

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 903**

51 Int. Cl.:
C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05823830 .4**
96 Fecha de presentación: **19.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831169**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un derivado de 2-piridiletilcarboxamida**

30 Prioridad:
21.12.2004 EP 04356203

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.06.2012

73 Titular/es:
**BAYER CROPSCIENCE AG
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:
**LHERMITTE, Frédéric;
COQUERON, Pierre-yves;
DESBORDES, Philippe y
HIMMLER, Thomas**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 383 903 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de un derivado de 2-piridiletilcarboxamida

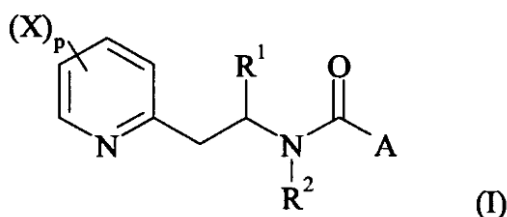
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida que resulta útil como compuesto pesticida, comenzando con un derivado de halogenobenzoilo para producir un derivado de N-acetoximetilcarboxamida y posteriormente acoplarlo con un derivado de acetato de 2-piridilo.

La solicitud de patente WO 2004/016088 divulga la preparación de derivados de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida comenzando para partir de derivados de 2-halogenopiridina para producir derivados de 2-etilaminopiridina y posteriormente acoplar estos derivados de 2-etilaminopiridina con un derivado de halogenobenzoilo.

El procedimiento divulgado en la presente solicitud presenta el inconveniente de que una de las etapas del presente procedimiento consiste en la reducción de un derivado de 2-metilcianopiridina para producir un derivado de 2-etilaminopiridina. Dicha etapa resulta difícil y su rendimiento no es aceptable a escala industrial.

Los inventores han encontrado un procedimiento alternativo para preparar un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida que soluciona los presentes problemas y que resulta aplicables en una operación a escala industrial.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) o una de sus sales



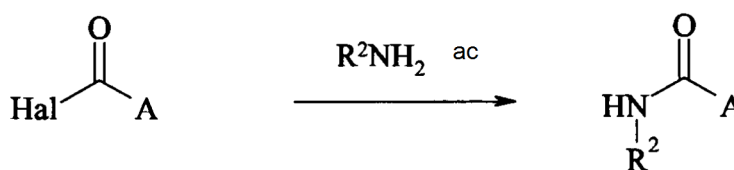
en la que:

- 20 - p es un número entero igual a 1, 2 3 ó 4;
- X es el mismo o diferente y es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro- λ^6 -sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N-hidroxycarbamoilo, un grupo carbamato, un grupo (hidroxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un C₁-C₈ alquilo, un C₁-C₈-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₂-C₈ alquenoilo, un C₂-C₈-alquinilo, un C₁-C₈-alquilamino, un di-C₁-C₈-alquilamino, un C₁-C₈-alcoxi, un C₁-C₈-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfanilo, un C₂-C₈-halogenosulfanilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₈-alquiniloxi, un C₃-C₈-halogenoalquiniloxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₈-cicloalquilo, un C₃-C₈-halogenocicloalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarbamoilo, un C₁-C₈-alquilcarbamoilo, un (N-C₁-C₈-alquil)oxicarbamoilo, un C₁-C₈-alcoxycarbamoilo, un (N-C₁-C₈-alquil)-C₁-C₈-alcoxycarbamoilo, un C₁-C₈-alcoxycarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalcoxycarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarboniloxi, un C₁-C₈-halogenoalquilcarboniloxi que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alquilcarbonilamino, un C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilamino que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-acilaminocarboniloxi, un di-C₁-C₈-alquilaminocarboniloxi, un C₁-C₈-alquiloxicarboniloxi, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfonilo que presenta de 1 a 5 átomo de halógeno, un (C₁-C₆-alcoxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un (C₁-C₆-alqueniloxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un (C₁-C₆-alquiniloxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un (benciloxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un benciloxi, un bencilulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo o fenilamino;
- R¹ es un átomo de hidrógeno, un C₁-C₈-alquilo o un C₁-C₈-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₈-alcoxycarbonilo;
- R² es un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo; y
- 45 - A representa un grupo fenilo o un heterociclo no condensado de 5, 6 ó 7 miembros con uno, dos o tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes, estando el heterociclo unido por un átomo de carbono; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de forma independiente unos de otros de manera que sean un átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro- λ^6 -sulfanilo, un grupo

formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un C₁-C₈-alquilo, un C₁-C₈-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₂-C₈-alqueniilo, un C₂-C₈-alquiniilo, un C₁-C₈-alquilamino, un di-C₁-C₈-alquilamino, un C₁-C₈-alcoxi, un C₁-C₈-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alcoxi-C₂-C₈-alqueniilo, un C₁-C₈-alquilsulfanilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfanilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alcoxycarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalcoxycarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halógenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfinilo, un C₁-C₈-halógenoalquilsulfinilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₈-alquilsulfonamida; hasta los N-óxidos de su 2-piridina; comprendiendo dicho procedimiento

(A) una primera etapa de acuerdo con el esquema de reacción 1:

Esquema 1

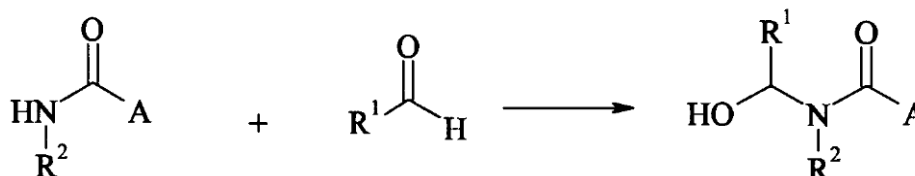


en el que :

- A y R² son como se ha definido anteriormente; y
 - Hal representa un átomo de halógeno;
- que comprende la reacción de un derivado de halogenobenzoilo con R₂NH₂ acuoso, en una proporción molar de R₂NH₂ ac./derivado de halogenobenzoilo de 1 a 10, para proporcionar un derivado de carboxamida;

(B) una segunda etapa de acuerdo con el esquema de reacción 2:

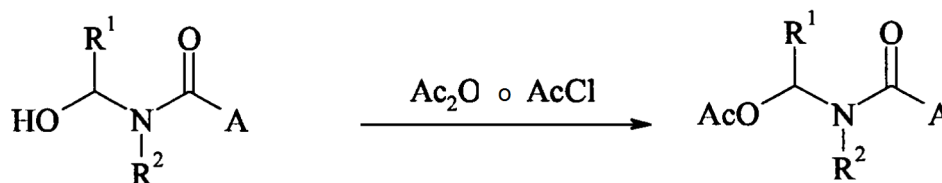
Esquema 2



en la que R¹ y R² y A son como se ha definido anteriormente; que comprende la reacción de un derivado de carboxamida obtenida en la etapa uno con un grupo aldehído en una proporción molar de grupo aldehído/derivado de carboxamida de 1 a 10, en un disolvente polar, a una temperatura de 20 °C a reflujo, para proporcionar un derivado de N-hidroximetilcarboxamida;

(C) una tercera etapa de acuerdo con el esquema de reacción 3:

Esquema 3

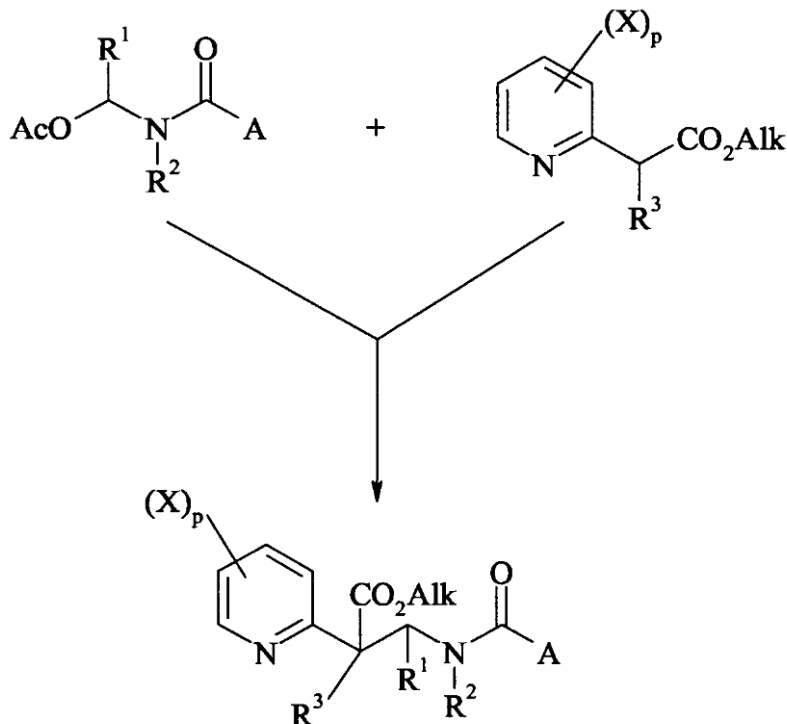


- R¹, R² y A son como se ha definido anteriormente; y
 - Ac representa un grupo acetilo;
- que comprende la reacción de un derivado de N-hidroximetilcarboxamida obtenido en la etapa dos con anhídrido acético (Ac₂O) o cloruro de acetilo (AcCl) con una proporción molar de Ac₂O ó AcCl / derivado de hidroximetilcarboxamida de 1 a 10, en un disolvente orgánico, en presencia de un base

mineral u orgánica, para proporcionar un derivado de acetoximetilcarboxamida.

(D) una cuarta etapa de acuerdo con el esquema de reacción 4:

Esquema 4



5 en la que:

- X, R¹, R², p y A son como se ha definido anteriormente;
- Ac representa un grupo acetilo;
- R³ representa un átomo de hidrógeno o CO₂Alk, y
- Alk representa un grupo C₁-C₈-alquilo.

10 que comprende la reacción de un derivado de N-acetoximetilcarboxamida obtenido en la etapa tres con un derivado de acetato de 1-piridilo con una proporción molar de derivado de N-acetoximetilcarboxamida/acetato de 2-piridilo de 1 a 5, en un disolvente orgánico, en presencia de una base; para proporcionar un derivado de 2-piridiletetilcarboxamida;

15 (E) una quinta etapa que comprende la descarboxilación de un derivado de 2-piridiletetilcarboxamida obtenido en la cuarta etapa para dar lugar a un compuesto de fórmula general (I).

Para los fines de la presente invención:

- el átomo de halógeno puede ser un átomo de bromo, un átomo de cloro, un átomo de yodo o un átomo de flúor. Preferentemente, el átomo de halógeno significa un átomo de cloro;
- carboxi significa -C(=O)OH;
- 20 - carbonilo significa -C(=O)-;
- carbamoilo significa -C(=O)NH₂;
- N-hidroxicarbamoilo significa -C(=O)NHOH;
- el grupo alquilo, grupo alqueno y grupo alquino así como también sus restos que contienen estos términos, pueden ser lineales o ramificados; y
- 25 - el compuesto usado en "cantidad catalítica" significa que el compuesto se usa en una cantidad de 0,01 a 2 equivalentes molares, preferentemente de 0,01 a 0,1 equivalentes molares del respectivo reactivo o intermedio.

30 Durante la preparación del compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención, no es necesario reducir el derivado de 2-metilcianopiridina para dar lugar a un derivado de 2-etilaminopiridina, que aumente el rendimiento del producto obtenido por medio del procedimiento de acuerdo con la invención. Dicho procedimiento, de este modo, se puede usar a escala industrial.

De acuerdo con la presente invención, se puede sustituir el resto 2-piridilo en cualquier posición por (X)_p, en la que X y p son como se ha definido anteriormente. Preferentemente, la presente invención se refiere a la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) en la que se escogen diferentes características solas o en combinación para que sean:

- 5 - con respecto a p, p es 1, 2 ó 3. Preferentemente, p es 2.
 - con respecto a X, X se escoge, independientemente de los otros, para que sea un átomo de halógeno, C₁-C₈-alquilo o un C₁-C- halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno. Más preferentemente, X se escoge, independientemente unos de otros, para que sea cloro o CF₃;
 10 - con respecto a las posiciones en las que el resto 2-piridilo es sustituido por X, el resto 2-piridilo es sustituido por X en la posición 3- y/o en la posición-5. Preferentemente, el resto 2-piridilo es sustituido por X en la posición-3 y en la posición-5.

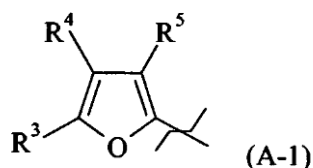
De acuerdo con la presente invención, la parte "etilamida" del compuesto de fórmula (I) se sustituye por R¹ y R², siendo R¹ y R² como se ha definido anteriormente. Preferentemente, la presente invención se refiere a la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]benzamida de fórmula general (I) en la que se pueden escoger tres características diferentes solas o en combinación para que sean:

- 15 - con respecto a R¹, R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, CF₃, CHF₂, CClF₂ o CCl₃. Más preferentemente, R¹ es un átomo de hidrógeno;
 - con respecto a R², R² es un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la presente invención, A puede representar un heterociclo no condensado de anillo de cinco miembros. Ejemplos específicos de compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención en el que A es un heterociclo de cinco miembros incluyen un compuesto de fórmula general (I) en la que:

- 20

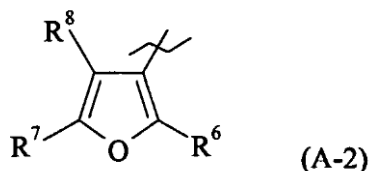
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-1)



en la que:

- 25 - R³ y W pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo nitro, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 - R⁵ puede ser un átomo de halógeno, un grupo nitro, un C₁-C₄ alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

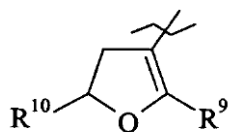
30 *A representa un heterociclo de fórmula general (A-2)



en la que:

- 35 - R⁶ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 - R⁷ y R⁸ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser átomos de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-3)

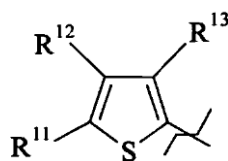


(A-3)

en la que:

- 5
- R⁹ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 - R¹⁰ puede ser un átomo de hidrógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono.

A* representa un heterociclo de fórmula general (A-4)

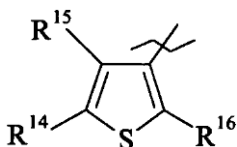


(A-4)

en la que:

- 10
- 15
- R¹¹ y R¹² pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄ alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-alquilsulfonylo, un fenilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo o un piridilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo; y
 - R¹³ puede ser un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₄-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-5)

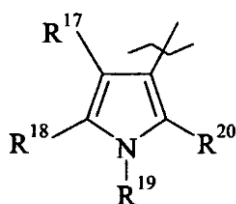


(A-5)

en la que:

- 20
- 25
- R¹⁴ y R¹⁵ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alquiloxi o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 - R¹⁶ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

A* representa un heterociclo de fórmula general (A-6)

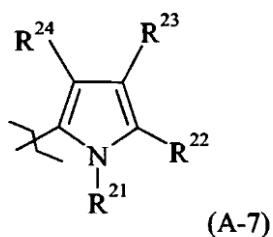


(A-6)

en la que:

- R¹⁷ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno;
- R¹⁸ y R²⁰ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, y
- R¹⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-alquilo, un hidroxil- C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alquilsulfonylo, un di(C₁-C₄-alquil)aminosulfonylo, un C₁-C₆-alquilcarbonilo, un fenilsulfonylo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo o un benzoilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo.

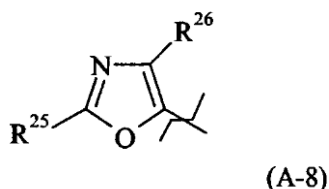
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-7)



en la que :

- R²¹ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi- C₁-C₄-alquilo, un hidroxil- C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alquilsulfonylo, un di(C₁-C₄-alquil)aminosulfonylo, un C₁-C₆-alquilcarbonilo, un fenilsulfonylo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo, o un benzoilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo; y
- R²², R²³ y R²⁴ pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₄-alquilcarbonilo.

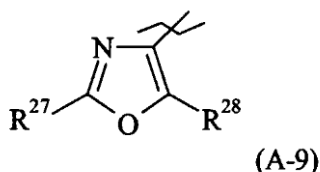
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-8)



en la que:

- R²⁵ puede ser un átomo de hidrógeno o un C₁-C₄-alquilo; y
- R²⁶ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-9)

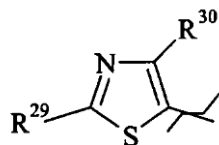


en la que:

- R²⁷ puede ser un átomo de hidrógeno o un C₁-C₄-alquilo; y

- R²⁸ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-10)



(A-10)

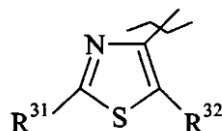
5

en la que: (A-10)

- R²⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un grupo C₁-C₄-alquilamino, un di-(C₁-C₄-alquil)amino, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo; y
- R³⁰ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

10

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-11)



(A-11)

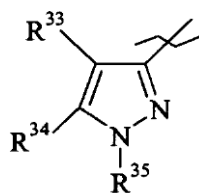
15

en la que:

- R³¹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo amino, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilamino, un di-(C₁-C₄-alquil)amino, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R³² puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno.

20

*A representa un heterociclo que presenta la fórmula general (A-12)



(A-12)

en la que:

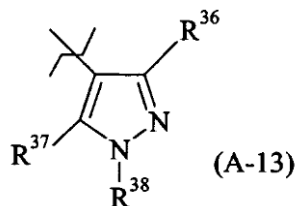
- R³³ puede ser un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo aminocarbonilo o un grupo aminocarbonil- C₁-C₄-alquilo;
- R³⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alcoxi o un C₁-C₄-alquiltio; y
- R³⁵ puede ser un átomo de hidrógeno, un fenilo, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un hidroxil-C₁-C₄-alquilo, un C₂-C₆-alqueno, un C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₄-alquiltio- C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquiltio- C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi- C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalcoxi-C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

25

30

35

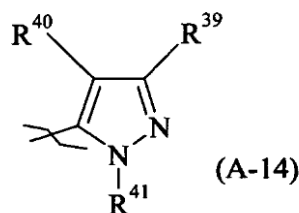
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-13)



en la que:

- R³⁶ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un aminocarbonilo o un aminocarbonil- C₁-C₄-alquilo. ;
- R³⁷ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₄-alquiltio; y
- R³⁸ puede ser un átomo de hidrógeno, un C₁-C₄-alquilo un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un hidroxil- C₁-C₄-alquilo, un C₂-C₆-alqueno, C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquiltio- C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi- C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalcoxi- C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono o un fenil sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-alcoxilquilo o un grupo nitrilo.

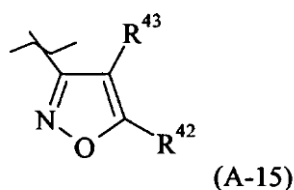
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-14)



en la que:

- R³⁹ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo nitro, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un aminocarbonilo o un aminocarbonil- C₁-C₄-alquilo. ;
- R⁴⁰ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-alquiltio o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R⁴¹ puede ser un átomo de hidrógeno, un fenilo, un bencilo, C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomo de halógeno, un hidroxil- C₁-C₄-alquilo, un C₂-C₆-alqueno, C₃-C₆-cicloalquilo, un C₁-C₄-alquiltio-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquiltio- C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi- C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalcoxi-C₁-C₄-alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-15)

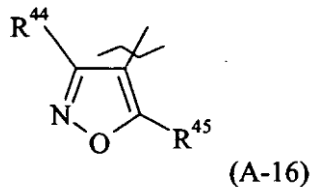


en la que:

- R⁴² puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y

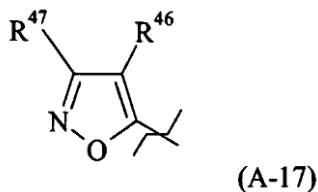
- R^{43} puede ser un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo o un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-16)



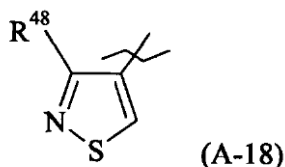
- 5 en la que R^{44} y R^{45} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo, un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un fenilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C_1 - C_4 -alquilo o un heterociclilo opcionalmente sustituido por un halógeno o un C_1 - C_4 -alquilo.

* A representa un heterociclo de fórmula general (A-17)



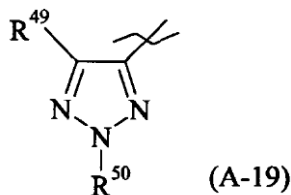
- 10 en la que
- R^{46} puede ser un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo o un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno y
 - R^{47} puede ser un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo o un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.
- 15

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-18)



- en la que R^{48} puede ser un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo o un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

- 20 *A representa un heterociclo de fórmula general (A-19)

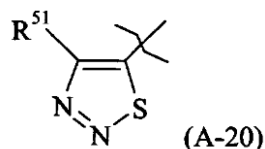


en la que:

- R^{49} puede ser un átomo de halógeno, un C_1 - C_4 -alquilo o un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
 - R^{50} puede ser un átomo de hidrógeno, un C_1 - C_4 -alquilo, un C_1 - C_4 -halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno o un fenilo sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C_1 - C_4 -
- 25

alquilo.

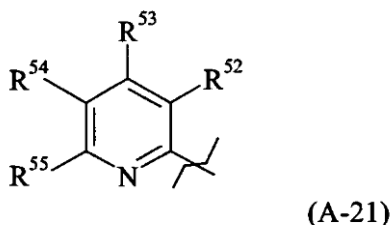
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-20)



5 en la que R⁵¹ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

De acuerdo con la presente invención, A también puede representar un heterociclo de anillo no condensado de seis miembros. Ejemplos específicos de compuestos preparados de acuerdo con el procedimiento de la presente invención en los que A es un heterociclo de seis miembros incluyen:

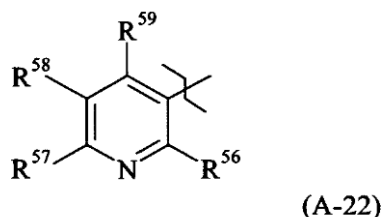
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-21)



10 en la que:

- R⁵² puede ser un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un grupo C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-halogenoalquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno o C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de hidrógeno;
- 15 - R⁵³, R⁵⁴ y R⁵⁵, que pueden ser iguales o diferentes, puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquiltio, C₁-C₄-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄-alquilsulfinilo o C₁-C₄-alquilsulfonilo.

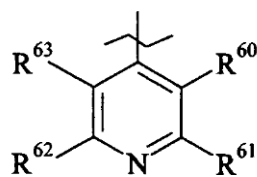
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-22)



20 en la que:

- R⁵⁶ puede ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₅-alquiltio, C₂-C₅-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un feniloxi sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo, o un feniltio sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo;
- 25 - R⁵⁷, R⁵⁸ y R⁵⁹ que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alquilsulfinilo, un C₁-C₄-alquilsulfonilo o un N-morfolina sustituido de manera opcional por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo, sustituido por un átomo de halógeno o un C₁-C₄-alquilo.
- 30

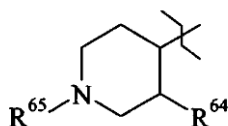
*A representa un heterociclo de fórmula general (A-23)



(A-23)

5 en al que R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² y R⁶³, que pueden ser iguales o diferentes, pueden ser un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alquilsulfinilo o un C₁-C₄-alquilsulfonylo.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-24)

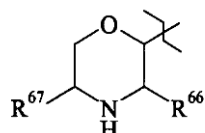


(A-24)

10 en la que:

- R⁶⁴ puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁶⁵ puede ser un átomo de hidrógeno, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₆-alcoxicarbonilo, un bencilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, un benciloxicarbonilo opcionalmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno o un heterociclilo.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-25)

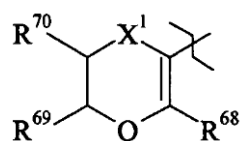


(A-25)

en la que:

- R⁶⁶ puede ser un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo ciano, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₄-alcoxi, un C₁-C₄-alquiltio, un C₁-C₄-halogenoalquiltio que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₄-halogenoalcoxi que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;
- R⁶⁷ puede ser un átomo de hidrógeno, un C₁-C₄-alquilo, un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno o bencilo.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-26)

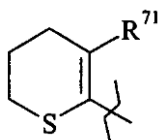


(A-26)

en la que:

- X^1 puede ser un átomo de azufre, -SO-, -SO₂- o -CH₂-;
- R^{68} puede ser un C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno; y
- R^{69} y R^{70} pueden ser iguales o diferentes y pueden ser un átomo de hidrógeno o un C₁-C₄-alquilo.

5 *A representa un heterociclo de fórmula general (A-27)

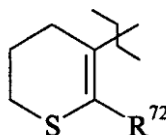


(A-27)

en la que:

- R^{71} puede ser un C₁-C₄-alquilo o C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno;

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-28)



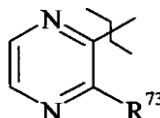
(A-28)

10

en la que:

- R^{72} puede ser C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

*A representa un heterociclo de fórmula general (A-29)



(A-29)

15 en la que R^{73} puede ser un átomo de halógeno, un C₁-C₄-alquilo o un C₁-C₄-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno.

De acuerdo con la presente invención, A también puede representar un grupo fenilo opcionalmente sustituido. Preferentemente, la presente invención se refiere a la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) en la que A es un grupo fenilo y en la que se pueden escoger diferentes características solas o en combinación tal como:

20

- A se encuentra sustituido con 1 o 2 sustituyentes. Más preferentemente, A está sustituido por 1 sustituyente.
- cada sustituyente se escoge, de manera independiente de los otros, para que sea un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un C₁-C₈-alquilo o un C₁-C₈-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno. Más preferentemente, cada sustituyente se escoge, independientemente de los otros, de manera que se a cloro ó CF₃;
- el resto fenilo está sustituido en posición orto.

25

El procedimiento de la invención resulta particularmente apropiado para la preparación de:

- N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida;
- N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-yodobenzamida; o
- N-{2-[3,5-dicloro-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida.

30

La primera etapa (etapa A) del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la reacción de un derivado de halogenobenzoilo con R₂NH₂ acuoso con una proporción molar de R₂NH₂ ac/derivado de halogenobenzoilo de 1 a 10, para proporcionar un derivado de carboxamida. Preferentemente, la proporción molar

de R_2NH_2 acu./derivado de halogenobenzoilo es de 1 a 5.

La etapa A no necesariamente requiere el uso del un disolvente. Preferentemente, la etapa A se lleva a cabo en presencia de un disolvente. Más preferentemente, el disolvente se escoge para que sea una mezcla de agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico apropiado incluye tetrahidrofurano (THF) o tolueno.

- 5 La etapa A no necesariamente requiere condiciones de temperatura específicas. Preferentemente, la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C hasta reflujo. Más preferentemente, la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de 20 °C hasta reflujo. Incluso más preferentemente, la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de 60 °C hasta reflujo.

10 La segunda etapa (etapa B) del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la reacción de un derivado de carboxamida obtenido en la etapa A con un grupo aldehído, con una proporción molar de grupo aldehído / derivado carboxamida de 1 a 10, en un disolvente polar, a una temperatura de 20 °C hasta reflujo, con el fin de proporcionar un derivado de N-hidroximetilcarboxamida. Preferentemente, la etapa B se puede llevar a cabo en las siguientes condiciones, escogidas solas o en combinación:

- 15 - la proporción de grupo acilo/derivado de carboxamida es de 1 a 5;
 - el disolvente polar se escoge para que sea agua o un alcohol;
 - la reacción se lleva a cabo a reflujo.

La etapa B no necesariamente se lleva a cabo en presencia de una base. Preferentemente, la etapa B se lleva a cabo en presencia de una base mineral en cantidad catalítica. Más preferentemente, la base mineral se escoge para que sea K_2CO_3 , Na_2CO_3 o KOH.

20 La tercera etapa (etapa C) del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la reacción de un derivado de N-hidroximetilcarboxamida obtenido en la etapa B con Ac_2O o AcCl, con una proporción molar de Ac_2O o AcCl / derivado de N-hidroximetilcarboxamida de 1 a 10, en un disolvente orgánico, en presencia de una base mineral u orgánica, para proporcionar un derivado de N-acetoximetilcarboxamida. Preferentemente, la etapa C se puede llevar a cabo en las siguientes condiciones, escogidas solas o en combinación:

- 25 - la proporción molar de Ac_2O o AcCl/derivado de N-hidroximetilcarboxamida es de 1 a 5, más preferentemente de 1;
 - la reacción se lleva a cabo con Ac_2O ;
 - la base mineral se escoge para que sea Na_2CO_3 , Li_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOAc, NaOAc o KOAc. Más preferentemente, la base mineral se escoge para que sea Na_2CO_2 o NaOAc;
 30 - la base orgánica se escoge para que sea NEt_3 o N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO). Más preferentemente, la base orgánica se escoge para que sea N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO);
 - Ac_2O o AcCl se introduce en cantidad estequiométrica;
 - la base se introduce en cantidad estequiométrica o en cantidad catalítica. Más preferentemente, la base se
 35 introduce en cantidad catalítica.

La etapa C no necesariamente requiere una condición específica de temperatura. Preferentemente, la etapa C se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 50 °C, más preferentemente a una temperatura de 5 °C a 35 °C, incluso más preferentemente a temperatura ambiente.

40 La cuarta etapa (etapa D) del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la reacción de un derivado de N-acetoximetilcarboxamida obtenido en la etapa C con un derivado de acetato de 2-piridilo, con una proporción molar de N-acetoximetilcarboxamida/acetato de 2-piridilo de 1 a 5, en un disolvente orgánico, en presencia de una base, para proporcionar un derivado de 2-piridiletilcarboxamida. Preferentemente, la etapa D se puede llevar a cabo en las siguientes condiciones, escogidas solas o en combinación:

- 45 - la proporción molar de derivado de N-acetoximetilcarboxamida / acetato de 2-piridilo es de 1;
 - la base se escoge para que sea una base de metal alcalino térreo o una base de hidruro de metal alcalino, una base de hidróxido, una base de amida, una base de alcoholato, una base de acetato, una base de carbonato, una base de hidrogeno carbonato o una base de amina terciaria. Más preferentemente, la base se escoge para que sea una base de hidrogeno carbonato que incluye hidruro de sodio, amida de sodio, diisopropilamida de litio, metanolato de sodio, etanolato de sodio, terc-butanolato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, acetato de calcio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio, carbonato de amonio, trimetilamina, trietilamina, tributilamina, N,N-dimetil-anilina, N,N-dimetil-bencilamina piridina, N-metilpiridina, N-metil-morfolina, N,N-dimetilaminopiridina, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononeno (DBN) o diazabicycloundeceno (DBU). Incluso más preferentemente, la base se escoge para que sea hidruro de sodio,
 50 hidróxido de sodio, acetato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de potasio, trietilamina o terc-butanolato de potasio;
 55 - el disolvente orgánico se escoge para que sea un disolvente alifático, un disolvente alicíclico, un disolvente de hidrocarburo aromático, un disolvente de hidrocarburo halogenado, un disolvente de éter, un disolvente de

amida o un disolvente de urea. Más preferentemente, el disolvente orgánico se escoge para que sea éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metil-ciclohexano, benceno, tolueno, xileno, decalina, cloro-benceno, dicloro-benceno, trifluorometil benceno, diclorometano, cloroformo, tetra-cloruro de carbono, di-cloroetano, tri-cloro-etano, éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, éter metil terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-di-etoxi-etano, anisol, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-formanilida, N-metil-pirrolidona, hexametil-fosfórico-tri-amida o 1,3-dimetil-2,2-imidazolinona o N,N-dimetil-acetamida (DMAC). Incluso más preferentemente, el disolvente orgánico se escoge para que sea tetrahidrofurano (THF) o N,N-dimetil acetamida (DMAC).

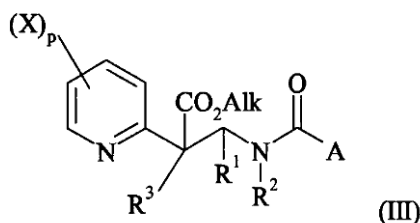
La etapa D no necesariamente requiere una condición de temperatura específica. Preferentemente, la etapa D se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C, más preferentemente a una temperatura de 5 °C a 50 °C.

La quinta etapa (etapa E) del procedimiento de acuerdo con la presente invención comprende la descarboxilación del derivado de 2-piridiletilcarboxamida obtenido en la etapa D para dar lugar a un compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente. Dicha reacción de descarboxilación se puede llevar a cabo por procedimientos conocidos. Dicha reacción de descarboxilación, por ejemplo, se puede llevar a cabo de acuerdo con la reacción de Krapcho descrita en A.P. Synthesis, 1982, 805, 893, incorporado en el presente documento a modo de referencia.

El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la presente invención se puede preparar de acuerdo con el procedimiento anteriormente descrito. No obstante, se entiende que, sobre la base de su conocimiento general y de las publicaciones disponibles, el trabajador experto será capaz de adaptar el presente procedimiento de acuerdo con las condiciones específicas de cada uno de los compuestos que se deseen sintetizar.

Determinados intermedios usados para la preparación del compuesto de fórmula general (I) son nuevos. Por tanto, la presente invención también se refiere a nuevos compuestos intermedios útiles en la preparación de un compuesto de fórmula general (I) en la que:

De acuerdo con la presente invención, se proporciona de este modo un compuesto de fórmula general (III):



en la que:

- X, R¹, R², R³, p y A son como se ha definido anteriormente; y
- Alk representa un grupo C₁-C₈-alquilo.

A continuación se ilustra la presente invención haciendo referencia a los siguientes ejemplos.

Preparación de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida

30 Etapa 1: Preparación de 2-trifluorometilbenzamida

Se introdujeron cloruro de ácido 2-trifluorometilbenzoico (5,6 g, 26,9 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió una solución acuosa de amoníaco al 20 % (20 ml, 107,6 mmol) a 20 °C durante 15 min. Se agitó la mezcla de reacción durante dos horas. Posteriormente, se sometió a extracción la fase acuosa 4 veces con diclorometano (4x50 ml), se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 4,43 g de un sólido de color blanco (rendimiento de la fracción aislada = 87 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 5,6-6,2 (br, 2H, NH₂); 7,5-7,8 (m, 4H, Haro).

Etapa 2: Preparación de N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida

Se introdujeron 2-trifluorometilbenzamida (5,59 g, 29,6 mmol), agua (35 ml), K₂CO₃ (0,118 g, 0,855 mmol) y formaldehído (3,82 g, 127,3 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y condensador de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 15 horas. Posteriormente, se sometió a extracción la fase acuosa 4 veces con AcOEt (4x200 ml) a temperatura ambiente, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 5,8 g de un sólido de color blanco (rendimiento de la fracción aislada = 90 %).

45 RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 3,7 (t, 1H), 4,9 (t, 2H, CH₂); 6,8 (s, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H, Haro).

Espectro de masas: $[M+1] = 220$

Etapa 3: Preparación de N-acetoximetil 2-trifluorometilbenzamida

Ejemplo 1

5 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (3 g, 13,7 mmol), CH_2Cl_2 (20 ml) y NEt_3 (1,93 ml, 13,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se enfrió la solución hasta 5 °C y se añadió lentamente Ac_2O (1,93 ml, 13,7 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante dos horas a 5 °C y 1h a 20 °C. Se lavó la mezcla de reacción con agua, se secó sobre MgSO_4 y se concentraron hasta sequedad a vacío.

10 Se obtuvieron 3,5 g de un sólido de color blanco (rendimiento de la fracción aislada = 80 %).
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 2,1 (s, 3H, CH_3); 5,4 (d, 2H, CH_2); 7,0 (s, 1H); 7,5-7,7 (m, 4H, Haro).

Ejemplo 2

15 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), MeCN (30 ml) y K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se enfrió la solución hasta 5 °C y se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a 5 °C. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo con una pequeña cantidad de MeCN y se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 5 g de un sólido de color blanco.
Pureza (HPLC): 89,9 %, dando un rendimiento de la fracción aislada de 86 %
Espectro de masas: $[M+1] = 262$, pico de base = 202 $[M+1-\text{AcOH}]$.

Ejemplo 3

20 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), MeCN (30 ml), K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) y NEt_3 (0,2 g, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se enfrió la solución hasta 5 °C y se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 5 °C y 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo con una pequeña cantidad de MeCN y se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío.

25 Se obtuvieron 5,38 g de un sólido de color blanco, fue preciso restar 0,32 g debido a 2 mmol de $\text{NEt}_3 \times \text{AcOH}$, dando 5,06 g.
Pureza (HPLC): 93,3 %, dando un rendimiento de la fracción aislada de 90 %

Ejemplo 4

30 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), MeCN (30 ml), K_2CO_3 (2,76 g, 20 mmol) y DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) (0,224 g, 2 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se enfrió la solución hasta 5 °C y se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 5 °C y 3 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo con una pequeña cantidad de MeCN y se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío.

35 Se obtuvieron 5,57 g de un sólido de color blanco, fue preciso restar 0,46 g debido a 2 mmol de $\text{DABCO} \times 2\text{AcOH}$, dando 5,11 g.
Pureza (HPLC): 92,8 %, dando un rendimiento de la fracción aislada de 91 %.

Ejemplo 5

40 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y Na_2CO_3 (2,12 g, 20 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH_2Cl_2 y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío. Se obtuvieron 5,8 g de aceite incoloro.
45 Pureza (HPLC): 53,75 % (34,6 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 60 %.

Ejemplo 6

50 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y Li_2CO_3 (1,478 g, 20 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña

cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6,2 g de aceite incoloro.

5 Pureza (HPLC): 56 % (18,9 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 66,5 %.

Ejemplo 7

10 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y Na₂CO₃ (1,06 g, 10 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac₂O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 5,45 g de aceite incoloro.

15 Pureza (HPLC): 85,45 % (10,7 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 89 %.

Ejemplo 8

20 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y Na₂CO₃ (0,53 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac₂O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6,2 g de aceite incoloro.

Pureza (HPLC): 81,5 % (15 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 97 %.

25 Ejemplo 9

30 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y Na₂CO₃ (0,265 g, 2,5 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac₂O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6,6 g de aceite incoloro.

Pureza (HPLC): 63 % (30,8 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 80 %.

35 Ejemplo 10

40 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y K₂CO₃ (0,691 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac₂O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío, y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6,5 g de aceite incoloro.

Pureza (HPLC): 63 % (30,6 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 79 %.

Ejemplo 11

45 Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y NaOAc (1,641 g, 20 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac₂O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6 g de aceite incoloro.

Pureza (HPLC): 84,9 % (8 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 97,5 %.

Ejemplo 12

Se introdujeron N-hidroximetil 2-trifluorometilbenzamida (4,38 g, 20 mmol), DMAC (30 ml) y NaOAc (0,41 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas, equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente Ac_2O (2,35 g, 23 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con una pequeña cantidad de DMAC. Se añadió agua al filtrado. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH_2Cl_2 y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró el filtrado a vacío.

Se obtuvieron 6,1 g de aceite incoloro.

Pureza (HPLC): 85,3 % (6,7 % de DMAC), dando un rendimiento de la fracción aislada de 99,6 %.

El producto purificado muestra un punto de fusión de 58-59 °C.

Etapa 4: Preparación de 3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil etil (dietil éster) 2-trifluorometilbenzamida*Preparación de un etil éster de ácido 3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil malónico***Ejemplo 1**

Se introdujeron 2,3-dicloro-5-trifluorometil piridilo (2,67 g, 12,4 mmol), NMP (20 ml) y NaOH (1,19 g, 31 mmol) en un matraz de fondo redondo con dos bocas equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente malonato de dietilo (2,39 g, 14,8 mmol) a 20 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 3,57 g de un sólido de color blanco (rendimiento de la fracción aislada = 85 %)

Espectro de masas: $[M+1] = 339$.

Ejemplo 2

Se introdujeron 2,3-dicloro-5-trifluorometil piridina (5,4 g, 25 mmol), DMAC (20 ml) y NaOH (2,4 g, 40 mmol) en un matraz de fondo redondo con dos bocas equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente malonato de dietilo (4,8 g, 30 mmol) a 20 °C. Se aumentó la temperatura hasta 70 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a 70 °C. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se mezcló con 200 ml de agua. Se sometió a extracción la mezcla con CH_2Cl_2 y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró a vacío.

Se obtuvieron 9,66 g de un sólido de color naranja.

Pureza (GC): 78,7 % (16,3 % de DMAC), dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de aproximadamente 89 %.

Espectro de masas: $[M+1] = 340$ (^{35}Cl).

Punto de ebullición = 87-90 °C / 0,06-0,07 mbar.

Punto de fusión = 45,5-47 °C (ciclohexano).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 1,30 (t, 6H, 2CH_3); 4,31 (m, 4H, 2CH_2); 5,25 (s, 1H, CH); 7,96 (d, 1H, Haro); 8,76 (d, 1H, Haro).

*Preparación de un 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil etil(dietil éster) 2-trifluorometilbenzamida***Ejemplo 1**

Se introdujeron NaH (60 %, 0,06 g, 1,47 mmol) y THF (10 ml) en un matraz de fondo redondo con dos bocas equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió lentamente una solución de éster etílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico (0,321 g, 1,23 mmol) y N-acetoximetil 2-trifluorometilbenzamida (0,418 g, 1,23 mmol) en THF a 20 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se añadió agua lentamente y se sometió a extracción la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se concentró hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 0,78 g de un sólido de color blanco (rendimiento de la fracción aislada = 88 %).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 1,3 (t, 6H, 2CH_3); 4,3 (m, 4H, 2CH_2); 4,6 (d, 2H, CH_2); 6,9 (t, 1H, CH); 7,4-7,6 (m, 4H, Haro); 8,0 (s, 1H, Haro); 8,6 (s, 1H, Haro). Espectro de masas $[M+1] = 541$.

Ejemplo 2

Se introdujeron NaOH (0,24 g, 6 mmol), DMAC (10 ml), éster etílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico (1,67 g, 5 mmol) y N-acetoximetil-2-trifluorometilbenzamida (1,31 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética y termómetro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C y se agitó durante 3 horas a esta temperatura. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua y se sometió a extracción la fase acuosa con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fases orgánicas,

se secaron sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 2,74 g.

Pureza (HPLC): 94,3 %, dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de 95,5 %.

Punto de fusión: 76-80 °C.

5 Ejemplo 3

Se introdujeron NaOH (0,04 g, 1 mmol), DMAC (10 ml), éster etílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico (1,67 g, 5 mmol) y N-acetoximetil-2-trifluorometilbenzamida (1,31 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética y termómetro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó durante 5 horas a esta temperatura. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua y se sometió a extracción la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 2,88 g.

Pureza (HPLC): 82,2 %, dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de 87,5 %.

Ejemplo 4

Se introdujeron NaOAc (0,41 g, 5 mmol), DMAC (10 ml), éster etílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico (1,67 g, 5 mmol) y N-acetoximetil-2-trifluorometilbenzamida (1,31 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética y termómetro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 70 °C y se agitó durante 5 horas a esta temperatura. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua y se sometió a extracción la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 2,76 g.

Pureza (HPLC): 86,9 %, dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de 88,7 %.

Etapa 4: Preparación de 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil etil (éster dimetílico) 2-trifluorometilbenzamida

Preparación de éster metílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico

Se introdujeron DMAC (200 ml) y NaOH (12 g, 300 mmol) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética, termómetro y embudo de adición. Se añadió malonato de dimetilo (20,4 g, 150 mmol) a una temperatura de 65-70 °C. Después de esto, se añadió lentamente 2,3-dicloro-5-trifluorometil piridina (27 g, 125 mmol) a la misma temperatura. Se aumentó la temperatura hasta 90 °C, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a 90 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se mezcló con 250 ml de agua. Se sometió la presente mezcla a extracción con CH₂Cl₂ y se lavó la fase orgánica con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío.

Se obtuvieron 39,2 g de un aceite de color naranja.

Pureza (HPLC): 88,65 % (5,8 % de DMAC), dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de 89 %.

Espectro de masas (GC/MS): 311 (M⁺, ³⁵Cl); 276 (M-Cl, pico de base).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,83 (s, 6H, 2CH₃); 5,30 (s, 1H, CH); 7,97 (1H, Haro); 8,76 (d, 1H, Haro).

Punto de ebullición: 91-94 °C/ 0,18 mbar

Punto de fusión: 49,5-50,5 °C (ciclohexano)

Preparación de 3-cloro 5-trifluorometil 2-piridil etil (éster dimetílico) 2-trifluorometilbenzamida

Se introdujeron NaOH (0,24 g, 6 mmol), DMAC (10 ml), éster metílico de ácido 3-cloro-5-trifluorometil 2-piridil malónico (1,56 g, 5 mmol) y N-acetoximetil 2-trifluorometilbenzamida (1,31 g, 5 mmol) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética y termómetro. Se calentó la mezcla de reacción hasta 90 °C, y se agitó durante 2 horas a esta temperatura. Posteriormente, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua y se sometió a extracción la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se combinaron las fases acuosas, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 2,5 g.

Pureza (HPLC): 84,1 % dando lugar a un rendimiento de la fracción aislada de 82 %.

Espectro de masas : [M+1] = 513 (³⁵Cl).

Espectro de masas (GC/MS): 512 (M⁺, ³⁵Cl); 173 (pico de base).

Etapa 5: Preparación de N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida

Se introdujeron 3-cloro 5-trifluorometil 2-piridil etil (dietiléster) 2-trifluorometilbenzamida (0,610 g, 1,13 mmol), KCl (0,028 g, 0,37 mmol), HCl ac. 32 % (0,17 ml, 1,5 mmol) y NMP (15 ml) en un matraz de fondo redondo de doble boca equipado con barra magnética, termómetro y condensador de reflujo. Se calentó la mezcla de reacción hasta 180 °C durante 24 horas. A 20 °C, se añadió agua y la fase acuosa se sometió a extracción tres veces con CH₂Cl₂.

ES 2 383 903 T3

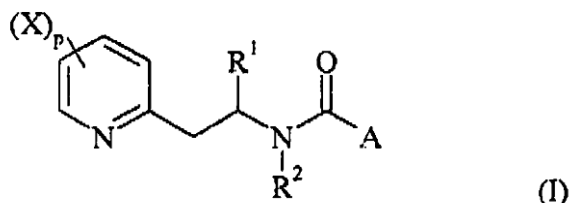
Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron hasta sequedad a vacío.

Se obtuvieron 0,5 g de un sólido de color amarillo (rendimiento de la fracción aislada = 66 %).

Espectro de masas: $[M+1] = 396$.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de N-[2-(2-piridinil)etil]carboxamida de fórmula general (I) o una de sus sales



5 en la que:

- p es un número entero igual a 1, 2 3 ó 4;

- X es el mismo o diferente y es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro- λ^6 -sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo N-hidroxicarbamoilo, un grupo carbamato, un grupo (hidroxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un C₁-C₈ alquilo, un C₁-C₈-halogenoalquilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₂-C₈ alquenoilo, un C₂-C₈-alquinilo, un C₁-C₈-alquilamino, un di-C₁-C₈-alquilsulfanilo, un C₁-C₈-alcoxi, un C₁-C₈-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfanilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfanilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₂-C₈-alquenoilo, un C₂-C₈-halogenoalquenoilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₈ alquinoxilo, un C₃-C₈-halogenoalquinoxilo que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₃-C₈-cicloalquilo, un C₃-C₈-halogenocicloalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarbamoilo, un di-C₁-C₈-alquilcarbamoilo, un (N-C₁-C₈-alquil)oxicarbamoilo, un C₁-C₈-alcoxycarbamoilo, un (N-C₁-C₈-alquil)-C₁-C₈-alcoxycarbamoilo, un C₁-C₈-alcoxycarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalcoxycarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarboniloxi, un C₁-C₈-halogenoalquilcarboniloxi que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alquilcarbonilamino, un C₁-C₈-halogenoalquilcarbonilamino que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilaminocarboniloxi, un di-C₁-C₈-alquilaminocarboniloxi, un C₁-C₈-alquinoxycarboniloxi, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un (C₁-C₆-alcoxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un (C₁-C₆-alquenoiloimino)-C₁-C₆-alquilo, un (C₁-C₆-alquinoxiloimino)-C₁-C₆-alquilo, un (benciloxiimino)-C₁-C₆-alquilo, un benciloxi, un bencilulfanilo, un bencilamino, un fenoxi, un fenilsulfanilo o fenilamino;

- R¹ es un átomo de hidrógeno, un C₁-C₈-alquilo o un C₁-C₈-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₈-alcoxycarbonilo;

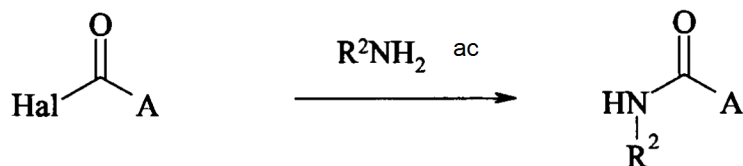
- R² es un átomo de hidrógeno o un grupo ciclopropilo; y

- A representa un grupo fenilo o un heterociclo no condensado de 5, 6 ó 7 miembros con uno, dos o tres heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, estando el heterociclo unido por un átomo de carbono; cada uno de estos grupos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes escogidos de forma independiente unos de otros de manera que sean un átomos de halógeno, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo sulfanilo, un grupo pentafluoro- λ^6 -sulfanilo, un grupo formilo, un grupo formiloxi, un grupo formilamino, un grupo carboxi, un C₁-C₈-alquilo, un C₁-C₈-halogenoalquilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₂-C₈-alquenoilo, un C₂-C₈-alquinilo, un C₁-C₈-alquilamino, un di-C₁-C₈-alquilamino, un C₁-C₈-alcoxi, un C₁-C₈-halogenoalcoxi que presenta de 1 a 5 átomos de carbono, un C₁-C₈-alcoxi-C₂-C₈-alquenoilo, un C₁-C₈-alquilsulfanilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfanilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alcoxycarbonilo, un C₁-C₈-halogenoalcoxycarbonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilcarboniloxi, un C₁-C₈-halogenoalquilcarboniloxi que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈-alquilsulfenilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfenilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno, un C₁-C₈ alquilsulfonilo, un C₁-C₈-halogenoalquilsulfonilo que presenta de 1 a 5 átomos de halógeno o un C₁-C₈-alquilsulfonamida;

comprendiendo dicho procedimiento:

(A) una primera etapa de acuerdo con el esquema de reacción 1:

Esquema 1



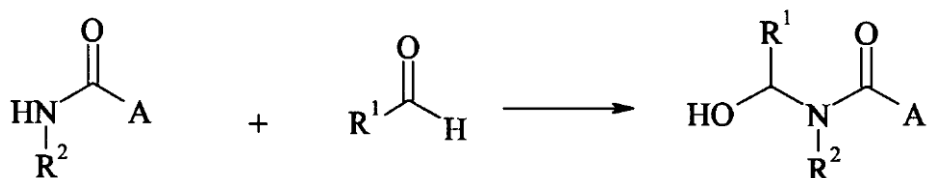
en el que :

- 5
- A y R² son como se ha definido anteriormente; y
 - Hal representa un átomo de halógeno;

que comprende la reacción de un derivado de halogenobenzoilo con R²NH₂ acuoso, en una proporción molar de R²NH₂ ac./derivado de halogenobenzoilo de 1 a 10, para proporcionar un derivado de carboxamida;

10 (B) una segunda etapa de acuerdo con el esquema de reacción 2:

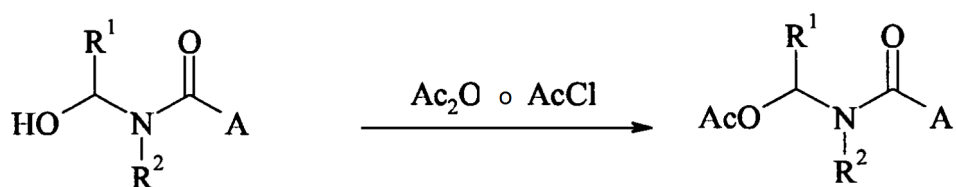
Esquema 2



15 en la que R¹ y R² y A son como se ha definido anteriormente; que comprende la reacción de un derivado de carboxamida obtenido en la etapa uno con un grupo aldehído en una proporción molar de grupo aldehído/derivado de carboxamida de 1 a 10, en un disolvente polar, a una temperatura de 20 °C a reflujo, para proporcionar un derivado de N-hidroximetilcarboxamida;

(C) una tercera etapa de acuerdo con el esquema de reacción 3:

Esquema 3

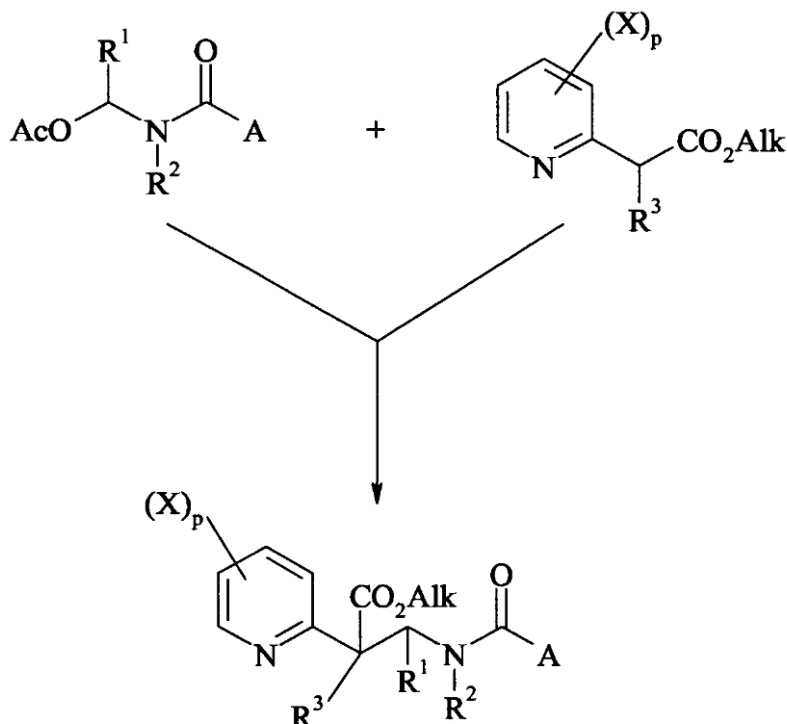


20 en el que:

- R¹, R² y A son como se ha definido anteriormente; y
- Ac representa un grupo acetilo;

25 que comprende la reacción de un derivado de N-hidroximetilcarboxamida obtenido en la etapa dos con anhídrido acético (Ac₂O) o cloruro de acetilo (AcCl), con una proporción molar de Ac₂O ó AcCl / derivado de N-hidroximetilcarboxamida de 1 a 10, en un disolvente orgánico, en presencia de un base mineral u orgánica, para proporcionar un derivado de N-acetoximetilcarboxamida.

(D) una cuarta etapa de acuerdo con el esquema de reacción 4:

Esquema 4

en el que:

- X, R¹, R², p y A son como se ha definido anteriormente;
- Ac representa un grupo acetilo;
- R³ representa un átomo de hidrógeno o CO₂Alk; y
- Alk representa un grupo C₁-C₈-alquilo.

que comprende la reacción de un derivado de N-acetoximetilcarboxamida obtenido en la etapa tres con un derivado de acetato de 1-piridilo con una proporción molar de derivado de N-acetoximetilcarboxamida/acetato de 2-piridilo de 1 a 5, en un disolvente orgánico, en presencia de una base; para proporcionar un derivado de 2-piridiletilcarboxamida;

(E) una quinta etapa que comprende la descarboxilación del derivado de 2-piridiletilcarboxamida obtenido en la cuarta etapa para dar lugar a un compuesto de fórmula general (I).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** p es 2.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** X se escoge, independientemente de los otros, para que sea cloro o CF₃.
4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el resto de 2-piridilo se encuentra sustituido por X en la posición 3 y/o en la posición 5.
5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, CF₃, CHF₂, CClF₂ o CCl₃.
6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado porque** R² es un átomo de hidrógeno.
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** A es un grupo fenilo.
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** A se encuentra sustituido por uno o dos sustituyentes.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 ó 8, **caracterizado porque** cada sustituyente A se escoge, independientemente del otro, para que sea cloro o CF₃.

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, **caracterizado porque** A se encuentra sustituido en la posición orto.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (I) es:

- 5
- N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida;
 - N-{2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil}-2-yodobenzamida; o
 - N-{2-[3,5-dicloro-2-piridinil]etil}-2-trifluorometilbenzamida.

12. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** la etapa A se lleva a cabo en presencia de una mezcla de agua y de un disolvente orgánico.

10 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizado porque** la etapa A se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a reflujo.

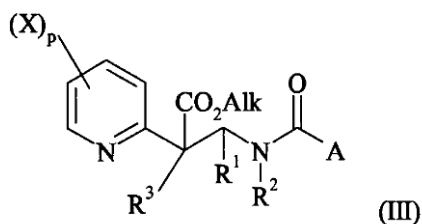
14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizado porque** la etapa B se lleva a cabo en presencia de una base mineral en cantidad catalítica.

15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** la etapa C se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 50 °C.

15 16. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizado porque**, en la etapa C, la base se introduce en cantidad catalítica.

17. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, **caracterizado porque** la etapa D se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 80 °C.

18. Un compuesto de fórmula general (III)



en la que:

- X, R¹, R², p y A son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5, 6 y 7 a 10;
- R³ es como se ha definido en la reivindicación 1; y
- Alk representa un grupo C₁-C₈-alquilo.