *iso*-propilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, heptafluoro-*iso*-propilo, vinilo, ciclopropilo, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, trifluorometoxilo o 2,2,2-trifluoro-etoxilo.

50 Incluso más preferentemente,  $\text{R}^4$  es hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo. Lo más preferente es que  $\text{R}^4$  sea hidrógeno.

Preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.

Más preferentemente,  $R^5$  es hidrógeno o flúor.

Lo más preferente es que  $R^5$  sea hidrógeno.

Preferentemente, cada  $R^6$  es independientemente halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alcoxilo ( $C_1-C_6$ ).

- 5 Más preferentemente, cada  $R^6$  es independientemente flúor, cloro, metilo o metoxilo.

Lo más preferente es que cada  $R^6$  sea independientemente flúor o cloro.

Preferentemente,  $m$  es 0 ó 1.

Lo más preferente es que  $m$  sea 0.

Preferentemente, cada  $R^7$  es independientemente halógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alcoxilo ( $C_1-C_6$ ).

- 10 Más preferentemente, cada  $R^7$  es independientemente flúor, cloro, metilo o metoxilo.

Lo más preferente es que cada  $R^7$  sea independientemente flúor o cloro.

Preferentemente,  $n$  es 0 ó 1.

Lo más preferente es que  $n$  sea 0.

- 15 Preferentemente,  $R^8$  es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo ( $C_1-C_6$ ), haloalquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ), haloalquenilo ( $C_2-C_6$ ), alquinilo ( $C_2-C_6$ ), alcoxilo ( $C_1-C_6$ ) o haloalcoxilo ( $C_1-C_6$ ).

Más preferentemente,  $R^8$  es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, ciclopropilo, etinilo, metoxilo o trifluorometoxilo.

Incluso más preferentemente,  $R^8$  es flúor, cloro, bromo, trifluorometilo o trifluorometoxilo.

Incluso todavía más preferentemente,  $R^8$  es flúor, cloro o trifluorometilo.

- 20 Lo más preferente es que  $R^8$  sea flúor.

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ia), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es C-H, y  $m$ ,  $n$  y  $p$  son 0. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

- 25 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ib), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es C-H, y  $m$  y  $n$  son 0, y  $p$  es 1. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ic), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es N, y  $m$ ,  $n$  y  $p$  son 0. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

- 30 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Id), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es N,  $m$  y  $n$  son 0, y  $p$  es 1. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

- 35 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ie), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es C-F, y  $m$ ,  $n$  y  $p$  son 0. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Una realización preferida son compuestos de fórmula (If), en la que A,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I),  $R^4$  y  $R^5$  son H, y  $p$  es 0, con la condición de que al menos uno entre  $m$  o  $n$  no sea 0. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  y  $R^8$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I), con la excepción de que al menos uno entre  $m$  y  $n$  no es 0.

- 40 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ig), en la que  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es C-F,  $m$  y  $n$  son 0, y  $p$  es 1. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^8$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

- 45 Una realización preferida son compuestos de fórmula (Ih), en la que A,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I),  $R^4$  y  $R^5$  son H, y  $p$  es 1, con la condición de que al menos uno entre  $m$  o  $n$  no sea 0. Las preferencias para  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $m$ ,  $R^7$ ,  $n$  y  $R^8$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I), con

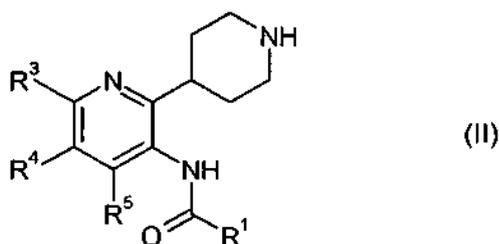
la excepción de que al menos uno entre m y n no es 0.

- 5 Una realización preferida son sales de fórmula (lj), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula (I), A es C-H, m y n son 0, p es 1 y HX se selecciona entre ácido 2-clorobenzoico, ácido etanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido 3-hidroxi-propano-1-sulfónico, ácido metanosulfónico y ácido (4-metilfenil)sulfónico, ácido 3-fenoxi-propiónico, ácido fosfórico, ácido tridecanoico, ácido trifluoroacético. Las preferencias para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Una realización preferida son sales de fórmula (lk), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula (I), HX se define como para un compuesto de fórmula (lj), A es N, m y n son 0, y p es 1. Las preferencias para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son las mismas expuestas para un compuesto de fórmula (I).

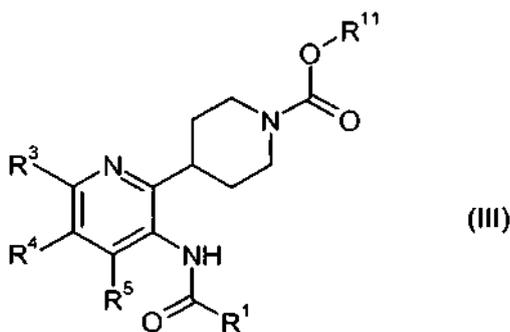
- 10 Una realización preferida son sales de fórmula (lm), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se definen para un compuesto de fórmula (I), HX se define como para un compuesto de fórmula (lj), A es N, m, n y p son 0. Las preferencias para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Ciertos compuestos intermedios son nuevos y, como tales, constituyen un aspecto más de la invención. Uno de dichos grupos de compuestos intermedios está formado por compuestos de fórmula (II)



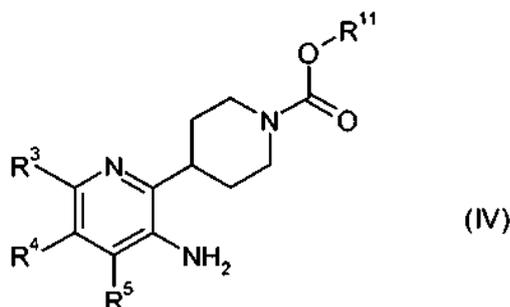
- 15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como para un compuesto de fórmula (I). Las preferencias para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I).

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (III)



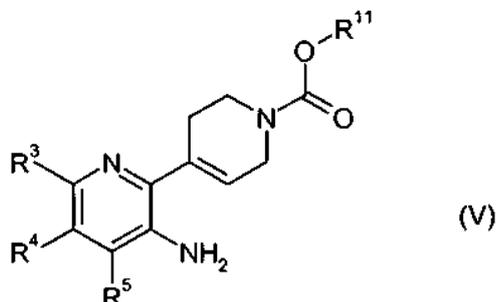
- 20 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se definen como para un compuesto de fórmula (I); y R<sup>11</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), tal como *tert*-butilo, alquenilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), tal como alilo o bencilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). Las preferencias para R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I). R<sup>11</sup> es preferentemente *tert*-butilo.

- 25 Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (IV)



en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como para un compuesto de fórmula (I), o  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^4$  es flúor, cloro o trifluorometilo; y  $R^{11}$  se define como para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para  $R^{11}$  es igual a la expuesta para un compuesto de fórmula (III).

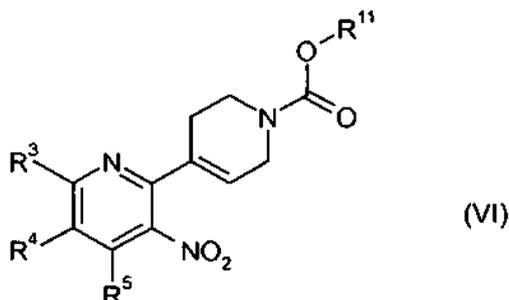
5 Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (V)



en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como para un compuesto de fórmula (I), o  $R^3$  y  $R^5$  son hidrógeno y  $R^4$  es flúor, cloro o trifluorometilo; y  $R^{11}$  se define como para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para  $R^{11}$  es igual a la expuesta para un compuesto de fórmula (III).

10

Otro grupo de compuestos intermedios son compuestos de fórmula (VI)



en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se definen como para un compuesto de fórmula (I); y  $R^{11}$  se define como para un compuesto de fórmula (III). Las preferencias para  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son iguales a las expuestas para un compuesto de fórmula (I). La preferencia para  $R^{11}$  es igual a la expuesta para un compuesto de fórmula (III).

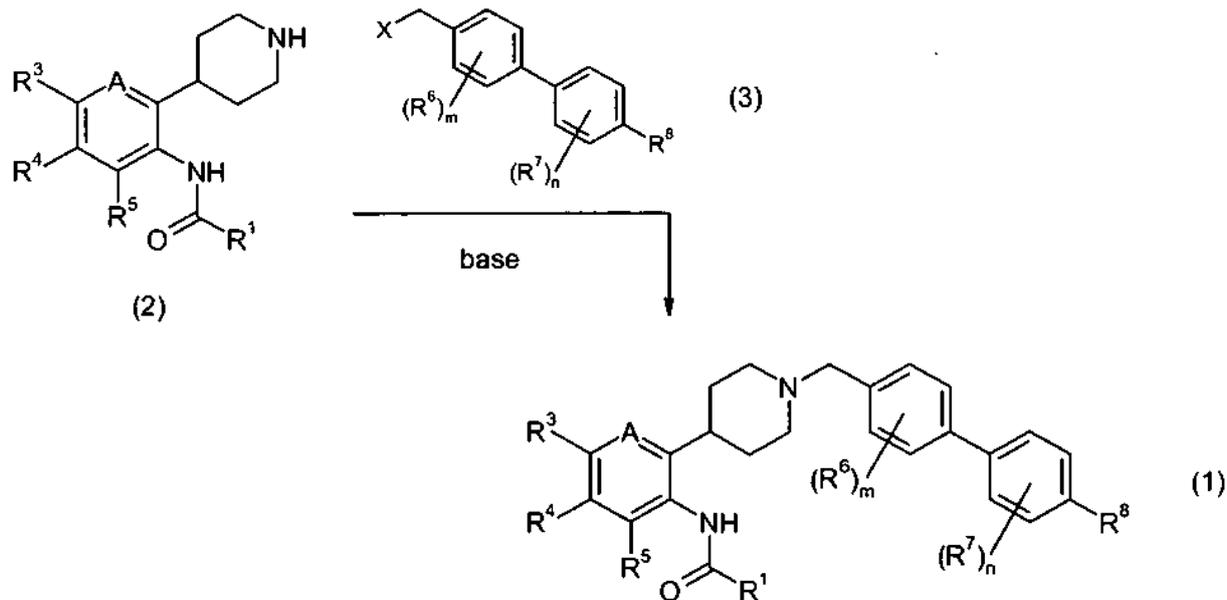
15

Los compuestos de la invención se pueden elaborar mediante una variedad de procedimientos según lo mencionado en el documento WO 2006/003494. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según los Esquemas 1, 2 y 3.

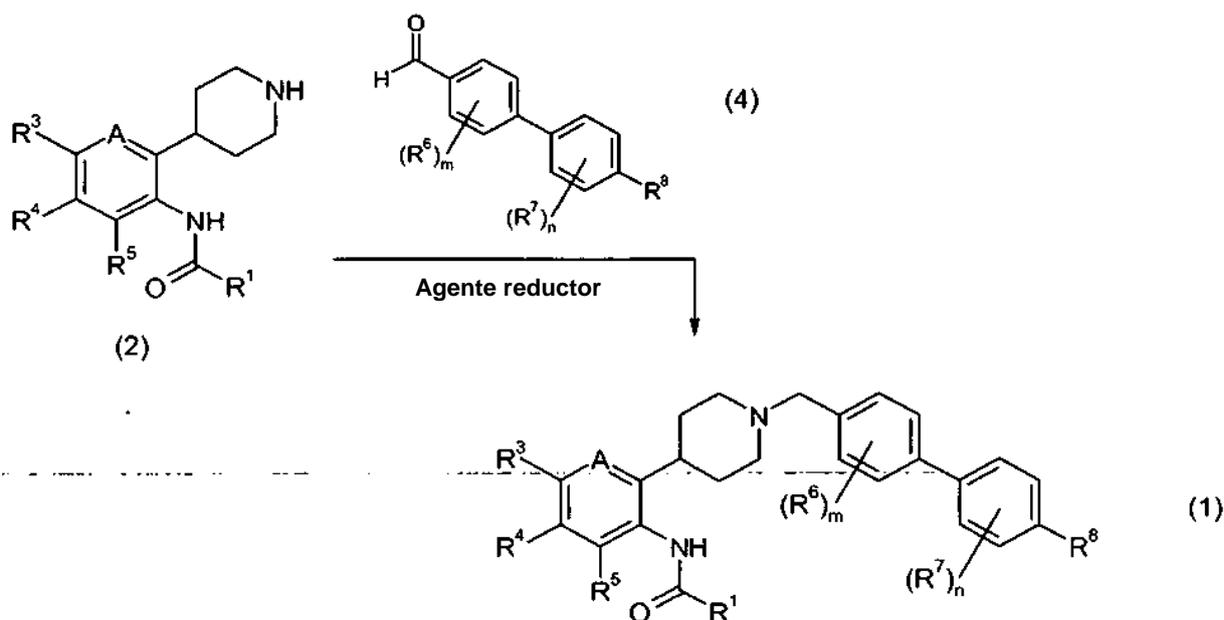
Así pues, es posible obtener un compuesto de fórmula (1), en la que A,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , m,  $R^7$ , n y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), a partir de un compuesto de fórmula (2), en la que A,  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I), mediante la reacción con un compuesto de fórmula (3), en la que  $R^6$ , m,  $R^7$ , n y  $R^8$  son como se definen para un compuesto de fórmula (I) y X es un grupo saliente, tal como un haluro (p. ej., cloruro, bromuro o yoduro) o un sulfonato (p. ej., mesilato o tosilato), en presencia de una base, tal como una amina terciaria (p. ej., diisopropiletilamina o trietilamina), en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, acetonitrilo o *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura de entre 0 °C y 100 °C, comúnmente, a temperatura ambiente, como se muestra el **Esquema 1**.

20

25

**Esquema 1**

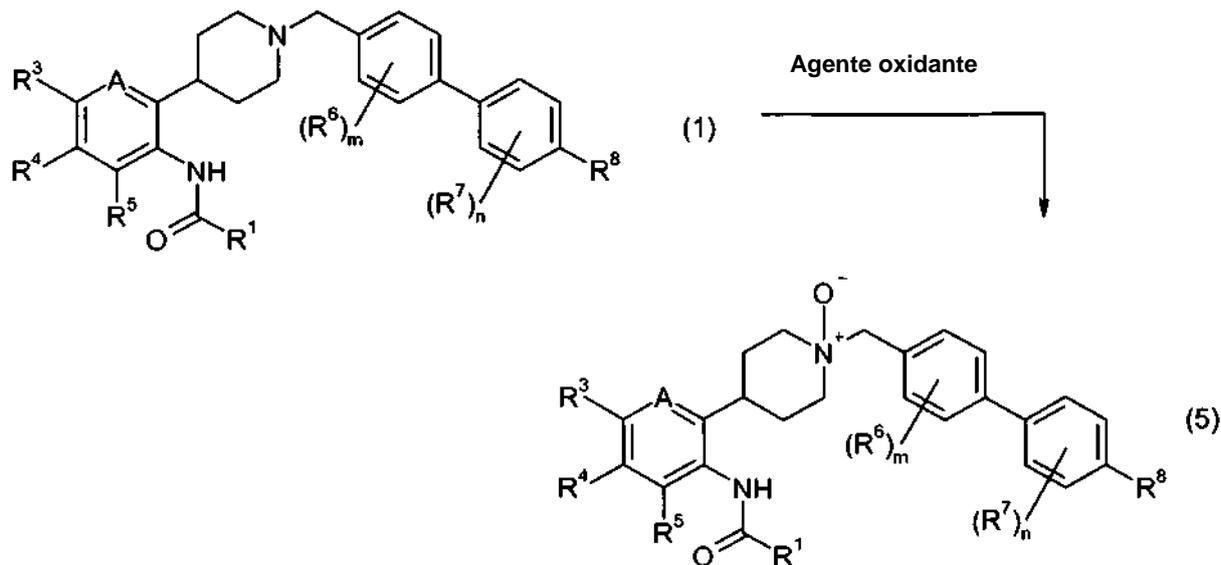
5 Alternativamente, es posible obtener un compuesto de fórmula (1), según lo definido anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (2) según lo definido anteriormente, mediante la reacción con un aldehído de fórmula (4), en la que  $\text{R}^8$  es como se define para un compuesto de fórmula (1), en presencia de un agente reductor, tal como (triacetoxi)borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o borano, o similar, en un disolvente orgánico, tal como tetrahidrofurano, metanol o etanol, a una temperatura de entre 0 °C y 100 °C, comúnmente, a temperatura ambiente, como se muestra en el **Esquema 2**.

**Esquema 2**

10

Los compuestos de fórmula (2) se pueden preparar como se describe en el documento WO 2006/003494. En las preparaciones ejemplares, se pueden encontrar ejemplos de estos procedimientos.

15 Los compuestos de fórmula (3) y (4) bien son compuestos conocidos o se pueden preparar mediante procedimientos conocidos por el experto en la técnica. En las preparaciones ejemplares se pueden encontrar ejemplos de estos procedimientos.

**Esquema 3**

Los N-óxidos de fórmula (5) se pueden preparar mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (1) con un agente oxidante, tal como peróxido de hidrógeno o ácido 3-cloro-peroxibenzoico, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, etanol, metanol o agua, o mezclas de disolventes, a una temperatura de entre -78 °C y 100 °C, comúnmente, a temperatura ambiente, como se muestra en el **Esquema 3**.

El compuesto de fórmula (I) tiene mejores propiedades pesticidas. Por ejemplo, los compuestos pueden tener una mayor actividad insecticida y una mejor fotoestabilidad.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para combatir y controlar infestaciones de plagas de insectos, tales como los del orden Lepidoptera, Diptera, Hemiptera, Thysanoptera, Orthoptera, Dictyoptera, Coleoptera, Siphonaptera, Hymenoptera e Isoptera, así como otras plagas de invertebrados como, por ejemplo, plagas de ácaros, nematodos y moluscos. De aquí en adelante, los insectos, ácaros, nematodos y moluscos se denominan colectivamente plagas. Las plagas que se pueden combatir y controlar mediante el uso de los compuestos de la invención incluyen aquellas plagas asociadas con la agricultura (cuyo término incluye el crecimiento de cultivos de productos alimentarios y textiles), la horticultura y la cría de animales, los animales de compañía, la silvicultura y el almacenamiento de productos de origen vegetal (tales como fruta, grano y madera); aquellas plagas asociadas con el daño producido a estructuras artificiales y la transmisión de enfermedades humanas y animales; y también las plagas molestas (tales como las moscas).

Los ejemplos de especies de plagas que se pueden controlar mediante los compuestos de fórmula (I) incluyen: *Myzus persicae* (pulgón), *Aphis gossypii* (pulgón), *Aphis fabae* (pulgón), *Lygus* spp. (chinchas), *Dysdercus* spp. (chinchas), *Nilaparvata lugens* (saltahojas), *Nephotettix inciticeps* (saltahojas), *Nezara* spp. (chinchas apestosas), *Euschistus* spp. (chinchas apestosas), *Leptocorisa* spp. (chinchas apestosas), *Frankliniella occidentalis* (trip), *Thrips* spp. (trips), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata), *Anthonomus grandis* (gorgojo del algodón), *Aonidiella* spp. (cochinillas), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Bemisia tabaci* (mosca blanca), *Ostrinia nubilalis* (barrenador del maíz), *Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón), *Heliothis virescens* (cogollero del tabaco), *Helicoverpa armigera* (gusano bellotero del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano bellotero del algodón), *Sylepta derogata* (perforador de la hoja del algodón), *Pieris brassicae* (mariposa blanca), *Plutella xylostella* (polilla de la col), *Agrotis* spp. (gusanos cortadores), *Chilo suppressalis* (barrenador del arroz), *Locusta migratoria* (langosta), *Chortiocetes terminifera* (langosta), *Diabrotica* spp. (gusanos de la raíz), *Panonychus ulmi* (ácaros de los frutales), *Panonychus citri* (ácaros de los cítricos), *Tetranychus urticae* (arañuela roja), *Tetranychus cinnabarinus* (araña roja del clavel), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Brevipalpus* spp. (ácaros planos), *Boophilus microplus* (garrapata común del ganado), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro), *Ctenocephalides felis* (piojo del gato), *Liriomyza* spp. (minadores de hojas), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Aedes aegypti* (mosquito), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Culex* spp. (mosquitos), *Lucilia* spp. (moscas azules de la carne), *Blattella germanica* (cucaracha), *Periplaneta americana* (cucaracha), *Blatta orientalis* (cucaracha), termitas de la familia Mastotermitidae (por ejemplo, *Mastotermites* spp.), Kalotermitidae (por ejemplo, *Neotermites* spp.), Rhinotermitidae (por ejemplo, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *R. speratu*, *R. virginicus*, *R. hesperus* y *R. santonensis*) y Termitidae (por ejemplo, *Globitermes sulfureus*), *Solenopsis geminata* (hormiga brava), *Monomorium pharaonis* (hormiga cosechadora), *Damalinea* spp. y *Linognathus* spp. (piojos mordedores y chupadores), *Meloidogyne* spp. (nematodos de las raíces), *Globodera* spp. y *Heterodera* spp. (nematodos quísticos), *Pratylenchus* spp. (nematodos de los prados), *Rhodopholus* spp. (nematodos del plátano), *Tylenchulus* spp. (nematodos de los cítricos), *Haemonchus contortus* (palo de barbero o gusano común del

estómago), *Caenorhabditis elegans* (gusano del vinagre), *Trichostrongylus* spp. (nematodos gastrointestinales) y *Deroceas reticulatum* (babosa).

5 Por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende aplicar una cantidad insecticida, acaricida, nematicida o molusquicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición que contiene un compuesto de fórmula (I), a una plaga, a un sitio de acción de una plaga, preferentemente, a una planta o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga. Los compuestos de fórmula (I) se usan, preferentemente, contra insectos, ácaros o nematodos.

El término "planta", como se usa en la presente memoria, incluye plantas de semillero, arbustos y árboles.

10 Se entiende que los cultivos también incluyen aquellos cultivos que se han vuelto tolerantes a herbicidas o a clases de herbicidas (p. ej., inhibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO y HPPD) mediante procedimientos convencionales de cultivo o mediante ingeniería genética. Un ejemplo de cultivo que se ha vuelto tolerante a las imidazolinonas, p.ej., a imazamox, mediante procedimientos de cultivo convencionales es la colza de verano (canola) Clearfield®. Los ejemplos de cultivos que se han vuelto tolerantes a los herbicidas mediante procedimientos de ingeniería genética incluyen, p.ej., las variedades de maíz resistentes al glifosato y glufosinato, que se encuentran comercialmente  
15 disponibles con los nombres comerciales RoundupReady® y LibertyLink®.

También se entenderá como cultivos aquéllos que se hayan vuelto resistentes a insectos dañinos mediante procedimientos de ingeniería genética, por ejemplo, el maíz Bt (resistente al barrenador del maíz), algodón Bt (resistente al gorgojo del algodón) y también las patatas Bt (resistentes al escarabajo de la patata). Los ejemplos de maíz Bt son los híbridos de maíz Bt 176 de NK® (Syngenta Seeds). Los ejemplos de plantas transgénicas que comprenden uno o más genes que codifican resistencia a un insecticida y expresan una o más toxinas son KnockOut® (maíz), Yield Gard® (maíz), NuCOTIN33B® (algodón), Bollgard® (algodón), NewLeaf® (patatas), NatureGard® y Protexcta®.

20 Los cultivos de plantas o sus semillas pueden ser ambos resistentes a herbicidas y, al mismo tiempo, resistentes a ser consumidos por insectos (eventos transgénicos "acumulados"). Por ejemplo, la semilla puede tener la capacidad de expresar una proteína Cry3 insecticida, y al mismo tiempo, ser tolerante al glifosato.

También se entenderán como cultivos aquéllos obtenidos mediante procedimientos convencionales de cultivo o ingeniería genética y que contengan las denominadas características de producción mejoradas (p.ej., una mejor estabilidad de almacenamiento, un mayor valor nutricional y un mejor sabor).

30 Para aplicar un compuesto de fórmula (I) como un insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida a una plaga, a un sitio de acción de una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga, el compuesto de fórmula (I) se formula, normalmente, en una composición que incluye, además del compuesto de fórmula (I), un diluyente o vehículo inerte adecuado y, opcionalmente, un agente tensioactivo (ATA). Los ATA son compuestos químicos que pueden modificar las propiedades de una interfase (por ejemplo, interfases líquido/sólido, líquido/aire o líquido/líquido) disminuyendo la tensión interfacial y, por tanto, generando cambios en otras propiedades (por ejemplo, dispersión, emulsión y humectación). Se prefiere que todas las composiciones (tanto las formulaciones sólidas como las líquidas) comprendan, en peso, del 0,0001 al 95%, más preferentemente, del 1 al 85%, por ejemplo, del 5 al 60%, de un compuesto de fórmula (I). La composición se usa generalmente para el control de las plagas de manera que se aplica un compuesto de fórmula (I) a razón de 0,1 g a 10 kg por hectárea, preferentemente, de 1 g a 6 kg por hectárea, más preferentemente, de 1 g a 1 kg por hectárea.

40 Cuando se usa en una desinfección de semillas, el compuesto de fórmula (I) se usa a razón de 0,0001 g a 10 g (por ejemplo, 0,001 g o 0,05 g), preferentemente, de 0,005 g a 10 g, más preferentemente, de 0,005 g a 4 g, por kilogramo de semilla.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida que comprende una cantidad insecticida, acaricida, nematicida o molusquicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente adecuado del mismo. La composición es preferentemente una composición insecticida, acaricida, nematicida o molusquicida.

50 En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para combatir y controlar plagas en un sitio de acción, que comprende tratar las plagas o el sitio de acción de las plagas con una cantidad insecticida, acaricida, nematicida o molusquicidamente eficaz de una composición que comprende un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (I) se usan, preferentemente, contra insectos, ácaros o nematodos.

55 Las composiciones se pueden seleccionar de una serie de tipos de formulación, incluyendo polvos espolvoreables (DP), polvos solubles (SP), gránulos hidrosolubles (SG), gránulos hidrodispersables (WG), polvos humectantes (WP), gránulos (GR) (liberación lenta o rápida), concentrados solubles (SL), líquidos miscibles en aceite (OL), líquidos de volumen ultra-bajo (UL), concentrados emulsionables (EC), concentrados dispersables (DC), emulsiones (tanto de aceite en agua (EW) como de agua en aceite (EO)), microemulsiones (ME), concentrados de suspensiones (SC), aerosoles, formulaciones de nebulización/humo, suspensiones de cápsulas (CS) y formulaciones de tratamiento de semillas. El tipo de formulación seleccionado dependerá, en cualquier caso, del propósito particular

previsto y de las propiedades físicas, químicas y biológicas del compuesto de fórmula (I).

Los polvos espolvoreables (DP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes sólidos (por ejemplo, arcillas naturales, caolín, pirofilita, bentonita, alúmina, montmorillonita, kieselguhr, tiza, tierras de diatomeas, fosfatos de calcio, carbonatos de calcio y magnesio, azufre, cal, polvo fino, talco y otros vehículos sólidos orgánicos e inorgánicos), y moliendo mecánicamente la mezcla hasta obtener un polvo fino.

Los polvos solubles (SP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con una o más sales inorgánicas hidrosolubles (tales como bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o sulfato de magnesio) o uno o más sólidos orgánicos hidrosolubles (tales como un polisacárido) y, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes dispersantes o una mezcla de dichos agentes para mejorar la dispersibilidad/solubilidad en agua. Entonces se muele la mezcla hasta obtener un polvo fino. También es posible granular composiciones similares para formar gránulos hidrosolubles (SG).

Los polvos humectables (WP) se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula (I) con uno o más diluyentes o vehículos sólidos, uno o más agentes humectantes y, preferentemente, uno o más agentes dispersantes y, opcionalmente, uno o más agentes de suspensión para facilitar la dispersión en líquidos. Entonces se muele la mezcla hasta obtener un polvo fino. También se pueden granular composiciones similares para formar gránulos hidrodispersables (SG).

Los gránulos (GR) se pueden formar bien mediante la granulación de una mezcla de un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos sólidos en polvo, o a partir de gránulos huecos preformados mediante la absorción de un compuesto de fórmula (I) (o de una disolución del mismo en un agente adecuado) en un material granular poroso (tal como piedra pómez, attapulgita, arcilla esméctica, kieselguhr, tierras de diatomeas o mazorcas de maíz molidas) o mediante la adsorción de un compuesto de fórmula (I) (o una disolución del mismo en un agente adecuado) en un material central duro (tal como arenas, silicatos, carbonatos minerales, sulfatos o fosfatos) y si es necesario, mediante secado. Los agentes que se usan comúnmente para potenciar la absorción o la adsorción incluyen disolventes (tales como disolventes del petróleo alifáticos y aromáticos, alcoholes, éteres, cetonas y ésteres) y agentes adhesivos (tales como acetatos de polivinilo, alcoholes polivinílicos, dextrinas, azúcares y aceites vegetales). También se pueden incluir uno o más de otros aditivos en gránulos (por ejemplo, un agente emulsionante, agente humectante o agente dispersante).

Los concentrados dispersables (DC) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en agua o en un disolvente orgánico, tal como una cetona, alcohol o éter glicólico. Estas soluciones pueden contener un agente tensioactivo (por ejemplo para mejorar la dilución en agua o para evitar la cristalización en un tanque de pulverización).

Los concentrados emulsionables (EC) o las emulsiones de aceite en agua (EW) se pueden preparar disolviendo un compuesto de fórmula (I) en un disolvente orgánico (que contenga, opcionalmente, uno o más agentes humectantes, uno o más agentes emulsionantes o una mezcla de dichos agentes). Los disolventes orgánicos adecuados para su uso en los EC incluyen hidrocarburos aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos, ejemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 y SOLVESSO 200; SOLVESSO es una marca comercial registrada), cetonas (tal como ciclohexanona o metilciclohexanona) y alcoholes (tales como alcohol bencílico, alcohol furfurílico o butanol), *N*-alquilpirrolidonas (tales como *N*-metilpirrolidona o *N*-octilpirrolidona), dimetilamidas o ácidos grasos (tales como dimetildiamida de ácido graso(C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>)) e hidrocarburos clorados. Un producto EC puede emulsionarse espontáneamente al añadirse al agua, para producir una emulsión con estabilidad suficiente como para permitir la aplicación en pulverización mediante el equipo apropiado. La preparación de una EW implica la obtención de un compuesto de fórmula (I) bien en forma de líquido (si no es un líquido a temperatura ambiente, puede fundirse a una temperatura razonable, normalmente inferior a los 70°C) o de solución (disolviéndolo en un disolvente apropiado) y luego emulsionando el líquido o la solución resultantes en agua que contenga uno o más ATA, con alta cizalladura, para producir una emulsión. Los disolventes adecuados para su uso en los EW incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados (tales como clorobencenos), disolventes aromáticos (tales como alquilbencenos o alquilnaftalenos) y otros disolventes orgánicos apropiados que tienen una baja hidrosolubilidad.

Las microemulsiones (ME) se pueden preparar mezclando agua con una mezcla de uno o más disolventes con uno o más ATA, para producir espontáneamente una formulación líquida isotrópica termodinámicamente estable. Un compuesto de fórmula (I) está presente inicialmente bien en el agua o en la mezcla disolvente/ ATA. Los disolventes adecuados para su uso en las ME incluyen los descritos anteriormente en la presente memoria para su uso en EC o en EW. Una ME puede ser bien un sistema de aceite en agua o de agua en aceite (la determinación de cuál de los sistemas es el que está presente se puede realizar mediante mediciones de la conductividad) y puede ser adecuada para mezclar pesticidas hidrosolubles o liposolubles en la misma formulación. Una ME es adecuada para diluirse en agua, permaneciendo bien como una microemulsión o formando una emulsión convencional de aceite en agua.

Los concentrados de suspensiones (SC) pueden comprender suspensiones acuosas o no acuosas de partículas sólidas insolubles finamente divididas de un compuesto de fórmula (I). Los SC se pueden preparar moliendo con un molino de bolas o de vidrio el compuesto sólido de fórmula (I) en un medio adecuado, opcionalmente, con uno o más agentes dispersantes, para producir una suspensión de partículas finas del compuesto. Se pueden incluir uno o más

agentes humectantes en la composición y se puede incluir un agente de suspensión para reducir la velocidad a la que sedimentan las partículas. Alternativamente, es posible moler en seco un compuesto de fórmula (I) y añadirlo a agua que contenga los agentes descritos anteriormente en la presente memoria para producir el producto final deseado.

5 Las formulaciones en aerosol comprenden un compuesto de fórmula (I) y un propelente adecuado (por ejemplo, *n*-butano). También es posible disolver o dispersar un compuesto de fórmula (I) en un medio adecuado (por ejemplo, agua o un líquido hidromiscible, tal como *n*-propanol) para proporcionar composiciones para su uso en bombas de pulverización no presurizadas de acción manual.

10 Un compuesto de fórmula (I) se puede mezclar en estado seco con una mezcla pirotécnica para formar una composición adecuada para generar, en un espacio cerrado, un humo que contenga el compuesto.

15 Las suspensiones de cápsulas (CS) se pueden preparar de una manera similar a la preparación de las formulaciones EW, pero con una fase adicional de polimerización, de manera que se obtenga una dispersión acuosa de gotas de aceite, en la que cada gota de aceite esté encapsulada por una cubierta polimérica y contenga un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, un vehículo o diluyente del mismo. La cubierta polimérica se puede producir bien mediante una reacción de policondensación interfacial o mediante un procedimiento de coacervación. Las composiciones se pueden proporcionar para la liberación controlada del compuesto de fórmula (I) y se pueden usar para el tratamiento de semillas. También es posible formular un compuesto de fórmula (I) en una matriz polimérica biodegradable para proporcionar una liberación lenta y controlada del compuesto.

20 Una composición puede incluir uno o más aditivos para mejorar la función biológica de la composición (por ejemplo, mejorando la humectación, retención o distribución en las superficies; resistencia a la lluvia en las superficies tratadas; o captación o movilidad de un compuesto de fórmula (I)). Tales aditivos incluyen agentes tensioactivos, aditivos de pulverización basados en aceites, por ejemplo, ciertos aceites minerales o aceites vegetales naturales (tales como el aceite de soja y el aceite de colza) y mezclas de estos con otros adyuvantes biointensificadores (componentes que pueden ayudar o modificar la acción de un compuesto de fórmula (I)).

25 También es posible formular un compuesto de fórmula (I) para su uso como un tratamiento de semillas, por ejemplo, como una composición en polvo, incluyendo un polvo para el tratamiento en seco de las semillas (DS), un polvo hidrosoluble (SS) o un polvo hidrodispersable para el tratamiento en suspensión (WS), o como una composición líquida, incluyendo un concentrado fluido (FS), una solución (LS) o una suspensión de cápsulas (CS). Las preparaciones de las composiciones de DS, SS, WS, FS y LS son muy similares a las de las composiciones de DP, SP, WP, SC y DC, respectivamente, descritas anteriormente. Las composiciones para tratar las semillas pueden incluir un agente para potenciar la adhesión de la composición a la semilla (por ejemplo, un aceite mineral o una barrera filmógena).

Los agentes humectantes, los agentes dispersantes y los agentes emulsionantes pueden ser ATA de tipo catiónico, aniónico, anfótero o no iónico.

35 Los ATA adecuados de tipo catiónico incluyen compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, bromuro de cetiltrimetilamonio), imidazolinas y sales de amina.

40 Los ATA aniónicos adecuados incluyen sales de metales alcalinos de ácidos grasos, sales de monoésteres alifáticos del ácido sulfúrico (por ejemplo laurilsulfato de sodio), sales de compuestos aromáticos sulfonados (por ejemplo, dodecilmecenosulfonato de sodio, dodecilmecenosulfonato de calcio, sulfonato de butilnaftaleno y mezclas de sulfonatos de di-*isopropil*- y tri-*isopropil*-naftaleno), étersulfatos, étersulfatos de alcoholes (por ejemplo, lauriléter-3-sulfato de sodio), étercarboxilatos (por ejemplo, lauriléter-3-carboxilato de sodio), ésteres de fosfatos (productos de la reacción entre uno o más alcoholes de ácidos grasos y el ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) o pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por ejemplo, la reacción entre el alcohol laurílico y el ácido tetrafosfórico; adicionalmente, estos productos pueden estar etoxilados), sulfosuccinamatos, parafina o sulfonatos de olefina, tauratos y lignosulfonatos.

45 Los ATA adecuados del tipo anfótero incluyen betaínas, propionatos y glicinatos.

Los ATA adecuados del tipo no iónico incluyen los productos de condensación de óxidos de alquileo, tales como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno o mezclas de los mismos, con alcoholes de ácidos grasos (tales como alcohol oleílico o alcohol cetílico) o con alquilfenoles (tales como octilfenol, nonilfenol u octilcresol); ésteres parciales derivados de ácidos grasos de cadena larga o anhídridos de hexitol; productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno; polímeros de bloques (que comprenden óxido de etileno y óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por ejemplo, ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos), óxidos de amina (por ejemplo, óxido de laurildimetilamina); y lecitinas.

55 Los agentes de suspensión adecuados incluyen coloides hidrófilos (tales como polisacáridos, polivinilpirrolidona o carboximetilcelulosa de sodio) y arcillas expansivas (tales como bentonita o attapulgita).

Un compuesto de fórmula (I) se puede aplicar mediante cualquiera de los procedimientos conocidos de aplicación de

- compuestos pesticidas. Por ejemplo, se puede aplicar, formulado o no formulado, a las plagas o un sitio de acción de las plagas (tal como un hábitat de las plagas, o una planta en crecimiento propensa a ser infectada por las plagas) o a cualquier parte de la planta, incluyendo el follaje, los tallos, las ramas o las raíces, a la semilla antes de su plantación o a otros medios en los que las plantas estén creciendo o vayan a plantarse (tal como el suelo de alrededor de las raíces, el suelo en general, el agua de los arrozales o los sistemas de cultivo hidropónico), directamente o se puede pulverizar, espolvorear, aplicar mediante inmersión, aplicar como una formulación en crema o en pasta, aplicar como un vapor o aplicar mediante distribución o incorporación de una composición (tal como una composición granular o una composición envasada en una bolsa hidrosoluble) en el suelo o en un entorno acuoso.
- 5 Un compuesto de fórmula (I) también se puede inyectar en las plantas o pulverizar en la vegetación, usando técnicas de pulverización electrodinámica u otros procedimientos de bajo volumen o se puede aplicar mediante sistemas de irrigación aérea o de terrenos.
- 10 Las composiciones para su uso como preparaciones acuosas (soluciones o dispersiones acuosas), generalmente, se suministran en forma de un concentrado que contiene una elevada proporción del principio activo, añadiéndose el concentrado al agua antes de su uso. Estos concentrados, que pueden incluir DC, SC, EC, EW, ME, SG, SP, WP, WG y CS a menudo se requieren para resistir el almacenamiento durante periodos prolongados y, tras tal almacenamiento, poderse añadir al agua para formar preparaciones acuosas que se mantengan homogéneas durante un tiempo suficiente para permitir su aplicación con un equipo de pulverización convencional. Tales preparaciones acuosas pueden contener cantidades variables de un compuesto de fórmula (I) (por ejemplo, del 0,0001 al 10 % en peso) en función del propósito para el que se vayan a usar.
- 15 Un compuesto de fórmula (I) se puede usar en mezclas con fertilizantes (por ejemplo, fertilizantes que contengan nitrógeno, potasio o fósforo). Los tipos de formulación adecuados incluyen gránulos del fertilizante. Las mezclas adecuadas contienen hasta el 25% en peso del compuesto de fórmula (I).
- 20 Por tanto, la invención también proporciona una composición fertilizante que comprende un fertilizante y un compuesto de fórmula (I).
- 25 Las composiciones de la presente invención pueden contener otros compuestos que tengan actividad biológica, por ejemplo micronutrientes o compuestos que tengan actividad fungicida o que posean actividad de regulación del crecimiento de la planta, herbicida, insecticida, nematocida o acaricida.
- El compuesto de fórmula (I) puede ser el único principio activo de la composición o se puede administrar con uno o más principios activos adicionales, tales como un pesticida, fungicida, sinergista, herbicida o regulador del crecimiento de la planta, cuando resulte apropiado. Un principio activo adicional puede: proporcionar una composición que tenga un espectro más amplio de actividad o que aumente la persistencia en un sitio de acción; sinergizar la actividad o complementar la actividad (por ejemplo, aumentando la velocidad del efecto o superando la repelencia) del compuesto de fórmula (I); o ayudar a superar o evitar el desarrollo de la resistencia a los componentes individuales. El principio activo adicional particular dependerá de la utilidad a la que se destina la composición. Los ejemplos de pesticidas adecuados incluyen los siguientes:
- 30 a) piretroides, tales como permetrina, cipermetrina, fenvalerato, esfenvalerato, deltametrina, cihalotrina (en particular, lambda-cihalotrina), bifentrina, fenpropatrina, ciflutrina, teflutrina, piretroides seguros para los peces (por ejemplo, etofemprox), piretrina natural, tetrametrina, s-bioaletrina, fenflutrina, praletrina o carboxilato de 5-bencil-3-furilmetil-(E)-(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(2-oxotiolan-3-ilidenometil)ciclopropano;
- 40 b) organofosfatos, tales como profenofos, sulprofos, acefato, metil-paratión, azinfos-metilo, dementon-s-metilo, heptenofos, tiometon, fenamifos, monocrotofos, profenofos, triazofos, metamidofos, di-metoato, fosfamidon, malatión, clorpirifos, fosalona, terbufos, fensulfotión, fonofos, forato, foxim, pirimifosmetilo, pirimifosetil, fenitrotión, fostiazato o diazinón;
- 45 c) carbamatos (incluyendo arilcarbamatos), tal como pirimicarb, triazamato, cloetocarb, carbofurano, furatiocarb, etiofencarb, aldicarb, tiofurox, carbosulfán, bendiocarb, fenobucarb, propoxur, metomilo u oxamilo;
- d) benzoil-ureas, tales como diflubenzurón, triflumurón, hexaflumurón, flufenoxurón o clorfluarzurón;
- e) compuestos orgánicos de estaño, tales como cihexatín, óxido de fembutatín o azociclotín;
- 50 f) pirazoles, tales como tebufenpirado y fenpiroximato;
- g) macrolidos, tales como avermectinas o milbemicinas, por ejemplo, abamectina, benzoato de emamectina, ivermectina, milbemicina o espinosad, espinetoram o azadiractina;
- h) hormonas o feromonas;
- i) compuestos organoclorados, tales como endosulfán, hexacloruro de benceno, DDT, clordano o dieldrina;
- 55 j) amidinas, tales como clordimeform o amitraz;
- k) agentes fumigantes, tales como cloropicrina, dicloropropano, bromuro de metilo o metam;
- l) compuestos neonicotinoides, tales como imidacloprid, tiacloprid, acetamiprid, clotianidina, nitempiram, dinotefurano o tiametoxam;
- m) diacilhidrazinas, tales como tebufenocida, cromafenocida o metoxifenocida;
- 60 n) difeniléteres, tales como difenolán o piriproxifeno;
- o) indoxacarb;

- p) clorfenapir;  
 q) pimetrozina o pirifluquinazón;  
 r) espirotetramat, espiroclifeno o espiromesifeno;  
 s) flubendiamida, clorantraniliprol o ciantraniliprol;  
 t) cienopirafén o ciflumetofén; o  
 u) sulfoxaflor.

Además de las principales clases químicas de pesticidas enumeradas anteriormente, en la composición, se pueden emplear otros pesticidas que tengan dianas particulares, si son apropiados para la utilidad a la que se destina la composición. Por ejemplo, se pueden emplear insecticidas selectivos para determinados cultivos, por ejemplo, insecticidas específicos de barrenadores del tallo (tal como cartap) o insecticidas específicos de minadores (tales como buprofezín) para el uso en el arroz. Alternativamente, también se pueden incluir en las composiciones insecticidas o acaricidas específicos de especies/fases de insectos (por ejemplo, acaricidas ovolarvicidas, tales como clofentezina, flubenzimina, hexitiazox o tetradifón; acaricidas motilicidas, tales como dicofol o propargita; acaricidas, tales como bromopropilato o clorobencilato; o reguladores del crecimiento, tales como hidrametilnona, ciromazina, metopreno, clorfluazurón o diflubenzurón).

Los ejemplos de compuestos fungicidas que se pueden incluir en la composición de la invención son (*E*)-*N*-metil-2-[2-(2,5-dimetilfenoximetil)fenil]-2-metoxi-iminoacetamida (SSF-129), 4-bromo-2-ciano-*N,N*-dimetil-6-trifluorometilbencimidazol-1-sulfonamida,  $\alpha$ -[*N*-(3-cloro-2,6-xilil)-2-metoxiacetamido]- $\gamma$ -butirolactona, 4-cloro-2-ciano-*N,N*-dimetil-5-*p*-tolilimidazol-1-sulfonamida (IKF-916, ciamidazosulfamida), 3-5-dicloro-*N*-(3-cloro-1-etil-1-metil-2-oxopropil)-4-metilbenzamida (RH-7281, zoxamida), *N*-alil-4,5,-dimetil-2-trimetilsililtiofeno-3-carboxamida (MON65500), *N*-(1-ciano-1,2-dimetilpropil)-2-(2,4-diclorofenoxi)propionamida (AC382042), *N*-(2-metoxi-5-piridil)-ciclopropano carboxamida, acibenzolar (CGA245704), alanicarb, aldimorf, anilazina, azaconazol, azoxistrobina, benalaxilo, benomilo, biloxazol, bitertanol, blasticidina S, bromuconazol, bupirimate, captafol, captan, carbendazim, clorhidrato de carbendazim, carboxina, carpropamid, carvona, CGA41396, CGA41397, quinometionato, clorotalonil, clorozolinato, clozilacon, compuestos que contienen cobre, tales como oxiclورو de cobre, oxiquinolato de cobre, sulfato de cobre, talato de cobre y mezcla de Bordeaux, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, debacarb, di-2-piridildisulfuro 1,1'-dióxido, diclofluanida, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, difenzoquat, diflumetorim, tiofosfato de *O,O*-di-*iso*-propil-*S*-bencilo, dimefluazol, dimetconazol, dimetomorf, dimetirimol, diniconazol, dinocap, ditanona, cloruro de dodecil-dimetilamonio, dodemorf, dodina, doguadina, edifenfos, epoxiconazol, etirimol, etil(*Z*)-*N*-bencil-*N*[(metil(metil-tioetilidenaminooxicarbonil)amino)tio]- $\beta$ -alaninato, etridiazol, famoxadona, fenamidona (RPA407213), fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida (KBR2738), fencipclonil, fenpropidín, fenpropimorf, acetato de fentín, hidróxido de fentín, ferbam, ferimzón, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluoroimida, fluquinconazol, flusilazol, flutolanil, flutriafol, folpet, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, hexaconazol, hidroxiisoxazol, himexazol, imazalil, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb (SZX0722), isopropanil-butyl-carbamato, isoprotiolano, kasugamicina, kresoxim-metilo, LY186054, LY211795, LY248908, mancozeb, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronil, metalaxil, metconazol, metiram, metiram-cinc, metominostrobina, miclobutanil, neoasozín, dimetilditiocarbamato de níquel, nitroal-*isopropilo*, nuarimol, ofurace, compuestos de organomercurio, oxadixil, oxasulfurón, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, óxido de fenazina, fosetil-Al, ácidos de fósforo, ftalida, picoxistrobina (ZA1963), polioxina D, poliram, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propiconazol, propineb, ácido propiónico, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, piroquilón, piroxifur, pirrolnitrina, compuestos de amonio cuaternario, quinometionato, quinoxifeno, quintozeno, sipconazol (F-155), pentaclorofenato de sodio, espiroxamina, estreptomina, azufre, tebuconazol, teclotalam, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamid, 2-(tiocianometilitio)benzotiazol, tiofanato-metilo, tiram, timibenconazol, tolclofos-metilo, toliifluanida, triadimefón, triadimenol, triazbutil, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina (CGA279202), triforina, triflumizol, triticonazol, validamicina A, vapam, vinclozolina, zineb y ziram.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden mezclar con suelo, turba u otro medio de enraizamiento para la protección de plantas contra enfermedades de transmisión en semillas, transmisión en suelo o de hongos foliares.

Los ejemplos de sinergistas adecuados para su uso en las composiciones incluyen butóxido de piperonilo, sesamex, safroxan y dodecil-imidazol.

Los herbicidas y reguladores de crecimiento de las plantas adecuados para su inclusión en las composiciones dependerán del objetivo al que se dirijan y del efecto requerido.

Un ejemplo de un herbicida selectivo del arroz que se puede incluir es el propanil. Un ejemplo de un regulador del crecimiento de las plantas para su uso en el algodón es PIX<sup>TM</sup>.

Algunas mezclas pueden comprender principios activos con propiedades físicas, químicas o biológicas significativamente diferentes, de manera que no conduzcan fácilmente por sí mismas al mismo tipo de formulación convencional. En estas circunstancias, es posible preparar otros tipos de formulación. Por ejemplo, cuando un principio activo es un sólido insoluble en agua y el otro es un líquido insoluble en agua, se puede no obstante dispersar cada principio activo en la misma fase acuosa continua, mediante la dispersión del principio activo sólido en forma de suspensión (usando una preparación análoga a la de un SC), pero dispersando el principio activo

líquido en forma de emulsión (usando una preparación análoga a la de una EW). La composición resultante es una formulación de suspoemulsión (SE).

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 CL-EM. Los espectros se registraron en un espectrómetro de masas ZMD (Micromass, Manchester, RU) o ZQ (Waters Corp. Milford, MA, EE.UU.) dotado de una fuente de electrospray (IEN; temperatura de la fuente: 80 a 100 °C; temperatura de desolvatación: 200 a 250 °C; voltaje del cono: 30 V; flujo gaseoso del cono: 50 l/h, flujo gaseoso de la desolvatación: 400 a 600 l/h, intervalo de masas: 150 a 1000 Da) y una CLAR Agilent 1100 (columna: Gemini C18, tamaño de partícula: 3 µm, 110 Angstrom, 30 x 3 mm (Phenomenex, Torrance, CA, EE.UU.); temperatura de la columna: 60 °C; caudal: 1,7 ml/min; eluyente A: H<sub>2</sub>O/HCOOH 100:0,05; eluyente B: MeCN/MeOH/HCOOH 80:20:0,04; gradiente: 0 min B al 5%; 2-2,8 min B al 100%; 2,9-3 min B al 5%; detección UV: 200-500 nm, resolución: 2 nm. El flujo se dividió tras la columna antes del análisis de EM. TR significa tiempo de retención.

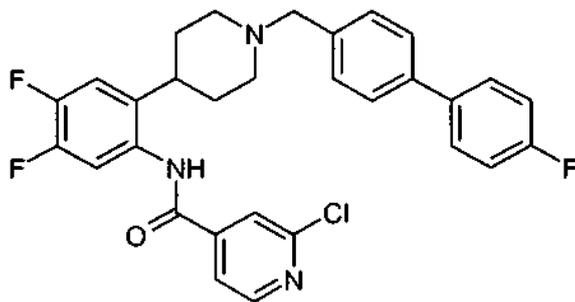
10 Alternativamente, para los compuestos A25, A26, A27, A28, A27, C27 y C29, se usó un procedimiento de CL-EM (Waters Alliance 2795 LC) con las siguientes condiciones de gradiente para la CLAR (Disolvente A: 0,1% de ácido fórmico en agua y Disolvente B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo).

| Tiempo (minutos) | A(%) | B (%) | Caudal (ml/min) |
|------------------|------|-------|-----------------|
| 0                | 80   | 20    | 1,7             |
| 2,5              | 0    | 100   | 1,7             |
| 2,8              | 0    | 100   | 1,7             |
| 2,9              | 80   | 20    | 1,7             |

15 Tipo de columna: Water atlantis dc18; longitud de la columna: 20 mm; diámetro interno de la columna: 3 mm; tamaño de partícula: 3 micrómetros; Temperatura: 40 °C.

### Ejemplo 1

20 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-(4,5-difluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil)-isonicotinamida (Compuesto A3 de la Tabla A).

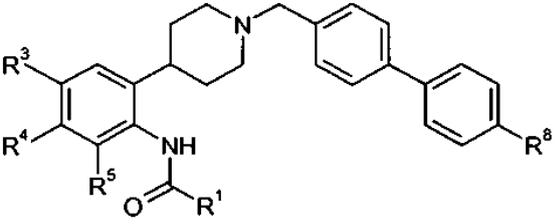


25 Se agitó una mezcla de 2-cloro-N-(4,5-difluoro-2-piperidin-4-il-fenil)-isonicotinamida (100 mg) (preparada según procedimientos análogos a los descritos en el documento WO 2006/003494), 4-clorometil-4'-fluoro-bifenilo (52,1 mg) (preparado según lo descrito en el documento WO 2003/084916) y carbonato de potasio (104 mg) en acetonitrilo (10 ml) a 60 °C durante 48 horas. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo + metanol al 1%), proporcionando el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido amorfo blanco. EM (EN+) 536/538 (MH<sup>+</sup>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,77 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 7,07-7,73 (m, 13H), 8,60 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 1:

30

Tabla A:

| Compuestos de fórmula (Ia)  |                         |                                   |                  |                |                |                    |           |              |
|---|-------------------------|-----------------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|--------------|
|  |                         |                                   |                  |                |                |                    |           |              |
| N.º de comp.  | R <sup>1</sup>          | R <sup>3</sup>                    | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)     |
| A1  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | H                                 | -CH <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,39 min  | 514          |
| A2  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                                 | F                | F              | F              | sólido             | 1,42 min  | 554          |
| A3  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                                 | F                | H              | F              | sólido             | 1,45 min  | 536          |
| A4  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | H                                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,48 min  | 568          |
| A5  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                                 | H                | H              | F              | sólido             | 1,37 min  | 518          |
| A6  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -OCF <sub>3</sub>                 | H                | H              | F              | sólido             | 1,48 min  | 584          |
| A7  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F              | sólido             | 1,42 min  | 568          |
| A8  | 2-cloro-pirid-4-ilo     | OCHF <sub>2</sub>                 | H                | H              | F              | sólido             | 1,48 min  | 566/568      |
| A9  | 2-fluoro-pirid-4-ilo    | -OCHF <sub>2</sub>                | H                | H              | F              | sólido             | 1,31 min  | 550          |
| A10   | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo | -OCHF <sub>2</sub>                | H                | H              | F              | sólido             | 1,47 min  | 600/602 /604 |
| A11   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | CF(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                | H              | F              | sólido             | 1,65 min  | 668/670      |
| A12   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Br                                | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,65 min  | 646/648 /650 |
| A13   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Cl                                | H                | H              | F              | sólido             | 1,39 min  | 534          |
| A14   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Br                                | F                | H              | F              | goma               | 1,41 min  | 596/598 /600 |
| A15   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Cl                                | F                | H              | F              | 90-92 °C           | 1,41 min  | 552/554/556  |
| A16   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | H                                 | Cl               | H              | F              | sólido             | 1,38 min  | 534          |
| A17   | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Cl                                | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,50 min  | 602/604 /606 |

ES 2 375 914 T3

(Continuación)

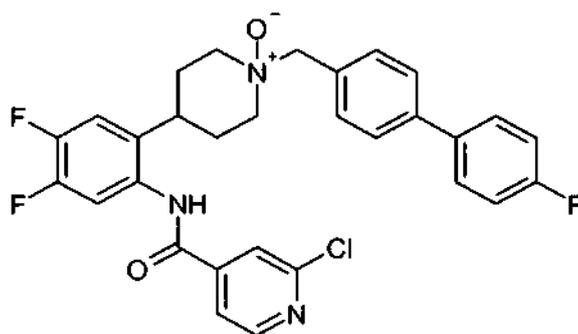
| N.º de comp. | R <sup>1</sup>          | R <sup>3</sup>     | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>    | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)        |
|--------------|-------------------------|--------------------|------------------|----------------|-------------------|--------------------|-----------|-----------------|
| A18          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | Br                 | F                | Br             | F                 | sólido             | 1,47 min  | 674/676/678/680 |
| A19          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | -CF <sub>3</sub> | H              | F                 | sólido             | 1,45 min  | 586/588         |
| A20          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>   | F                | H              | F                 | sólido             | 1,47 min  | 586/588         |
| A21          | 2-fluoro-pirid-4-ilo    | F                  | H                | H              | F                 | sólido             | 1,29 min  | 502             |
| A22          | 2-bromo-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | F                 | sólido             | 1,34 min  | 562             |
| A23          | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo | F                  | H                | H              | F                 | sólido             | 1,42 min  | 552             |
| A24          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | CH=CH <sub>2</sub> | F                | H              | F                 | sólido             | 1,42 min  | 544/546         |
| A25          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | -CF <sub>3</sub>  | -                  | 1,28 min  | 568,2           |
| A26          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | H                 | -                  | 1,15 min. | 500,2           |
| A27          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | Cl                | -                  | 1,21 min  | 534,2           |
| A28          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | -CH <sub>3</sub>  | -                  | 1,17 min. | 514,2           |
| A29          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | H                | H              | Br                | -                  | 1,25 min. | 578,1           |
| A30          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | ciclo-propilo      | F                | H              | F                 | sólido             | 1,46 min  | 558/560         |
| A31          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>   | H                | H              | Cl                | >250 °C            | 1,50 min  | 584/586         |
| A32          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>   | H                | H              | -CF <sub>3</sub>  | 167-171 °C         | 1,54 min  | 618/620         |
| A33          | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo | Br                 | F                | H              | F                 | 87-89 °C           | 1,53 min  | 630/632/634/636 |
| A34          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -OCF <sub>3</sub>  | Cl               | H              | F                 | 64-68 °C           | 1,54 min  | 618/620 /622    |
| A35          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | F                  | Cl               | H              | F                 | 49-53 °C           | 1,43 min  | 552/554         |
| A36          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>   | H                | H              | -OCH <sub>3</sub> | 150-152 °C         | 1,44 min  | 580/582         |
| A37          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>   | Cl               | H              | F                 | 165-167 °C         | 1,52 min  | 602/604         |
| A38          | 2-cloro-pirid-4-ilo     | -SCF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 | 59-63 °C           | 1,52 min  | 600/602         |

(Continuación)

| N.º de comp. | R <sup>1</sup>               | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup>    | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>    | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)        |
|--------------|------------------------------|------------------|-------------------|----------------|-------------------|--------------------|-----------|-----------------|
| A39          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | Cl               | Cl                | H              | F                 | 71-73 °C           | 1,43 min  | 568/570/572/574 |
| A40          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CN              | F                 | H              | F                 | 162-165 °C         | 1,36 min  | 543/545         |
| A41          | 5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 | espuma             | 1,43 min  | 586/588         |
| A42          | 2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 | espuma             | 1,43 min  | 586/588         |
| A43          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | -CN               | 97-98 °C           | 1,39 min  | 575/577         |
| A44          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | -OCF <sub>3</sub> | 80-81 °C           | 1,49 min  | 634/635 /636    |
| A45          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | Br                | 80-81 °C           | 1,52 min  | 628/630         |
| A46          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | H                | -OCF <sub>3</sub> | H              | F                 | 104-105 °C         | 1,46 min  | 584/586         |
| A47          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | -C≡CH             | 80-81 °C           | 1,48 min  | 574/576         |
| A48          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | -ciclopropilo     | 82-83 °C           | 1,55 min  | 590/592         |
| A49          | 2-cloro-6-propil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 |                    | 1,44 min  | 610             |
| A50          | 2-cloro-6-etil-pirid-4-ilo   | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 |                    | 1,37 min  | 596             |
| A51          | 3-trifluorometil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 |                    | 1,18 min  | 602             |
| A52          | pirid-4-ilo                  | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 |                    | 1,04 min  | 534             |
| A53          | 2,5-difluoro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub> | H                 | H              | F                 | 212 °C             | 1,39 min  | 581             |

**Ejemplo 2**

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-N-{4,5-difluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1-oxi-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto B1 de la Tabla B).



5 Se añadió una solución de ácido 3-cloro-peroxibenzoico (21,6 mg) en diclorometano (1 ml) en gotas a una solución de 2-cloro-*N*-{4,5-difluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Ejemplo 1) (47 mg) en diclorometano (5 ml) a -40 °C. Se agitó la solución a -40 °C durante 1 hora, luego se calentó hasta 0 °C y se enfrió mediante la adición de carbonato de potasio acuoso (10% en peso) (3 ml). Se extrajo la mezcla 3 veces con diclorometano. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amorfo. EM (EN+) 552/554 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) 1,80 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,64 (m, 6H), 7,83 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,56 (d, 1H).

10 Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 2:

Tabla B:

| Compuestos de fórmula (Ib) |                     |                   |                  |                |                |                    |           |          |
|----------------------------|---------------------|-------------------|------------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
|                            |                     |                   |                  |                |                |                    |           |          |
| N.º de comp.               | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
| B1                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                 | F                | H              | F              | sólido             | 1,40 min  | 552      |
| B2                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | H                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,52 min  | 584      |
| B3                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                 | F                | F              | F              | sólido             | 1,48 min  | 570      |
| B4                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                 | H                | H              | F              | sólido             | 1,41 min  | 534      |
| B5                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | -OCF <sub>3</sub> | H                | H              | F              | sólido             | 1,47 min  | 600      |
| B6                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F              | sólido             | 1,48 min  | 584      |
| B7                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | OCHF <sub>2</sub> | H                | H              | F              | sólido             | 1,41 min  | 582/584  |

(Continuación)

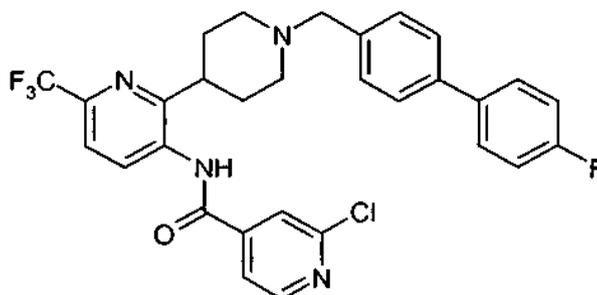
| N.º de comp. | R <sup>1</sup>              | R <sup>3</sup>                     | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>   | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)            |
|--------------|-----------------------------|------------------------------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|-----------|---------------------|
| B8           | 2-fluoro-<br>pirid-4-ilo    | OCHF <sub>2</sub>                  | H                | H              | F                | sólido             | 1,38 min  | 566                 |
| B9           | 2,6-dicloro-<br>pirid-4-ilo | -OCHF <sub>2</sub>                 | H                | H              | F                | sólido             | 1,60 min  | 616/618 /620        |
| B10          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Br                                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | 192-194 °C         | 1,54 min  | 662/664 /666        |
| B11          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Br                                 | F                | H              | F                | 194-196 °C         | 1,48 min  | 612/614 /616        |
| B12          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Cl                                 | F                | H              | F                | 183-185 °C         | 1,44 min  | 568/570 /572        |
| B13          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Cl                                 | H                | H              | F                | sólido             | 1,42 min  | 550                 |
| B14          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Cl                                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | sólido             | 1,54 min  | 618/620 /622        |
| B15          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | CF(C F <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H                | H              | F                | 173-176 °C         | 1,62 min  | 684/686             |
| B16          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Br                                 | F                | Br             | F                | 197-199 °C         | 1,51 min  | 690/692/694/<br>696 |
| B17          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | F                                  | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | 198-200 °C         | 1,49 min  | 602/604             |
| B18          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>                   | F                | H              | F                | 178-180 °C         | 1,50 min  | 602/604             |
| B19          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | H                                  | Cl               | H              | F                | sólido             | 1,43 min  | 550                 |
| B20          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | CH=CH <sub>2</sub>                 | F                | H              | F                | 240-242 °C         | 1,46 min  | 560/562             |
| B21          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>                   | H                | H              | -CF <sub>3</sub> | 170-172 °C         | 1,59 min  | 634/636             |
| B22          | 2,6-dicloro-<br>pirid-4-ilo | Br                                 | F                | H              | F                | 209-213 °C         | 1,57 min  | 648/650 /652        |
| B23          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | ciclopropilo                       | F                | H              | F                | 191-195 °C         | 1,50 min  | 574/576             |
| B24          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | F                                  | Cl               | H              | F                | 184-187 °C         | 1,48 min  | 568/570 /572        |
| B25          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>                   | Cl               | H              | F                | 187-190 °C         | 1,58 min  | 618/620 /622        |
| B26          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | -SCF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | 144-147 °C         | 1,52 min  | 616/618             |
| B27          | 2-cloro-<br>pirid-4-ilo     | Cl                                 | Cl               | H              | F                | 195-197 °C         | 1,48 min  | 584/586/588/<br>590 |

(Continuación)

| N.º comp. | R <sup>1</sup>               | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|-----------|------------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| B28       | 5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 173-175 °C         | 1,47 min  | 602/604  |
| B29       | 2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 184-186 °C         | 1,48 min  | 602/604  |
| B30       | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CN              | F              | H              | F              | 175-179 °C         | 1,44 min  | 559/561  |

**Ejemplo 3**

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-trifluorometil-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C1 de la Tabla C).



10 **Etapa A:** se trató una solución de 3-amino-2-cloro-6-trifluorometil-piridina (0,890 g), *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (1,4 g) (preparado según lo descrito en el documento WO 2006/003494) y tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,200 g) en 1,2-dimetoxietano (45 ml) con fosfato potásico acuoso (1,1M) (1,92 g). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3 horas. El procesamiento acuoso con acetato de etilo proporcionó un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)), dando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,5 g) en forma de un sólido blanco. EM (EN+) 288 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,50 (s, 9H), 2,61 (m, 2H), 3,67 (t, 2H), 4,10 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (d, 1H).

15 **Etapa B:** se disolvió en etanol (40 ml) el compuesto obtenido en la Etapa A (1 g) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10% en peso) (100 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 días. La filtración sobre Celite® produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1 g) en forma de un sólido blanco. EM (EN+) 290/292 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 4,24 (m, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,32 (d, 1H).

25 **Etapa C:** se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (1 g) en tolueno (40 ml) con *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml) y luego con cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo. El cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo se preparó a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico (0,496 g) y cloruro de oxalilo (0,346 ml) en diclorometano (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió en bicarbonato de sodio acuoso (saturado), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)), proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-[(2-cloro-piridin-4-carbonil)-amino]-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,1 g). EM (EN+) 485/487 (MH+), 429/431 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

30 **Etapa D:** se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (300 mg) en diclorometano (15 ml) con ácido trifluoroacético (1,2 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La evaporación del disolvente y el secado del sólido al vacío produjeron trifluoroacetato de 2-cloro-*N*-(6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida. La base libre se obtuvo mediante la extracción básica (acetato de etilo, bicarbonato acuoso

saturado).

**Etapa E:**

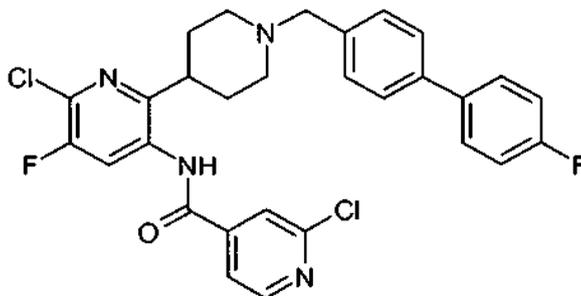
5 Procedimiento A: se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de 2-cloro-*N*-(6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (150 mg), 4-clorometil-4'-fluoro-bifenilo (preparado según lo descrito en el documento WO 2003/084916) (68 mg) y *N,N*-di-isopropiletilamina (0,21 ml) en acetonitrilo (10 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título (79 mg).

10 Procedimiento B: se añadió (triacetoxi)borohidruro de sodio (2 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 2-cloro-*N*-(6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (3 g) (preparada según lo descrito en el documento WO 2006/003494) y 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxaldehído (1,24 g) en tetrahidrofurano (120 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se detuvo la mezcla de reacción mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso (saturado). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó el extracto orgánico sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido (2,4 g).

15 2-Cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida: p.f. 63-66 °C; EM (EN+) 569/571 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,80 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,39-7,61 (m, 8H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (s.a., 1H), 8,45 (d, 1H), 8,64-(d, 1H).

**Ejemplo 4**

20 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[6-cloro-5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C 17 de la Tabla C).



El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(6-cloro-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida según lo descrito en la Etapa E del Ejemplo 3. La 2-cloro-*N*-(6-cloro-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida se preparó de la siguiente manera:

25 **Etapa A:** se trató una solución desgasificada de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina (3,5 g), *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (8,89 g) (preparado según lo descrito en el documento WO 2006/003494) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,84 g) en dioxano (157 ml) con una solución desgasificada de carbonato de sodio (7,6 g) en agua (72 ml). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se evaporó el disolvente al vacío. Se diluyó el residuo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8:2)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',6'-dihidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,6 g) en forma de sólido. EM (EN+) 294 (MH+), 238 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 2,53 (m, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 5,99 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

35 **Etapa B:** se disolvió el compuesto obtenido en la Etapa A (4,4 g) en etanol (170 ml). Se añadieron formiato de amonio (9,4 g) y luego paladio sobre carbón vegetal (10% en peso) (1 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 90 minutos, se filtró a través de Celite® y se eliminó el disolvente al vacío, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,3 g) en forma de sólido. EM (EN+) 296 (MH+), 240 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,69 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 4,23 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

45 **Etapa C:** se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (3,4 g) y *N*-clorosuccinimida (1,72 g) en *N*-metil-pirrolidinona (35 ml) a 110 °C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo varias veces con dietiléter. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico acuoso (diluido) y agua, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (8:2)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-6-cloro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2,9 g) en forma de sólido. EM (EN+) 330 (MH+), 274/276 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,47 (s, 9H), 1,77 (m, 4H), 2,64 (m, 1H), 2,81 (m, 2H),

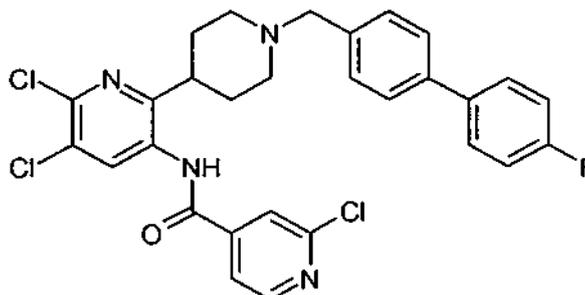
3,78 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 6,76 (d, 1H).

5 **Etapa D:** se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (2 g) en diclorometano (100 ml) con bicarbonato de sodio (5 g) y luego con cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo. El cloruro de 2-cloro-isonicotinoilo se preparó a partir de ácido 2-cloro-isonicotínico (1,24 g) y cloruro de oxalilo (0,72 ml) en diclorometano (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 horas, se vertió en bicarbonato de sodio acuoso (saturado), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 2-cloro-piridin-4-carbonil-amino]-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (2,2 g). EM (EN+) 369/371 (MH+-BOC).

10 **Etapa E:** se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (366 mg) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. La evaporación del disolvente y la precipitación en dietiléter proporcionaron trifluoroacetato de 2-cloro-*N*-(6-cloro-5-fluoro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida.

### Ejemplo 5

15 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[5,6-dicloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2',3', 4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C2 de la Tabla C).



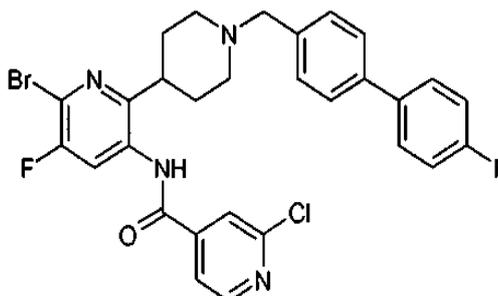
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(5,6-dicloro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, partiendo de 2,5-dicloro-3-amino-piridina en lugar de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina. La Etapa B se sustituyó por el siguiente procedimiento:

20 **Etapa B:** se hidrogenó en metanol (350 ml) a 80°C y 10.000 kPa de hidrógeno la tetrahidropiridina intermedia obtenida en la Etapa A (3 g) en presencia de tetrafluoroborato de 1,1'-bis(di-*iso*-propil-fosfin)ferrocen(1,5-ciclooctadien)rodio (I) (46 mg) durante 21 horas, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-fluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico.

25 Alternativamente, este compuesto intermedio se puede obtener según lo descrito en el documento WO 2006/003494 mediante un acoplamiento de Negishi entre 2,5-dicloro-3-amino-piridina y *tert*-butiléster de ácido 4-yodo-piperidin-1-carboxílico.

### Ejemplo 6

El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-[6-bromo-5-fluoro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2',3',4',5', 6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-2-cloro-isonicotinamida (Compuesto C5 de la Tabla C).

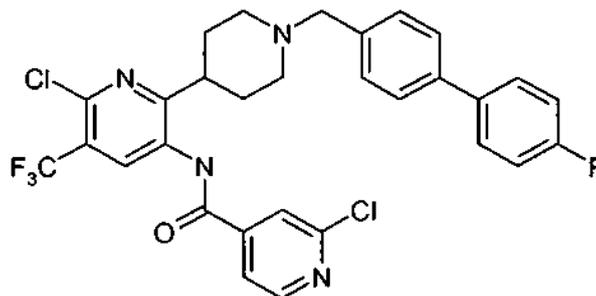


30 El compuesto del título se preparó según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, sustituyendo la *N*-clorosuccinimida por *N*-bromosuccinimida en la Etapa C.

### Ejemplo 7

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[6-cloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-1', 2',3',4',5',6'-

hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C16 de la Tabla C).



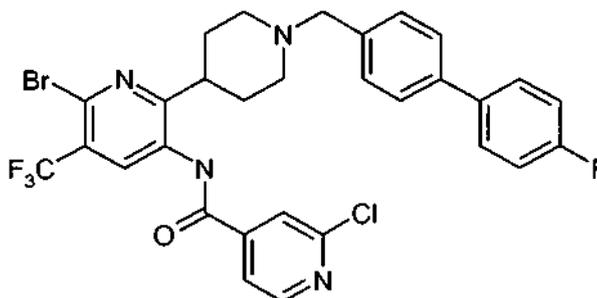
El compuesto del título se preparó según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4, partiendo de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina (preparada según lo descrito en los documentos EP 178260, EP 272824) en lugar de 2-cloro-5-fluoro-3-amino-piridina.

Alternativamente, este compuesto intermedio se puede obtener directamente mediante un acoplamiento de Suzuki con las condiciones descritas en el Ejemplo 3, entre 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina y *tert*-butiléster de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (preparado según lo descrito en el documento WO 2006/003494) seguido por una hidrogenación catalítica homogénea según lo descrito en el Ejemplo 5 (Etapa B').

La preparación de la 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina a partir de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina es la siguiente. Se agitó una solución de 3-amino-2-cloro-5-trifluorometil-piridina (5 g) (preparada según lo descrito en los documentos EP 178260, EP 272824) y *N*-clorosuccinimida (3,7 g) en acetonitrilo (125 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (3:1)) proporcionó 3-amino-2,6-dicloro-5-trifluorometil-piridina (3,5 g): EM (EN+) 231/233/235 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,34 (s, 2H), 7,35 (s, 1H).

#### Ejemplo 8

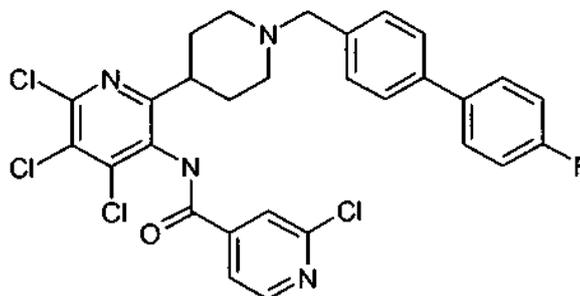
El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[6-bromo-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C15 de la Tabla C).



El compuesto del título se preparó según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 7, sustituyendo la *N*-clorosuccinimida por *N*-bromosuccinimida.

#### Ejemplo 9

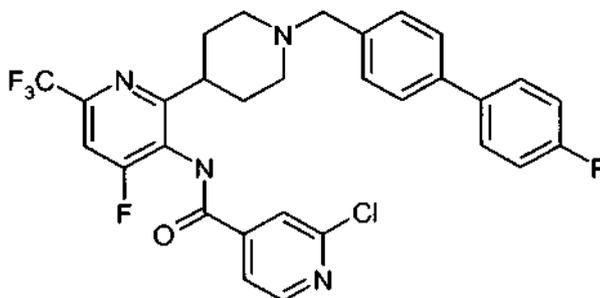
El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[4,5,6-tricloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2', 3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C30 de la Tabla C).



El compuesto del título se preparó según procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 5, usando 2 equivalentes de *N*-clorosuccinimida en la etapa de cloración (Etapa C).

### Ejemplo 10

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-(1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-4-fluoro-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto C41 de la Tabla C).



10 **Etapa A:** se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa B del Ejemplo 3 (10,35 g) y *N*-clorosuccinimida (4,4 g) en *N*-metilpirrolidinona (150 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-cloro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (9,6 g) en forma de espuma. EM (EN+) 380/382 (MH+), 324/326 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,82 (m, 3H), 4,24 (m, 2H), 4,41 (s. a., 2H), 7,46 (s, 1H).

15 **Etapa B:** se calentó una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (7,6 g) y ácido trifluoroacético (61,7 ml) en diclorometano (380 ml) hasta 55 °C. A esta temperatura, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso) (23 ml) durante un período de 30 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 2 horas más. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con diclorometano varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (200 ml). Posteriormente, se añadieron di-*tert*-butil-dicarbonato (5,4 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (14,2 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas. Se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (5:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 4-cloro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,9 g) en forma de espuma. EM (EN+) 410/412 (MH+), 354/356 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,74 (s, 1H).

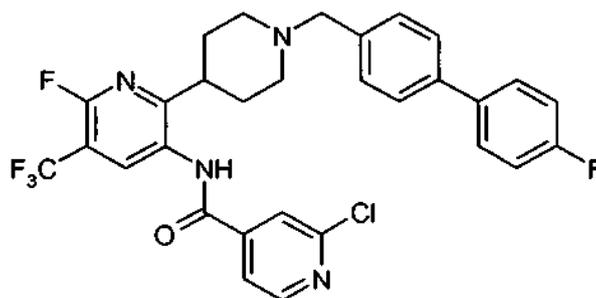
25 **Etapa C:** se agitó a 80 °C durante 1 hora una solución del compuesto obtenido en la Etapa B (1,2 g) y fluoruro de potasio secado mediante pulverización (339 mg) en sulfóxido de dimetilo (57 ml). Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (5:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 4-fluoro-3-nitro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,7 g) en forma de espuma. EM (EN+) 338/339 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,79 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 7,51(d, 1H).

30 **Etapa D:** se disolvió en etanol (48 ml) el compuesto obtenido en la Etapa C (1,8 g) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10% en peso) (500 mg). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 día. La filtración sobre Celite® produjo *tert*-butiléster de ácido 3-amino-4-fluoro-6-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,6 g) en forma de un sólido blanco. EM (EN+) 364/365 (MH+), 308/309 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48(s, 9H), 1,85 (m, 4H), 2,86 (m, 3H), 3,90 (s.a., 2H), 4,25 (m, 2H), 7,22 (d, 1H).

35 Entonces se trató el compuesto obtenido en la Etapa D según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (Etapa C y Etapa D), obteniendo el compuesto del título.

### Ejemplo 11

40 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-(1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-4-fluoro-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto C31 de la Tabla C).



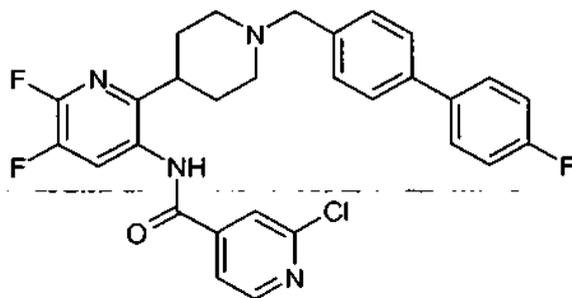
**Etapa A:** se añadió ácido trifluoroacético (32 ml) a una solución del *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-cloro-5-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bi-piridinil-1'-carboxílico intermedio (4g), obtenido según lo descrito en el Ejemplo 8 mediante un acoplamiento de Suzuki seguido por una hidrogenación catalítica, en diclorometano (200 ml). Se calentó la solución hasta 55 °C y a esta temperatura, se añadió lentamente peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso) (10,5 ml) durante un período de 30 minutos. Se mantuvo la mezcla de reacción a esta temperatura durante 90 minutos más, antes de verterla en agua, y se extrajo con diclorometano varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. Se volvió a disolver el residuo en diclorometano (110 ml). Luego se añadieron di-*tert*-butil-dicarbonato (3,5 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,6 ml), y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se detuvo la mezcla de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (10:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 6-cloro-3-nitro-5-trifluorometil-3'[4',5',6'-tetrahidro-2'*H*]-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (3 g) en forma de espuma. EM (EN+) 410/412 (MH+), 354/356 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,49 (s, 9H), 1,89 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,48 (s, 1H).

**Etapa B:** se agitó a 80 °C durante 40 minutos una solución del compuesto obtenido en la Etapa A (2,5 g) y fluoruro de potasio secado mediante pulverización (710 mg) en dimetilsulfóxido (120 ml). Se vertió la mezcla de reacción en una mezcla de hielo y agua, y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (5:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 6-fluoro-3-nitro-5-trifluorometil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (1,13 g) en forma de espuma. EM (EN+) 338/339 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,48 (s, 9H), 1,90 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 4,29 (m, 2H), 8,57 (d, 1H).

Entonces se trató el compuesto obtenido en la Etapa B según los procedimientos descritos en el Ejemplo 3 (Etapa B, Etapa C y Etapa D), obteniendo el compuesto del título.

### Ejemplo 12

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5,6-difluoro-1',2',3', 4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il}-isonicotinamida (Compuesto C25 de la Tabla C).



**Etapa A:** a una solución del compuesto obtenido en la Etapa C del Ejemplo 4 (5 g) y ácido trifluoroacético (46,5 ml) en cloroformo (324 ml) a 50 °C, se añadió peróxido de hidrógeno acuoso en gotas (30% en peso) (15,7 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 1 hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. Se lavó la solución con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto intermedio, 6-cloro-5-fluoro-3-nitro-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinilo (4 g), en forma de aceite. EM (EN+) 260 (MH+). Se trató el compuesto intermedio con di-*tert*-butil-dicarbonato (4 g) y trietilamina (6,3 ml) en diclorometano (250 ml) durante 12 horas, proporcionando, tras un procesamiento acuoso, *tert*-butiléster de ácido 6-cloro-5-fluoro-3-nitro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (4,3 g) en forma de aceite rojo. EM (EN+) 360 (MH+), 345 (M-isopreno + CH<sub>3</sub>CN), 305 (M-isopreno), 260 (MH+-BOC).

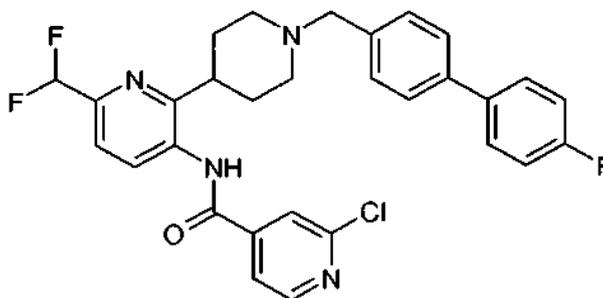
**Etapa B:** se disolvieron el producto obtenido en la Etapa A (3,3 g), fluoruro de potasio secado por pulverización (1,06 g) y bromuro de tetrafenilfosfonio (7,6 g) en acetonitrilo (23 ml) y se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante 8 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se retiró el sólido blanco mediante filtración y se concentró el filtrado al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (9:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido 5,6-difluoro-3-nitro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,85 g): EM (EN+) 329 (M-isopreno + CH<sub>3</sub>CN), 288 (M-isopreno), 244 (MH+-BOC); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,80 (m, 4H), 2,79 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 4,22 (m, 2H), 8,13 (t, 1H).

**Etapa C:** se hidrogenó el producto obtenido en la Etapa B (694 mg) a temperatura ambiente en metanol, proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5,6-difluoro-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (390 mg) en forma de aceite amarillo: EM (EN+) 314 (MH+), 258 (M-isopreno); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,45 (s, 9H), 1,75 (m, 4H), 2,70 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,90 (t, 1H).

El producto obtenido en la Etapa C (313 mg) se convirtió en el compuesto del título siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 (Etapa D y Etapa E).

### Ejemplo 13

- 15 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-(1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-difluorometil-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto C6 de la Tabla C).



**Etapa A:** se suspendió 6-(clorodifluorometil)-nicotinonitrilo (35,4 g, preparado según lo descrito en *Tetrahedron Letters*, 39 (43), 1998, 7965) en ácido clorhídrico concentrado (245 ml) y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se añadió una mezcla de hielo y agua. Se aisló el sólido blanco mediante filtración y se secó en un alto vacío, dando ácido 6-(clorodifluorometil)-nicotínico (36 g). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,30 (s.a., 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,51 (dd, 1H), 9,17 (d, 1H).

**Etapa B:** bajo una atmósfera de nitrógeno, se preparó una solución de *tert*-butanol (100 ml), polvo de tamaño molecular (4 Angstrom) (23 g) y trietilamina (9,36 ml). Tras agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente, se añadió el compuesto obtenido en la Etapa A (10 g), seguido por difenilfosforilazida (16,3 g). Se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo durante 3 horas y luego se filtró a través de Celite®. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con dietiléter varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (5:1)) proporcionó *tert*-butiléster de ácido [6-(clorodifluorometil)-piridin-3-il]-carbámico (10,6 g). EM (EN+) 279/281 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,55 (s, 9H), 7,52 (d, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,47 (d, 1H).

**Etapa C:** se disolvió en etanol (110 ml) el compuesto obtenido en la Etapa B (5,57 g) y, tras desgasificar, se añadió paladio sobre carbón vegetal (10% en peso) (1 g). Bajo una atmósfera de hidrógeno, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. La filtración sobre Celite® produjo *tert*-butiléster de ácido (6-difluorometil-piridin-3-il)-carbámico (4,8 g) en forma de espuma. EM (EN+) 245/246 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,54 (s, 9H), 7,15 (t, 1H), 7,91 (m, 1H), 9,03 (m, 1H), 9,33 (m, 2H).

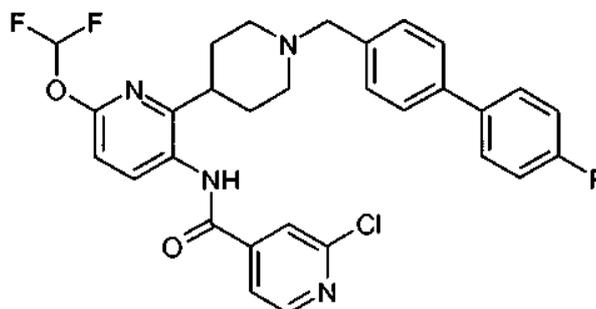
**Etapa D:** se trató una solución del compuesto obtenido en la Etapa C (5,9 g) en diclorometano (80 ml) con ácido trifluoroacético (3,7 ml) a temperatura ambiente durante 12 horas. Se vertió la mezcla de reacción en bicarbonato de sodio acuoso (saturado) y se lavó varias veces con diclorometano. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)) proporcionó 6-difluorometil-piridin-3-il-amina (2,1 g): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,98 (s.a., 2H), 6,56 (t, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

**Etapa E:** se agitó una solución del compuesto obtenido en la Etapa D (2,1 g) y *N*-bromosuccinimida (2,56 g) en acetonitrilo (50 ml) a 0 °C durante 10 minutos. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo varias veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)) proporcionó 2-bromo-6-difluorometil-piridin-3-il-amina (2,5 g) en forma de sólido. EM (EN+) 223/225 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,38 (s.a., 2H), 6,52 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

Entonces se trató el compuesto obtenido en la Etapa E según los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 (Etapa A, Etapa B, Etapa C y Etapa D), obteniendo el compuesto del título.

#### Ejemplo 14

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-(1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-difluorometoxi-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto C40 de la Tabla C).



El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 4. La 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina se preparó de la siguiente manera:

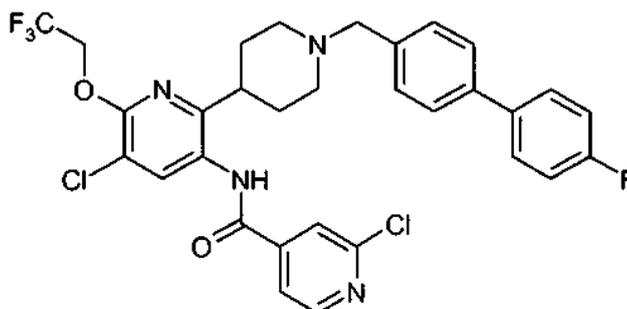
10 **Etapa A:** se trató 2-hidroxi-5-nitro-piridina (5 g) con clorodifluoroacetato de sodio (11,5 g) en acetonitrilo en reflujo (186 ml) durante 2 días. Se evaporó el disolvente, se vertió el residuo en acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo (1:1)) proporcionó 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina (1 g, 15%) y 1-difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona (90 mg; 1,5%). 2-Difluorometoxi-5-nitro-piridina: EM (EN+) 191 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7,05 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 8,53 (dd, 1H), 9,09 (d, 1H). 1-Difluorometil-5-nitro-1*H*-piridin-2-ona: EM (EN+) 191 (MH+);  
15 6,65 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,73 (d, 1H).

**Etapa B:** se trató la 2-difluorometoxi-5-nitro-piridina obtenida en la Etapa A (1,6 g) con hierro (5 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,23 ml) en etanol (15 ml) y agua (2,5 ml) a 80 °C durante 20 minutos. La filtración sobre Celite® y la evaporación del disolvente produjeron 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina (1,4 g) en forma de sólido naranja. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,51 (s.a., 2H), 6,89 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H).

20 **Etapa C:** se trató la 6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina obtenida en la Etapa B (1,36 g) con *N*-bromosuccinimida (1,51 g) en acetonitrilo durante 10 minutos. Se vertió la solución en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío. La cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (7:3)) proporcionó 2-bromo-6-difluorometoxi-piridin-3-il-amina en forma de aceite rojo. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,95 (s.a., 2H), 6,72 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H).

#### 25 Ejemplo 15

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[5-cloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C9 de la Tabla C).



30 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-5-cloro-6-trifluoroetoxi-piridin-3-il-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 (sin la Etapa C). La 2-bromo-5-cloro-6-trifluoroetoxi-piridin-3-il-amina se preparó de la siguiente forma:

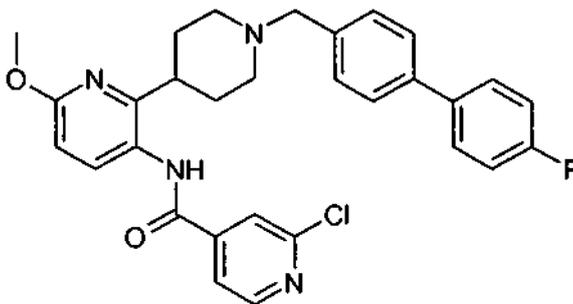
35 **Etapa A:** se agitó una solución de 2,3-dicloro-5-nitro-piridina (5 g, *Synthesis*, 1990 (6), 499-501), 2,2,2-trifluoroetanol (2,6 g) y carbonato de potasio (5,4 g) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) a 80 °C durante 1 hora. Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo. Se aisló el precipitado mediante filtración y se secó bajo un alto vacío, proporcionando 3-cloro-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (5,65 g).

**Etapa B:** se redujo la 3-cloro-5-nitro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina (5,39 g) obtenida en la Etapa A con hierro (13,6 g) y ácido clorhídrico concentrado (0,73 ml) en etanol (6,5 ml) y agua (1 ml) a 80°C durante 1 hora. La filtración sobre Celite® y la evaporación del disolvente seguida de la cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (9:1)) proporcionaron 3-cloro-5-amino-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (3,1g).

- 5 **Etapa C:** se sometió la 3-cloro-5-amino-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridina (3,05 g) obtenida en la Etapa B a una bromación con *N*-bromosuccinimida (2,4 g) en acetonitrilo (68 ml) según lo descrito en el Ejemplo 14, Etapa C, dando 2-bromo-5-cloro-6-trifluoroetoxi-piridin-3-il-amina (4,12 g) en forma de aceite rojo. EM (EN+) 305/307/309 (MH<sup>+</sup>); 346/348/350 (MH<sup>+</sup> + CH<sub>3</sub>CN); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,80 (s.a., 2H), 4,65 (c, 2H), 7,10 (s, 1H).

### Ejemplo 16

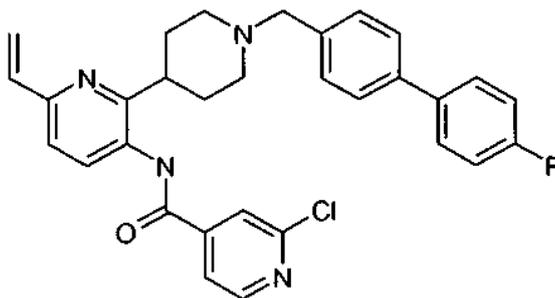
- 10 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-metoxi-1',2',3',4', 5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C10 de la Tabla C).



El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-cloro-6-metoxi-piridin-3-il-amina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3.

### Ejemplo 17

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-vinil-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il)-isonicotinamida (Compuesto C11 de la Tabla C).

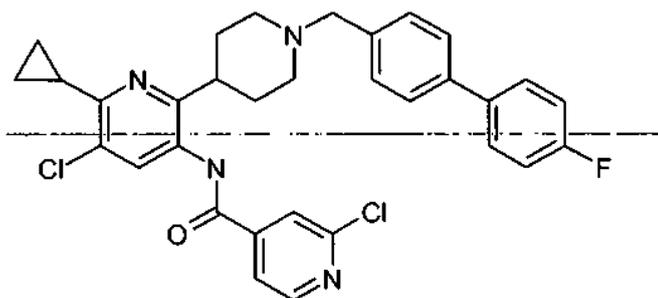


- 20 El compuesto del título se obtuvo a partir de *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-vinil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapa C a Etapa E. El *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-vinil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se obtuvo de la siguiente manera:

- Se calentó a reflujo durante 3 horas una solución de *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,49 g, preparada a partir de 3-amino-2-bromo-piridina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 6, Etapa A a Etapa C), estaño de tributilvinilo (0,36 g), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,035 g) en tolueno (20 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo (1:1)), proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-6-vinil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,32 g) en forma de sólido amarillo. EM (EN+) 443/445 (MH<sup>+</sup>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,40 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 5,4 (d, 1H), 6,2 (d, 1H), 6,7 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,5 (d, 1H).

### Ejemplo 18

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[5-cloro-6-ciclopropil-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C 13 de la Tabla C).

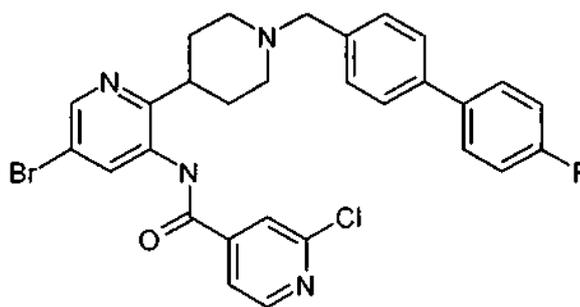


5 El compuesto del título se obtuvo a partir de *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-cloro-6-ciclopropil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 3, Etapa C a Etapa E. El *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-cloro-6-ciclopropil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico se obtuvo de la siguiente manera:

10 Se radió en un microondas a 150°C durante 20 minutos una solución de *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-cloro-6-bromo-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,59 g, preparada según procedimientos descritos en el Ejemplo 5 con *N*-bromosuccinimida en lugar de *N*-clorosuccinimida en la Etapa C), ácido ciclopropilborónico (0,086 g), tetraquis(trifenilfosfin)paladio (0,094 g), carbonato de potasio (0,14 g) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) y agua (0,2 ml).  
 15 Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso (saturado), agua y luego salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/acetato de etilo (9:1)), proporcionando *tert*-butiléster de ácido 3-amino-5-cloro-6-ciclopropil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'*H*-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,30 g) en forma de sólido amarillo. EM (EN+) 491/493 (MH<sup>+</sup>); <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,0-1,1 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,60 (m, 1H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 8,60 (d, 1H).

#### Ejemplo 19

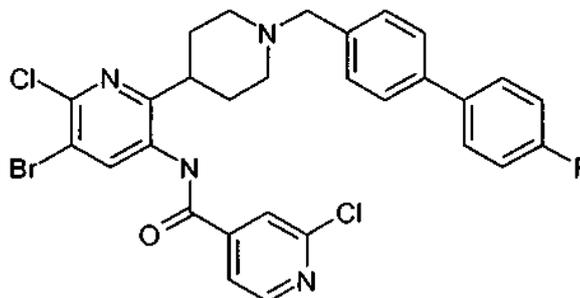
El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-[5-bromo-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-2-cloro-isonicotinamida (Compuesto C23 de la Tabla C).



20 El compuesto del título se obtuvo a partir de 2,5-dibromo-3-aminopiridina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 sin la Etapa C.

#### Ejemplo 20

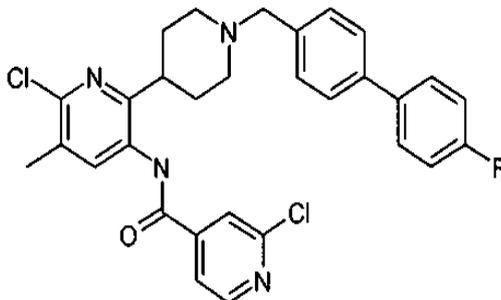
25 El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-[5-bromo-6-cloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-2-cloro-isonicotinamida (Compuesto C24 de la Tabla C).



El compuesto del título se obtuvo a partir de 2,5-dibromo-3-aminopiridina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 5.

### Ejemplo 21

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[6-cloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-1', 2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto C26 de la Tabla C).



El compuesto del título se obtuvo a partir de 2-bromo-5-metil-3-aminopiridina siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 4.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos 3 a 21:

10

Tabla C:

| Compuestos de fórmula (Ic) |                                      |                   |                |                |                |                    |           |             |
|----------------------------|--------------------------------------|-------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|-------------|
|                            |                                      |                   |                |                |                |                    |           |             |
| N.º de comp.               | R <sup>1</sup>                       | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)    |
| C1                         | 2-cloro-pirid-4-ilo                  | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F              | 63-66 °C           | 1,42 min  | 569/571     |
| C2                         | 2-cloro-pirid-4-ilo                  | Cl                | Cl             | H              | F              | 84-86 °C           | 1,46 min  | 569/571     |
| C3                         | 2-fluoro-pirid-4-ilo                 | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F              | sólido             | 1,40 min  | 553         |
| C4                         | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo              | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F              | sólido             | 1,51 min  | 603/605/607 |
| C5                         | 2-cloro-pirid-4-ilo                  | Br                | F              | H              | F              | 88-93 °C           | 1,41 min  | 597/599     |
| C6                         | 2-cloro-pirid-4-ilo                  | -CHF <sub>2</sub> | H              | H              | F              | sólido             | 1,36 min  | 551/553     |
| C7                         | 2-(cloro-difluoro-metil)-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F              | sólido             | 1,48 min  | 619/621/623 |
| C8                         | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo              | -CHF <sub>2</sub> | H              | H              | F              | sólido             | 1,45 min  | 585/587/589 |

ES 2 375 914 T3

(Continuación)

| N.º de comp. | R <sup>1</sup>              | R <sup>3</sup>                      | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)        |
|--------------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|-----------------|
| C9           | 2-cloro-pirid-4-ilo         | OCH <sub>2</sub><br>CF <sub>3</sub> | Cl               | H              | F              | 82-86 °C           | 1,52 min  | 633/635         |
| C10          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | OCH <sub>3</sub>                    | H                | H              | F              | 87-90 °C           | 1,35 min  | 531             |
| C11          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | CH=C<br>H <sub>2</sub>              | H                | H              | F              | 79-80 °C           | 1,36 min  | 527             |
| C12          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | CH=C<br>H <sub>2</sub>              | Cl               | H              | F              | 88-90 °C           | 1,60 min  | 561/563         |
| C13          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | ciclo-propilo                       | Cl               | H              | F              | 78-80 °C           | 1,63 min  | 575/577         |
| C14          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | ciclo-propilo                       | H                | H              | F              | sólido             | 1,52 min  | 541/543         |
| C15          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | Br                                  | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,63 min  | 649/651<br>/653 |
| C16          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | Cl                                  | -CF <sub>3</sub> | H              | F              | sólido             | 1,49 min  | 603/605<br>/607 |
| C17          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | Cl                                  | F                | H              | F              | 84-93 °C           | 1,39 min  | 553/555         |
| C18          | 2,5-dicloro-pirid-4-ilo     | -CF <sub>3</sub>                    | H                | H              | F              | sólido             | 1,47 min  | 603/605<br>/607 |
| C19          | 2-fluoro-pirid-4-ilo        | Cl                                  | Cl               | H              | F              | 91-95 °C           | 1,40 min  | 553/555         |
| C20          | 2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo | Cl                                  | Cl               | H              | F              | 94-98 °C           | 1,47 min  | 583/585         |
| C21          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | ciclo-propilo                       | F                | H              | F              | 82-83 °C           | 1,48 min  | 559/561         |
| C22          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | H                                   | ciclo-propilo    | H              | F              | 118-120 °C         | 1,37 min  | 541/543         |
| C23          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | H                                   | Br               | H              | F              | 87-89 °C           | 1,39 min  | 579/581         |
| C24          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | Cl                                  | Br               | H              | F              | 88-89 °C           | 1,47 min  | 615/617         |
| C25          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | F                                   | F                | H              | F              | 71-73 °C           | 1,38 min  | 537/539         |
| C26          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | Cl                                  | -CH <sub>3</sub> | H              | F              | espuma             | 1,40 min  | 549/551         |
| C27          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | -CF <sub>3</sub>                    | H                | H              | H              | -                  | 1,29 min. | 551,2           |
| C28          | 2-cloro-pirid-4-ilo         | -CF <sub>3</sub>                    | H                | H              | Cl             | 70 °C              | 1,55 min  | 585/587         |

ES 2 375 914 T3

(Continuación)

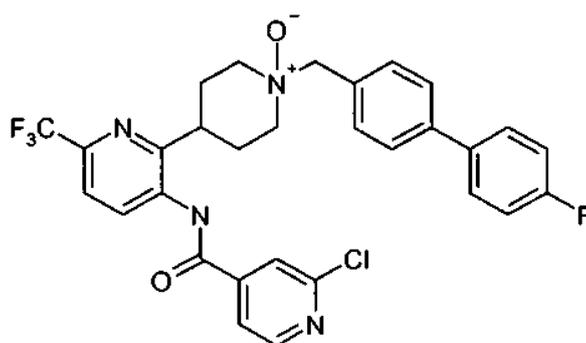
| N.º de comp. | R <sup>1</sup>                | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>    | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|-------------------------------|-------------------|------------------|----------------|-------------------|--------------------|-----------|----------|
| C29          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -CH <sub>3</sub>  | -                  | 1,32 min. | 565,2    |
| C30          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                | Cl               | Cl             | F                 | 101-105 °C         | 1,49 min  | 605/607  |
| C31          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | F                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F                 | espuma             | 1,45 min  | 585/587  |
| C32          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                | Cl               | H              | Cl                | 131-136 °C         | 1,48 min  | 587/589  |
| C33          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -CF <sub>3</sub>  | 131-133 °C         | 1,53 min  | 619/621  |
| C34          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                | Cl               | H              | -CF <sub>3</sub>  | 135-140 °C         | 1,52 min  | 621/623  |
| C35          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -OCH <sub>3</sub> | 75-80 °C           | 1,41 min  | 581/583  |
| C36          | 2-trifluoro metil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 | espuma             | 1,50 min  | 603/604  |
| C37          | 2,5-dicloro-pirid-4-ilo       | Cl                | Cl               | H              | F                 | 66-68 °C           | 1,53 min  | 604/606  |
| C38          | 5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo  | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 | espuma             | 1,43 min  | 587/589  |
| C39          | 2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo  | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 | espuma             | 1,44 min  | 587/589  |
| C40          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | OCHF <sub>2</sub> | H                | H              | F                 | 82-83 °C           | 1,49 min  | 567/569  |
| C41          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | F              | F                 | espuma             | 1,45 min  | 587/589  |
| C42          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -CN               | 96 °C              | 1,39 min  | 576/578  |
| C43          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -OCF <sub>3</sub> | 63-64 °C           | 1,56 min  | 635/637  |
| C44          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | Br                | 69-70 °C           | 1,52 min  | 629/631  |
| C45          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -ciclo-propilo    | 86-87 °C           | 1,54 min  | 591/593  |
| C46          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | -C=CH             |                    | 1,48 min  | 575      |
| C47          | 3-trifluoro-metil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 |                    | 1,30 min  | 603      |
| C48          | pirid-4-ilo                   | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 |                    | 1,08 min  | 535      |
| C49          | 2-cloro-6-propil-pirid-4-ilo  | -CF <sub>3</sub>  | H                | H              | F                 |                    | 1,47 min  | 611      |

(Continuación)

| N.º de comp. | R <sup>1</sup>             | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|----------------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| C50          | 2-cloro-6-etil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              |                    | 1,39 min  | 597      |
| C51          | 2,5-difluoro-pirid-4-ilo   | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              |                    | 1,34 min  | 507/509  |

**Ejemplo 22**

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1'-oxi-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto D1 de la Tabla D).



5

10

A una solución de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4'] bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (2,4 g) (Ejemplo 3) en metanol (10 ml), se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso) (2,9 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 55 °C durante 16 horas. Se concentró la solución hasta un tercio de su volumen, se aisló el precipitado mediante filtración y se secó bajo un alto vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de polvo blanco (1,5 g). p.f. 158-161 °C; EM (EN+) 585/587 (MH+); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,83 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,27-3,46 (m, 5H), 4,48 (s, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,45-7,60 (m, 8H), 7,91 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,05 (s.a., 1H), 8,54 (d, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 22:

15

Tabla D:

| Compuestos de fórmula (Id) |                     |                  |                |                |                |                    |          |          |
|----------------------------|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------|----------|
|                            |                     |                  |                |                |                |                    |          |          |
| N.º de comp.               | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | HPLC(RT) | EM (EN+) |
| D1                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 158-161 °C         | 1,44 min | 585/587  |
| D2                         | 2-cloro-pirid-4-ilo | Cl               | Cl             | H              | F              | 198-203 °C         | 1,48 min | 585/587  |

## ES 2 375 914 T3

(Continuación)

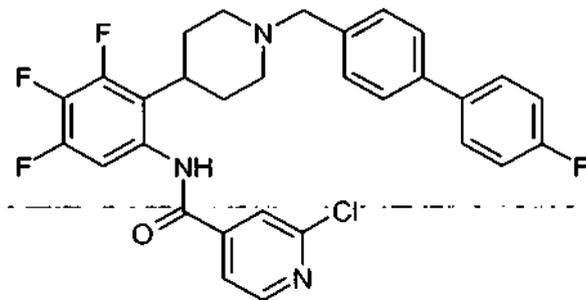
| N.º de comp. | R <sup>1</sup>                | R <sup>3</sup>                    | R <sup>4</sup>   | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>   | Estado físico/p.f. | HPLC(RT) | EM (EN+)     |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|----------|--------------|
| D3           | 2-fluoro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | 198-200 °C         | 1,45 min | 569/571      |
| D4           | 2,6-dicloro-pirid-4-ilo       | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | 197-198 °C         | 1,54 min | 619/621 /623 |
| D5           | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub> | Cl               | H              | F                | 202-206 °C         | 1,45 min | 649/651      |
| D6           | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Br                                | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | 190-191 °C         | 1,61 min | 665/667 /669 |
| D7           | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Br                                | F                | H              | F                | 174-177 °C         | 1,47 min | 613/615      |
| D8           | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | F                | H              | F                | 174-178 °C         | 1,44 min | 569/571      |
| D9           | 2,5-dicloro-pirid-4-ilo       | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | 164-168 °C         | 1,52 min | 619/621 /623 |
| D10          | 2-fluoro-pirid-4-ilo          | Cl                                | Cl               | H              | F                | 177-181 °C         | 1,47 min | 569/571      |
| D11          | 2-cloro-6-metil-pirid-4-ilo   | Cl                                | Cl               | H              | F                | 168-174 °C         | 1,52 min | 599/601      |
| D12          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | 208-210 °C         | 1,53 min | 619/621 /623 |
| D13          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | ciclopropilo                      | H                | H              | F                | 180-182 °C         | 1,44 min | 557/559      |
| D14          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | ciclopropilo                      | Cl               | H              | F                | 172-175 °C         | 1,54 min | 591/593      |
| D15          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | OCH <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | 213219 °C          | 1,43 min | 547/549      |
| D16          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | Br               | H              | F                | 185 °C             | 1,49 min | 631/633      |
| D17          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | -CH <sub>3</sub> | H              | F                | espuma             | 1,43 min | 565/567      |
| D18          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | Cl               | Cl             | F                | 188-191 °C         | 1,53 min | 621/623      |
| D19          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | F                                 | -CF <sub>3</sub> | H              | F                | espuma             | 1,48 min | 603/605      |
| D20          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | Cl                                | Cl               | H              | -CF <sub>3</sub> | 148-151 °C         | 1,61 min | 637/639      |
| D21          | 2-cloro-pirid-4-ilo           | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | Cl               | 183-186 °C         | 1,53 min | 601/603      |
| D22          | 2-trifluoro metil-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>                  | H                | H              | F                | espuma             | 1,52 min | 619/620      |

(Continuación)

| N.º de comp. | R <sup>1</sup>               | R <sup>3</sup>    | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup>    | Estado físico/p.f. | HPLC(RT) | EM (EN+) |
|--------------|------------------------------|-------------------|----------------|----------------|-------------------|--------------------|----------|----------|
| D23          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | -OCH <sub>3</sub> | 180-182 °C         | 1,42 min | 597/599  |
| D24          | 5-cloro-2-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F                 | 178-180 °C         | 1,46 min | 603/605  |
| D25          | 2-cloro-5-fluoro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub>  | H              | H              | F                 | 173-175 °C         | 1,48 min | 603/605  |
| D26          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | OCHF <sub>2</sub> | H              | H              | F                 | 203 °C             | 1,43 min | 583/585  |
| D27          | 2-cloro-pirid-4-ilo          | -CF <sub>3</sub>  | H              | F              | F                 | espuma             | 1,47 min | 603/605  |

**Ejemplo 23**

El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{3,4,5-trifluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto E1 de la Tabla E).



5

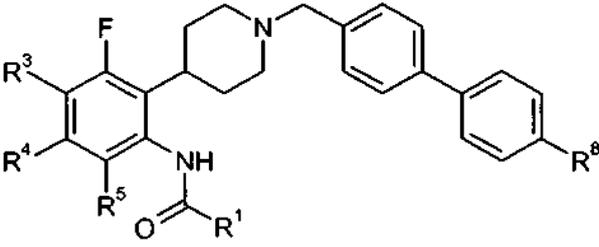
El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-3,4,5-trifluoroanilina según el procedimiento descrito en el Ejemplo 4.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 23:

10

Tabla E:

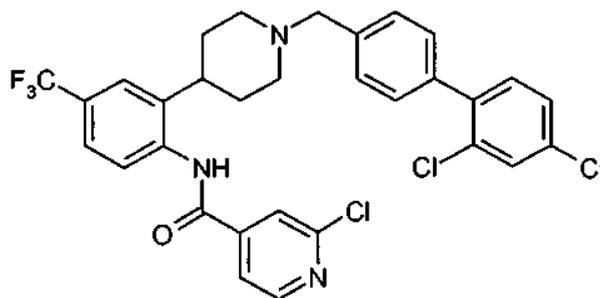
Compuestos de fórmula (Ie)



| N.º comp. | de R <sup>1</sup>   | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+)     |
|-----------|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|--------------|
| E1        | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                | F              | H              | F              | 61-64 °C           | 1,43 min  | 554/556      |
| E2        | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | H              | F              | 65-69 °C           | 1,54 min  | 604/606      |
| E3        | 2-cloro-pirid-4-ilo | Cl               | H              | H              | F              | 105-109 °C         | 1,39 min  | 552/554/556  |
| E4        | 2-cloro-pirid-4-ilo | H                | H              | H              | F              | 164-167 °C         | 1,41 min  | 518/520      |
| E5        | 2-cloro-pirid-4-ilo | Br               | H              | H              | F              | 194-198 °C         | 1,39 min  | 596/598 /600 |
| E6        | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CN              | H              | H              | F              | 125-129 °C         | 1,37 min  | 543/545      |
| E7        | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                | H              | H              | F              | 92-95 °C           | 1,36 min  | 536/538      |
| E8        | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 93-96 °C           | 1,44 min  | 586/588      |
| E9        | 2-cloro-pirid-4-ilo | ciclopropilo     | H              | H              | F              | 124-128 °C         | 1,44 min  | 558/560      |

**Ejemplo 24**

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de 2-cloro-*N*-{3-trifluorometil-2-[1-(4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil]-isonicotinamida (Compuesto F1 de la Tabla F).

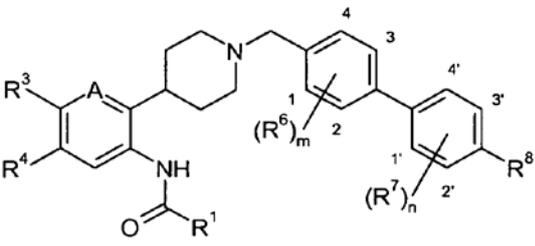


El compuesto del título se obtuvo según el procedimiento descrito en el Ejemplo 2',4'-dicloro-bifenil-4-carbaldehído en lugar del 4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-carboxaldehído (Etapa E, Procedimiento B). El 2',4'-dicloro-bifenil-4-carbaldehído se preparó mediante el acoplamiento de Suzuki entre 1-bromo-2,4-diclorobenceno y ácido 4-formilbencenoborónico.

10 Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo

24:

Tabla F:

| Compuestos de fórmula (If)  |    |                     |                  |                |                |                |                |                    |           |          |
|---|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
|  |    |                     |                  |                |                |                |                |                    |           |          |
| N.º de comp.  | A  | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
| F1  | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-Cl          | Cl             | 129-133 °C         | 1,56 min  | 620/622  |
| F2  | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-F           | F              | 152-156 °C         | 1,46 min  | 586/588  |
| F3  | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-Me          | F              | 68-72 °C           | 1,49 min  | 582/584  |
| F4  | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1',4'-diF      | F              | 50-54 °C           | 1,46 min  | 604/606  |
| F5  | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 1-F            | -              | F              | 68-71 °C           | 1,45 min  | 587/589  |
| F6  | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-F           | F              | 148-153 °C         | 1,43 min  | 587/ 589 |
| F7  | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-Me          | F              | 73-77 °C           | 1,48 min  | 583/585  |
| F8  | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-Cl          | Cl             | 89-95 °C           | 1,55 min  | 621/633  |
| F9  | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1',4'-diF      | F              | 71-75 °C           | 1,46 min  | 605/607  |

(Continuación)

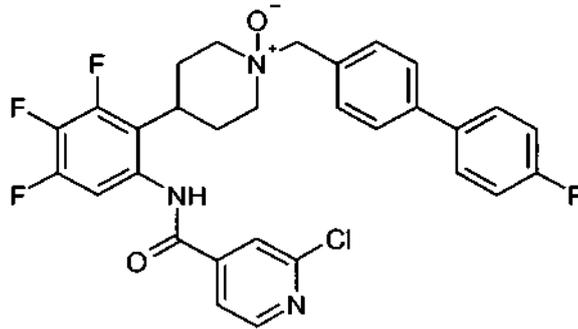
| N.º de comp. | A  | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| F10          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 2'-F           | F              |                    | 1,43 min  | 670      |
| F11          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -F               | H              | -              | 1'-F           | F              |                    | 1,50 min  | 636      |
| F12          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -F               | H              | -              | 2'-F           | F              |                    | 1,60 min  | 536      |
| F13          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -Cl              | -Cl            | -              | 1'-Me          | F              | 122-127 °C         | 1,50 min  | 585/58 7 |
| F14          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 2',3'-diCl     | H              | 142 °C             | 1,56 min  | 620-622  |
| F15          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 2',3'-diCl     | H              | 82 °C              | 1,56 min  | 621/62 3 |
| F16          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 79-81 °C           | 1,53 min  | 620/622  |
| F17          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 80-81 °C           | 1,49 min  | 621/623  |
| F18          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 79-81 °C           | 1,56 min  | 638/640  |
| F19          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | F              | 70-72 °C           | 1,46 min  | 604/606  |
| F20          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | F              | 73-74 °C           | 1,43 min  | 605/607  |

(Continuación)

| N.º de comp. | A  | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| F21          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | 2-F            | 1'-F           | F              | 81-83 °C           | 1,51 min  | 622/624  |

**Ejemplo 25**

El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-óxido de 2-cloro-*N*{3,4,5-trifluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto G1 de la Tabla G).



5

El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-*N*{3,4,5-trifluoro-2-[1-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto E1 de la Tabla E) según lo descrito en el Ejemplo 2.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 25:

10

Tabla G:

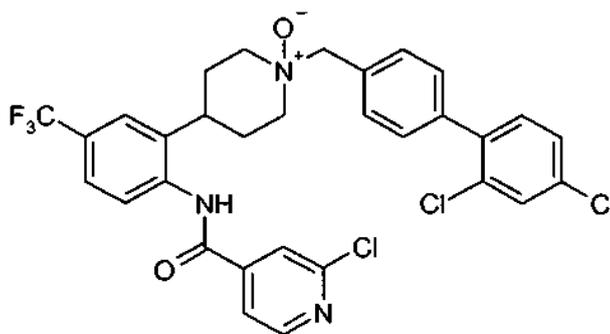
| Compuestos de fórmula (I <sub>g</sub> ) |                     |                  |                |                |                |                    |           |          |  |  |
|---|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|--|--|
|   |                     |                  |                |                |                |                    |           |          |  |  |
| N.º de comp.                            | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |  |  |
| G1                                      | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                | F              | H              | F              | 164-168 °C         | 1,46 min  | 570/572  |  |  |
| G2                                      | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | H              | F              | 187-191 °C         | 1,54 min  | 620/622  |  |  |
| G3                                      | 2-cloro-pirid-4-ilo | H                | H              | H              | F              | 203-207 °C         | 1,39 min  | 534/536  |  |  |

(continuación)

| N.º comp. | de R <sup>1</sup>   | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f.    | CLAR (TR) | EM (EN+)     |
|-----------|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------------|-----------|--------------|
| G4        | 2-cloro-pirid-4-ilo | Cl               | H              | H              | F              | 188 °C descomposición | 1,45 min  | 568/570 /572 |
| G5        | 2-cloro-pirid-4-ilo | Br               | H              | H              | F              | 188 °C descomposición | 1,47 min  | 612/614 /616 |
| G6        | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 185-190 °C            | 1,50 min  | 602/604      |
| G7        | 2-cloro-pirid-4-ilo | F                | H              | H              | F              | 185 °C descomposición | 1,39 min  | 552/554      |
| G8        | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CN              | H              | H              | F              | sólido                | 1,38 min  | 559/561      |
| G9        | 2-cloro-pirid-4-ilo | ciclopropilo     | H              | H              | F              | 186-191               | 1,53 min  | 574/576      |

**Ejemplo 26**

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de *N*-óxido de 2-cloro-*N*-(3-trifluorometil-2-[1-(4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil)-isonicotinamida (Compuesto H1 de la Tabla H).



El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-*N*-(3-trifluorometil-2-[1-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)-piperidin-4-il]-fenil)-isonicotinamida (Compuesto F1 de la Tabla F) según lo descrito en el Ejemplo 2.

10 Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 26:

Tabla H:

Compuestos de fórmula (Ih)

(Ih)

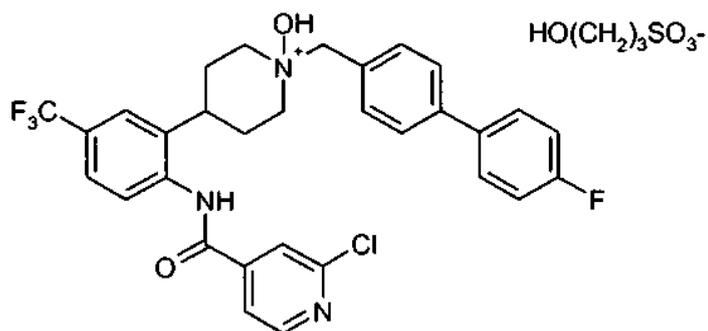
| N.º de comp. | A  | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| H1           | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 1-F            | -              | F              | 185-190 °C         | 1,47      | 602/604  |
| H2           | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-F           | F              | 140-145 °C         | 1,49      | 602/604  |
| H3           | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 1-F            | -              | F              | 172-174 °C         | 1,45      | 603/605  |
| H4           | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1'-Me          | F              | 192-194 °C         | 1,51      | 599/601  |
| H5           | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | -              | 1',4'-diF      | F              | 220-225 °C         | 1,48      | 621/623  |

(Continuación)

| N.º de comp. | A  | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>6</sup> | R <sup>7</sup> | R <sup>8</sup> | Estado físico/p.f. | CLAR (TR) | EM (EN+) |
|--------------|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|-----------|----------|
| H6           | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | Cl               | Cl             | -              | 1'-Me          | F              | 174-176 °C         | 1,50 min  | 599/601  |
| H7           | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 186-188 °C         | 1,54 min  | 636/638  |
| H8           | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | F              | 152-155 °C         | 1,48 min  | 621/623  |
| H9           | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | 2-F            | 1'-F           | F              | 167-169 °C         | 1,53 min  | 638/640  |
| H10          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | F              | 181-183 °C         | 1,47 min  | 620/622  |
| H11          | N  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 194-196 °C         | 1,52 min  | 637/639  |
| H12          | CH | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | F              | 2-F            | 1'-F           | Cl             | 182-184 °C         | 1,58 min  | 654/656  |

**Ejemplo 27**

5 El presente ejemplo ilustra la preparación de sal 3-hidroxi-propil-sulfonato de *N*-óxido de 2-cloro-*N*-{3-trifluorometil-2-[1-(4'-cloro-bifenil-4-ilmetil)]-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto J1 de la Tabla J).

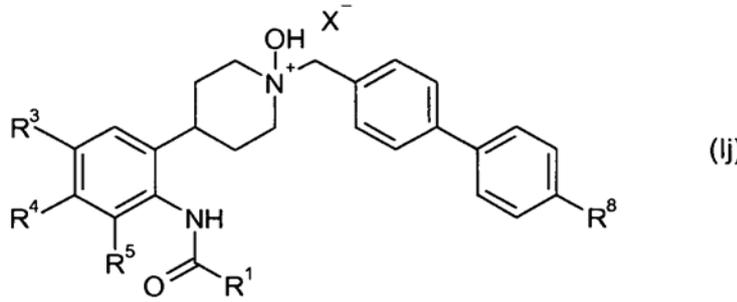


El compuesto del título se preparó a partir de *N*-óxido 2-cloro-*N*-{3-trifluorometil-2-[1-(4'-clorobifenil-4-ilmetil)]-piperidin-4-il]-fenil}-isonicotinamida (Compuesto B6 de la Tabla B) según lo descrito en el Ejemplo 28.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 27:

Tabla J:

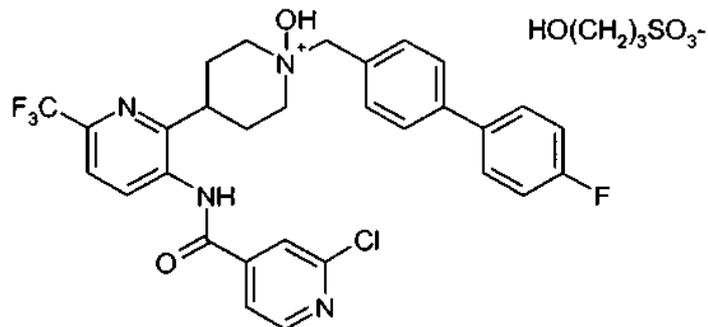
Compuestos de fórmula (Ij)



| N.º de comp. | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | HX  | p.f.       |
|--------------|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|
| J1           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H               | 178-182 °C |
| J2           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                                    | 173-175 °C |
| J3           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CF <sub>3</sub> COOH  | 158-161 °C |
| J4           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | HCl   | 179-180 °C |
| J5           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3</sub> H                           | 168-170 °C |
| J6           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H                                 | 105-107 °C |
| J7           | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H | -          |

5 **Ejemplo 28**

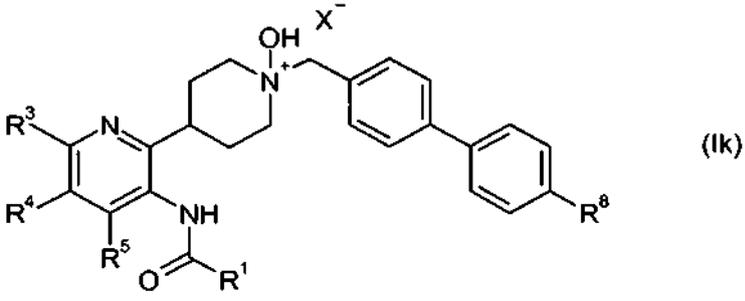
El presente ejemplo ilustra la preparación de sal 3-hidroxiopropilsulfonato de 2-cloro-N-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1'-oxi-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto K1 de la Tabla K).



- 5 A una suspensión de 2-cloro-*N*-[1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1'-oxi-6-trifluorometil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (0,4 g, Compuesto D1 de la Tabla D) en diclorometano (12 ml), se añadió ácido 3-hidroxi-propano-1-sulfónico (0,14 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió dietiléter y se aisló el sólido blanco mediante filtración, se lavó con metanol frío y se secó en un alto vacío, proporcionando el compuesto del título (0,36 g).

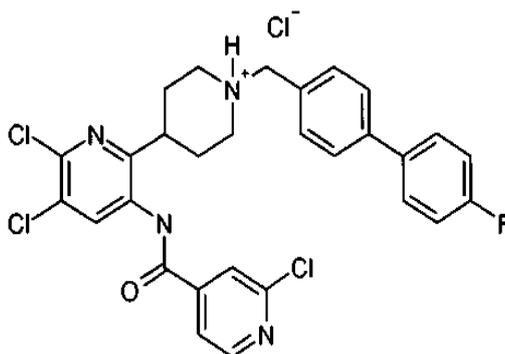
Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 28:

Tabla K:

| Compuestos de fórmula (Ik)  |                     |                  |                |                |                |   |            |
|---|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|
|  |                     |                  |                |                |                |   |            |
| N.º comp.   | de R <sup>1</sup>   | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | HX  | p.f.       |
| K1  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H | 225-230 °C |
| K2  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H                   | 195-196 °C |
| K3  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H   | 222-224 °C |
| K4  | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3</sub> H             | 256-257 °C |

### 10 Ejemplo 29

El presente ejemplo ilustra la preparación de clorhidrato de 2-cloro-*N*-[5,6-dicloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1'-oxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (Compuesto M1 de la Tabla M).



- 15 A una suspensión de 2-cloro-*N*-[5,6-dicloro-1'-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-1'-oxi-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[2,4']bipiridinil-3-il]-isonicotinamida (0,15 g, Compuesto C2 de la Tabla C) en diclorometano (1 ml), se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,05 g). Se aisló el precipitado mediante filtración y se secó bajo un alto vacío, proporcionando el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon según procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 29:

Tabla M:

| Compuestos de fórmula (1m)             |    |                     |                  |                |                |                |   |            |
|--|----|---------------------|------------------|----------------|----------------|----------------|---|------------|
| <p style="text-align: right;">(1m)</p> |    |                     |                  |                |                |                |   |            |
| N.º comp.                              | de | R <sup>1</sup>      | R <sup>3</sup>   | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>8</sup> | HX  | p.f.       |
| M1                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -Cl              | -Cl            | H              | F              | HCl   | 240 °C     |
| M2                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -Cl              | -Cl            | H              | F              | 3-PhO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H               | 75-80 °C   |
| M3                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -Cl              | -Cl            | H              | F              | 2-Cl-Ph-CO <sub>2</sub> H   | 195-200 °C |
| M4                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | 4-CH <sub>3</sub> -Ph-SO <sub>3</sub> H                               | 246-248 °C |
| M5                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H                                     | 274-275 °C |
| M6                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> H                     | 278-279 °C |
| M7                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | CH <sub>3</sub><br>(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> CO <sub>2</sub> H | 130-132 °C |
| M8                                     |    | 2-cloro-pirid-4-ilo | -CF <sub>3</sub> | H              | H              | F              | HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H                   | 288-289 °C |

5 Ejemplos biológicos

El presente ejemplo ilustra las propiedades pesticidas/insecticidas de los compuestos de fórmula (I). Las pruebas se realizaron de la siguiente manera:

*Spodoptera littoralis* (gusano de la hoja del algodón)

10 Se colocaron discos de hoja de algodón sobre agar en una placa de microvaloración de 24 pocillos y se pulverizaron las soluciones de prueba a una tasa de aplicación de 200 ppm. Tras secar, se infectaron los discos de hoja con 5 larvas L1. Se comprobó la mortalidad, los hábitos de alimentación y la regulación del crecimiento de las muestras 3 días después del tratamiento.

15 Los siguientes compuestos dieron un control, como mínimo, del 80% de *Spodoptera littoralis*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, B1, B2, B3, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B19, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9,

20

## ES 2 375 914 T3

H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

*Heliothis virescens* (cogollero del tabaco):

5 Se colocaron huevos (0-24 h de vida) en una placa de microvaloración de 24 pocillos sometidos a una dieta artificial y se trataron con soluciones de prueba a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración por pocillo de 18 ppm) con una pipeta. Tras un período de incubación de 4 días, se comprobó la mortalidad de los huevos, la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento de las muestras.

10 Los siguientes compuestos dieron un control, como mínimo, del 80% de *Heliothis virescens*: A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A21, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B20, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8

*Plutella xylostella* (polilla de la col):

20 Se trató una placa de microvaloración de 24 pocillos sometida a una dieta artificial con soluciones de prueba a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración por pocillo de 18 ppm) con una pipeta. Tras secar, las placas de microvaloración se infectaron con larvas L2 (7-12 por pocillo). Tras un período de incubación de 6 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento de las muestras.

25 Los siguientes compuestos dieron un control, como mínimo, del 80% de *Plutella xylostella*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A36, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, A46, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B16, B17, B18, B19, B20, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B28, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D15, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, D27, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F4, F5, F6, F7, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, G9, H1, H2, H3, H4, H5, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

30 *Diabrotica balteata* (gusano de la raíz del maíz):

Se trató una placa de microvaloración de 24 pocillos sometida a una dieta artificial con soluciones de prueba a una tasa de aplicación de 200 ppm (concentración por pocillo de 18 ppm) con una pipeta. Tras secar, las placas de microvaloración se infectaron con larvas L2 (6-10 por pocillo). Tras un período de incubación de 5 días, se comprobó la mortalidad de las larvas y la regulación del crecimiento de las muestras.

35 Los siguientes compuestos dieron un control, como mínimo, del 80% de *Diabrotica balteata*: A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7, A8, A9, A10, A11, A12, A13, A14, A15, A16, A17, A18, A19, A20, A22, A23, A24, A25, A26, A27, A28, A29, A30, A31, A32, A33, A34, A35, A37, A38, A39, A40, A41, A42, A43, A44, A45, B1, B2, B4, B5, B6, B7, B8, B9, B10, B11, B12, B13, B14, B15, B16, B17, B18, B20, B21, B22, B23, B24, B25, B26, B27, B29, C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C19, C20, C21, C22, C23, C24, C25, C26, C28, C29, C30, C31, C32, C33, C34, C36, C37, C38, C39, C40, C41, C42, C43, C44, D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, D11, D12, D13, D14, D16, D17, D18, D19, D20, D21, D22, D23, D24, D25, D26, E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9, F1, F2, F3, F4, F5, F6, F8, F9, G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7, G8, H1, H2, H3, J1, J2, J3, J4, K1, K2, K3, K4, M1, M3, M4, M5, M6, M7, M8.

*Aedes aegypti* (mosquito de fiebre amarilla):

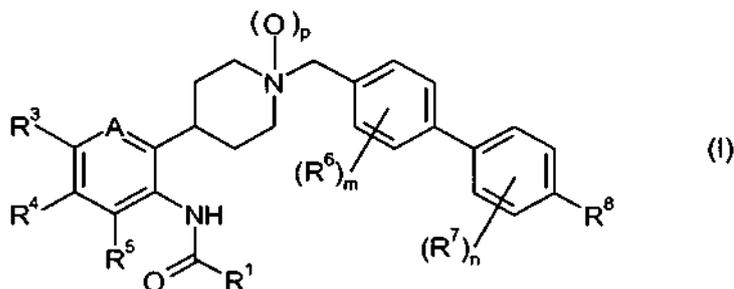
45 Se colocan 10-15 larvas de *Aedes* (L2) junto con una mezcla de nutrición en placas de microvaloración de 96 pocillos. Se pipetearon las soluciones de prueba en los pocillos a una tasa de aplicación de 2 ppm. 2 días después, se comprobó la mortalidad y la inhibición del crecimiento de los insectos.

Los siguientes compuestos dieron un control, como mínimo, del 80% de *Aedes aegypti*: A1, A2, A3, A4, A5, B1, B2, B4, C1, C2, C3, C4, C5, D1.

50

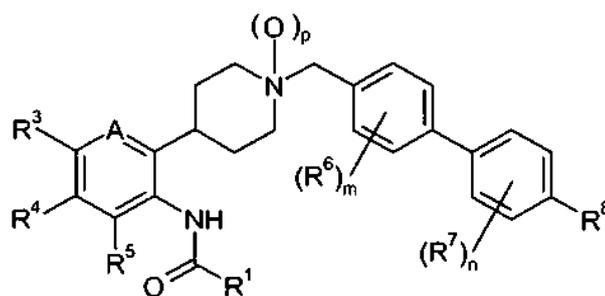
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que:

- 5      A es CR<sup>2</sup> o N;  
       p es 1;  
       R<sup>1</sup> es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
       R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);  
 10     R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), halocicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
       R<sup>5</sup> es hidrógeno o halógeno;  
       cada R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>);  
 15     m es 0, 1 ó 2;  
       n es 0, 1 ó 2; y  
       R<sub>8</sub> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), haloalquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alquinitio (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>); o una de sus sales.
- 20     2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es pirid-4-ilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado independientemente entre flúor, cloro, bromo, metilo, difluorometilo, clorodifluorometilo o trifluorometilo.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 25     4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>5</sup> es hidrógeno, flúor, cloro o bromo.
- 30     6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>6</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que m es 0 ó 1.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>7</sup> es independientemente halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 35     9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que n es 0 ó 1.
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>8</sup> es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), haloalquenido (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alquinitio (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o haloalcoxilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).
- 40     11. Un compuesto de fórmula



en la que:

A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, m, n y R<sup>8</sup> son como se definen en la reivindicación 1 y p es 0; o una de sus sales.

- 5 12. Un procedimiento para combatir y controlar insectos, ácaros, nematodos o moluscos, que comprende aplicar a una plaga, a un sitio de acción de una plaga o a una planta susceptible de ser atacada por una plaga una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.
- 10 13. Una composición insecticida, acaricida, nematocida o molusquicida que comprende una cantidad insecticida, acaricida, nematocida o molusquicidamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.