

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 307**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 213/14 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07C 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2011** **E 11782114 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2638010**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina partiendo de n (2,2 difluoroetil)prop-2-en-1 amina**

30 Prioridad:

12.11.2010 US 413008 P

12.11.2010 EP 10191066

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

09.04.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT y
HEINRICH, JENS-DIETMAR

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 307 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

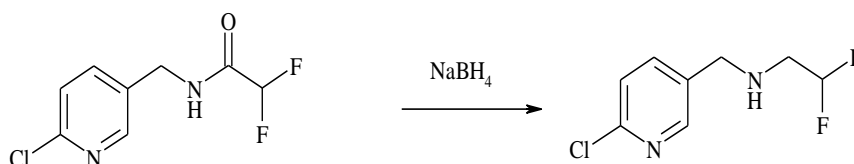
Procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina partiendo de n-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de determinados derivados de 2,2-difluoroetilamina partiendo de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina.

- 5 Los derivados de 2,2-difluoroetilamina son productos intermedios útiles en la preparación de sustancias activas agroquímicas (véase, por ejemplo, el documento WO 2007/115644). Se conocen diversos procedimientos de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo por hidrogenación de amidas o por reducción con hidrógeno.

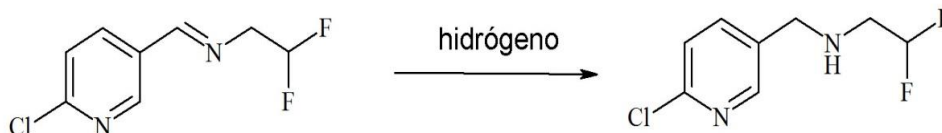
- 10 El documento WO 2009/036900 describe, por ejemplo, un procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina por hidrogenación de amidas de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroacetamida (véase el Esquema 1), que, no obstante, es desventajoso debido al uso de hidruros complejos tales como borohidruro de sodio, ya que los hidruros son muy caros y solo pueden usarse con medidas de seguridad complejas.

Esquema 1:



- 15 El documento WO 2009/036901 describe la reducción de N-(6-cloropiridin-3-il)metileno-2,2-difluoroetanamina con hidrógeno (véase el Esquema 2), mientras que el documento WO 2010/105747 describe la reducción de 1-(6-cloropiridin-3-il)-N-[(1E)-2,2-difluoroetilideno]metanamina con hidrógeno. Una desventaja de estos procedimientos es el uso de hidrógeno, debido a que en estos casos el uso de hidrógeno también requiere unas medidas de seguridad muy complejas.

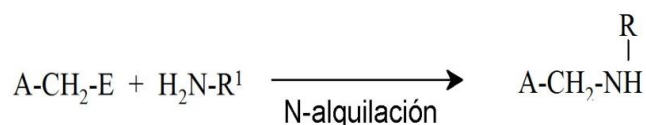
- 20 Esquema 2:



La publicación WO2007/115644, que trata la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enolida, describe la preparación de compuestos de la fórmula general A-CH₂-NH-R¹, en la que A representa heterociclos especiales y R¹ representa haloalquilo, mediante alquilación del nitrógeno (Esquema 3).

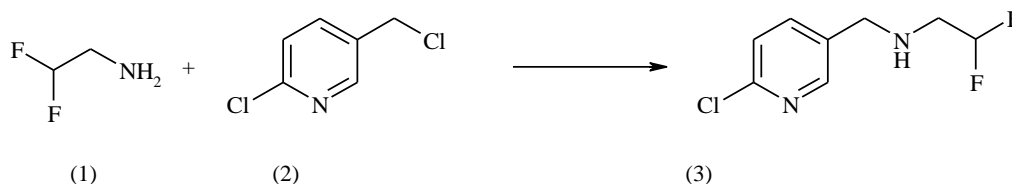
- 25 El documento WO2007/115644 describe concretamente la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (3)), que se sintetiza partiendo de 2-cloro-5-(clorometil)piridina (compuesto (2)) y 2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (1)) en presencia de trietilamina (véase el Esquema 4). Los compuestos (1) y (2) y trietilamina se usan, a este respecto, en cantidades equimolares. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 53 %.

- 30 Esquema 3:



E = Hal, por ejemplo cloro, bromo o yodo; O-tosilo, O-mesilo

Esquema 4:



El documento WO 2007/115644 también describe que los compuestos N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-fluoropropan-1-amina y N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-cloro-2-fluoroetan-1-amina se prepararon del mismo modo.

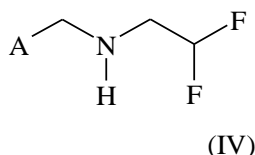
- 5 El procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula A-CH₂-NH-R¹, en la que A representa heterociclos especiales y R¹ representa haloalquilo, descrito en el documento WO 2007/116544 es desventajoso, ya que pueden suceder durante la reacción alquilaciones múltiples del nitrógeno. Esto tiene como consecuencia una caída del rendimiento, lo que puede reconocerse incluso en el rendimiento del ejemplo mencionado en concreto. El rendimiento fue solo del 53 %. Estas alquilaciones múltiples solo pueden reducirse usando un exceso grande de amina. Además del hecho de que las aminas a menudo son muy caras, el procedimiento también es,
- 10 consecuentemente, poco económico, ya que la amina añadida en exceso y sin reaccionar debe eliminarse o recuperarse, siendo esta última una operación compleja.

Debido a la importancia de los derivados de 2,2-difluoroetilamina como elementos constitutivos en la síntesis de sustancias activas agroquímicas, es necesario, no obstante, encontrar un procedimiento que pueda usarse a una

15 escala comercial y que no sea caro. También merece la pena obtener los derivados de 2,2-difluoroetilamina especiales con alto rendimiento y alta pureza, de modo que, preferentemente, no sea necesario someter el compuesto objetivo a ninguna purificación adicional, posiblemente compleja.

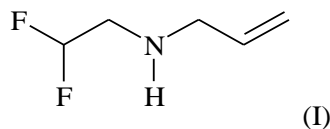
Ahora se ha hallado un procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV) sencillo y, en consecuencia, económico, con el que se evitan las desventajas mencionadas anteriormente.

- 20 Un objetivo de la invención es, en consecuencia, un procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV)



que comprende las etapas (i) y (ii) siguientes:

etapa (i) – alquilación: reacción de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I)

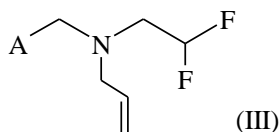


25

con un compuesto de la fórmula (II)



dando un compuesto de la fórmula (III)

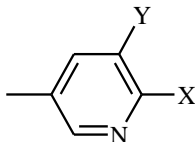


- 30 dado el caso en presencia de una base inorgánica u orgánica,

en la que, en las fórmulas (II), (III) y (IV),

A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que puede estar dado el caso sustituido en la posición 6 con

flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que puede estar sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o representa pirid-3-ilo de la fórmula siguiente



en la que

5 X representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o haloalquilo C₁-C₁₂ e

Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, azido o ciano, A representa preferentemente 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-(trifluorometil)pirid-3-ilo, 6-(trifluorometoxi)pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo. A representa de modo particularmente preferente 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo. A representa de modo muy particularmente preferente 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo o 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo,

y, en la fórmula (II),

20 E representa un grupo saliente, en particular representa halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o yodo) o representa un compuesto de hidroxilo activado (por ejemplo, mesilato, tosilato o SO₂CH₃),

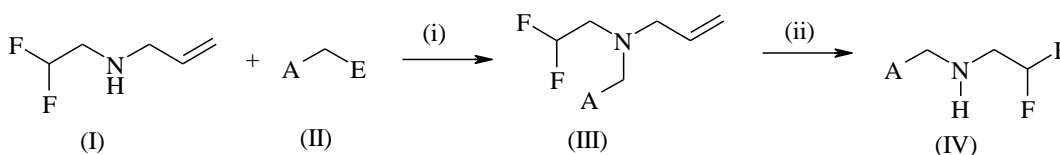
preferentemente, E representa cloro, bromo o mesilato,

y

25 etapa (ii): eliminación del grupo alilo (desalilación) del compuesto de la fórmula (III) obtenido en la etapa (i), mediante lo que se obtiene un derivado de difluoroetilamina de la fórmula (IV) o una sal del mismo, preferentemente en presencia de un catalizador y, dado el caso, en presencia de un nucleófilo.

El procedimiento según la invención puede ilustrarse mediante el Esquema 5 siguiente:

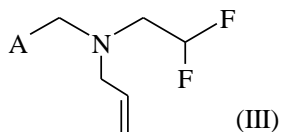
Esquema 5:



30 **El derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV) deseado se obtiene con el procedimiento según la invención con un buen rendimiento, con un tiempo de reacción corto y con gran pureza, motivo por el que generalmente no es necesario procesar ampliamente el producto de reacción inmediato, en particular debido a que la reacción permite solo una única alquilación y, en consecuencia, evita la formación de productos alquilados varias veces.**

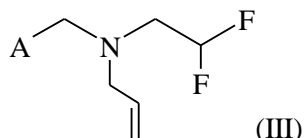
35 **El procedimiento según la invención tiene, en comparación con el procedimiento descrito en el documento WO2007/115644, la ventaja de que se logran mejores rendimientos y, en consecuencia, es útil ecológica y económicamente.**

Asimismo, un objetivo de la invención es el procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (III) de la etapa (i)



que comprende la reacción de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (II), que comprende las etapas del procedimiento, condiciones de reacción y reactivos descritos para la etapa (i).

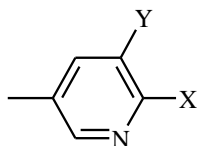
Asimismo, un objeto de la invención es el compuesto de la fórmula (III)



5

en la que

A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que puede estar dado el caso sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que puede estar sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o representa pirid-3-ilo de la fórmula siguiente



10

en la que

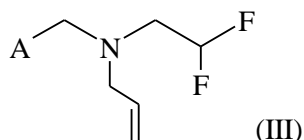
X representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o haloalquilo C₁-C₁₂ y

15

Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, azido o ciano, A representa preferentemente 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-(trifluorometoxi)pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo. A representa de modo particularmente preferente 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo. A representa de modo muy particularmente preferente 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo o 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

20

Además, un objetivo de la invención es el uso del compuesto de la fórmula (III)



25

en la preparación de 2,2-difluoroetilamina, que comprende las etapas del procedimiento, condiciones de reacción y reactivos descritos para la etapa (ii).

30

En el contexto de la presente invención, se entiende que un derivado significa una sustancia derivada de estructura similar a la cadena del esqueleto orgánico (elemento constitutivo) descrita, es decir, un derivado de 2,2-difluoroetilamina se entiende que significa, en particular, un compuesto que comprende un elemento constitutivo de 2,2-difluoroetilamina.

35

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo" se entiende que significa, tanto aislado como, si no, en combinación con términos adicionales, tal como, por ejemplo, haloalquilo, en el contexto de la presente invención, un radical de un grupo hidrocarburo alifático saturado con 1 a 12 átomos de carbono que puede ser ramificado o no ramificado. Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₁₂ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo,

terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Entre estos radicales alquilo, los radicales alquilo C₁-C₆ son particularmente preferentes. Los radicales alquilo C₁-C₄ son especialmente preferentes.

5 A menos que se indique lo contrario, el término "arilo" se entiende que significa un radical aromático con 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente fenilo.

En el contexto de la presente invención, los radicales sustituidos por halógeno, por ejemplo haloalquilo, se entiende que significan radicales halogenados una o más veces hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de radicales que están halogenados más de una vez, los átomos de halógeno pueden ser idénticos o diferentes. A este respecto, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

10 El término "alcoxi", tanto aislado como, si no, en combinación con términos adicionales, tal como, por ejemplo, haloalcoxi, se entiende que significa en el caso presente un radical O-alquilo, teniendo el término "alquilo" el significado anterior.

Los radicales dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o más veces, siendo posible que los sustituyentes, en el caso de radicales que están sustituidos más de una vez, sean idénticos o diferentes.

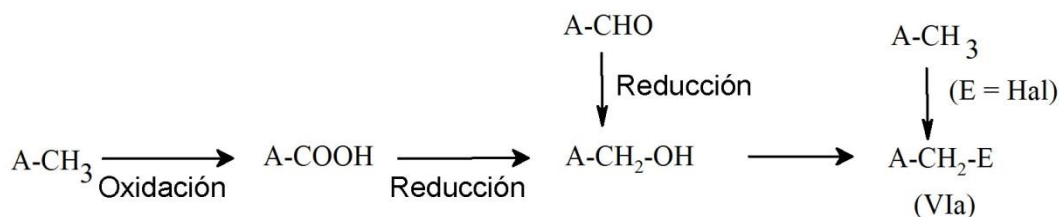
15 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse tal como se describe en la solicitud de patente europea N° 10191059.4 para la etapa (i). A este respecto, se hace ampliamente referencia a esta solicitud.

20 Los compuestos de la fórmula (I) se preparan mediante la reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula siguiente CHF₂-CH₂Hal, en la que Hal representa cloro, bromo o yodo, con prop-2-en-1-amina, preferentemente en presencia de una base orgánica o inorgánica. La reacción se lleva a cabo habitualmente en ausencia de disolvente, y la prop-2-en-1-amina actúa simultáneamente como secuestrante de ácidos. Más adelante se describen de nuevo varios procedimientos de preparación descritos en la solicitud de patente europea.

25 Los compuestos de la fórmula (II) son, en algunos casos, conocidos e incluso disponibles comercialmente, o pueden prepararse según procedimientos conocidos (por ejemplo, el compuesto 2-cloro-5-clorometil-1,3-tiazol según los documentos DE-A-3 631 538, EP-A-446 913, EP-A-780 384, EP-A-775 700, EP-A-794 180 y WO 97/0010226, el compuesto 6-cloro-3-(clorometil)piridina según los documentos DE-A1-3 630 046, EP-A2-373 464, EP-A2-393 453 y EP-A1-569 947, el compuesto 6-cloro-3-(bromometil)piridina según Cabanal-Duvillard, I. y col. (Heterocycl. Commun., 5, 257-262 (1999)), los compuestos 6-bromo-3-(clorometil)piridina y 6-bromo-3-(hidroximetil)piridina según el documento US 5.420.270 B, el compuesto 6-fluoro-3-(clorometil)piridina según Pesti, J. A. y col. (J. Org. Chem., 65, 7718-7722 (2000)), el compuesto 6-metil-3-(clorometil)piridina según el documento EP-A2-302389 o según Van der Eycken, E. y col. (J. Chem. Soc., Perkin Trans (2), 5, 928-937 (2002)), el compuesto 6-trifluorometil-3-(clorometil)piridina según el documento WO 2004/082616 o el compuesto 2-cloro-5-(clorometil)pirazina según el documento JP 1993-239034 A2).

En el Esquema 6 siguiente se representan rutas generales de preparación de compuestos de la fórmula (II).

Esquema 6:



E = Hal, por ejemplo cloro, bromo o yodo; mesilato, tosilato o SO₂Me

A = tal como se ha definido anteriormente

35

40 A modo de ejemplo, los ácidos carboxílicos heterocíclicos (A-COOH) pueden convertirse según procedimientos conocidos de la literatura en los compuestos de hidroximetilo heterocíclicos (A-CH₂-OH) correspondientes, que, posteriormente, se convierten según procedimientos conocidos de la literatura en compuestos de hidroximetilo heterocíclicos activados (A-CH₂-E, E = tosilato o mesilato) o compuestos de halometilo heterocíclicos (A-CH₂-E, E = Hal). Estos últimos también pueden obtenerse a partir de los heterociclos correspondientes que comprende un grupo metilo (A-CH₃) usando agentes de halogenación adecuados conocidos de la literatura.

La reacción de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) con A-CH₂-E de la fórmula (II) en la etapa (i) puede realizarse en ausencia de disolvente, es decir, sin añadir un disolvente, o en presencia de un disolvente.

En el caso de añadir un disolvente a la mezcla de reacción en la etapa (i), se usa preferentemente una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca satisfactoriamente agitable durante todo el proceso. Ventajosamente, se usa el disolvente en una cantidad, basada en el volumen de 2,2-difluoro-1-haloetano usado, de 1 a 30 veces, preferentemente de 2 a 20 veces y de modo particularmente preferente de 2 a 15 veces. El término disolvente se entiende que significa, según la invención, también mezclas de disolventes puros. Los disolventes adecuados son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Disolventes adecuados según la invención son, en particular, éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metil-terc-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, dioxanos y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahydrofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmethylsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido o diisoamilsulfóxido; sulfonas, tales como dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metiletil, etilpropil, etilisobutil y pentametileno-sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, tales como gasolinas blancas con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimenos, fracciones de bencina con un intervalo de puntos de ebullición de 70 °C a 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno o xileno); hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano o tricloroetano; compuestos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno o diclorobenceno); amidas (por ejemplo, hexametilsulfonamida, formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida, N-metilpirrolidina, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolin-diona, N-formilpiperidina o N,N'-1,4-diformilpiperazina); nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo, isobutironitrilo o benzonitrilo); alcoholes, tales como, por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol o terc-butanol; cetonas (por ejemplo, acetona); o mezclas de los mismos.

Los disolventes preferentes en la etapa (i) son hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, en particular tolueno, N,N-dimetilacetamida y N-metilpirrolidona.

Según la invención, es preferente llevar a cabo la etapa (i) en ausencia de disolventes, es decir, sin disolvente. Haciendo esto, el procedimiento puede llevarse a cabo de forma incluso más económica, ya que no hay que adquirir los disolventes ni eliminarlos después de la reacción.

Como grupos salientes E son adecuados grupos que muestran una nucleofugacidad en las condiciones de reacción prevalentes. Los halógenos, tales como cloro, bromo o yodo, o mesilato, tosilato o SO₂CH₃ son, en particular, grupos salientes adecuados. Grupos salientes E preferentes son cloro, bromo y mesilato.

La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo, ventajosamente, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, una base inorgánica u orgánica.

En la etapa (i), puede usarse, en particular, una o más de las bases inorgánicas siguientes: hidruros, hidróxidos, amidas, alcóxidos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos. Las bases preferentes son sodamida, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de cesio. La base inorgánica se usa dado el caso como solución acuosa en una concentración en el intervalo de aproximadamente del 10% al 40 % en peso.

Asimismo, es posible usar, en la etapa (i), en particular, una o más de las bases orgánicas siguientes: aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y trietilamina, trimetilamina, N,N-diisopropilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*n*-hexilamina, triciclohexilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina, 2-, 3- o 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletilenediamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononano (DBN), diazabicicloudodecano (DBU), butilimidazol y metilimidazol, sustituidos o no sustituidos.

La relación molar de la base con respecto a la N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) usada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10, preferentemente en el intervalo de 0,5 a aproximadamente 4 y de modo particularmente preferente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3. El uso de cantidades más grandes de base es posible pero es desventajoso por razones económicas. La base también puede ser simultáneamente disolvente.

La relación molar del compuesto de la fórmula (II) con respecto a la N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) usada normalmente se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, preferentemente en el

intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 2 y de modo particularmente preferente en el intervalo de 0,8 a aproximadamente 1,5. El uso de grandes cantidades de compuesto de la fórmula (II), que se usa como agente alquilante, en principio, es posible, pero es económicamente desventajoso.

- 5 El compuesto de la fórmula (I) puede dosificarse (añadirse) a la N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) o también a la inversa. El compuesto de la fórmula (II) y N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I) también pueden dosificarse simultáneamente.

Aunque la etapa (i) del procedimiento según la invención se lleva a cabo generalmente sin la adición de un catalizador, también pueden usarse en la etapa (i) catalizadores que aceleran la reacción del compuesto de la fórmula (II) con N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I). También son posibles mezclas de catalizadores adecuados.

- 10 Son adecuados, por ejemplo, bromuros y yoduros de metales alcalinos (por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio o bromuro de potasio); bromuro de amonio y yoduro de amonio, bromuros y yoduros de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduro de tetraetilamonio); determinados haluros de fosfonio, tales como haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexadecil(tributil)fosfonio, bromuro de esteariltributilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio), bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro y bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio; y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-ilideno)amino]metililo.
- 15

De los catalizadores mencionados anteriormente, son particularmente adecuados para acelerar la reacción de la etapa (i) yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilfosfonio. Puede darse énfasis, particularmente, al yoduro de sodio y al yoduro de potasio.

- 20 El catalizador también producirse *in situ*, por ejemplo mediante reacción de HBr o HI con amoniaco. Además, el catalizador también puede producirse *in situ* mediante adición de bromuros o yoduros de alquilo muy reactivos (por ejemplo, bromuro de metilo, bromuro de etilo, yoduro de metilo o yoduro de etilo).

- Si el catalizador está presente en la etapa (i), se usa, basado en el compuesto de la fórmula (II) usado, en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25 % en peso. En principio son posibles concentraciones más elevadas. El catalizador se usa preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 25 % en peso, de modo particularmente preferente de aproximadamente el 0,4 a aproximadamente el 20 % en peso y de modo muy particularmente preferente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso. No obstante, el catalizador también puede usarse en una concentración de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3% en peso, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % en peso.
- 25
- 30

- La temperatura de reacción en la etapa (i) puede variar dependiendo de los materiales de partida usados. La etapa (i) puede llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 200 °C. Es preferente, cuando se lleva a cabo la reacción de la etapa (i), que la temperatura interior se encuentre en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 150 °C, de modo particularmente preferente en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 130 °C.
- 35

El tiempo de reacción en la etapa (i) se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. Un tiempo de reacción más prolongado es posible, pero no es útil económicamente.

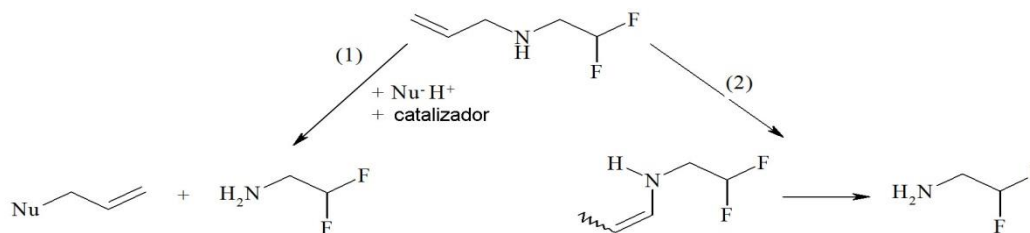
La mezcla de reacción de la etapa (i) se procesa bien mediante filtración y subsiguiente destilación fraccionada o bien diluyendo la mezcla de reacción, subsiguiente separación de fase y subsiguiente destilación fraccionada.

- 40 El grupo alilo del compuesto de la fórmula (III) se elimina después de nuevo (se escinde) en la etapa (ii). Esta operación se conoce como desalilación.

- Los procedimientos de escisión de un enlace C-N alílico son conocidos y se describen, por ejemplo, en la revisión de Stephanie Escoubet, Stephane Gastaldi y Michele Bertrand en la publicación European Journal of Organic Chemistry (2005), (18), 855-3873. Con respecto a la realización de la etapa (ii), se hace referencia en dicha publicación a estos procedimientos de forma amplia. La "reacción de Tsuji-Trost" también es una desalilación. Es la alilación catalizada con paladio de nucleófilos, tales como compuestos ácidos de C, enolatos, aminas y fenoles, con compuesto de alilo, tales como acetatos de alilo o bromuros de alilo.
- 45

- La desalilación puede llevarse a cabo por isomerización del doble enlace del grupo alilo dando una enamina, que puede escindirse después por hidrólisis (ruta de reacción (2) el Esquema 7), o el grupo alilo puede transferirse a un nucleófilo aniónico (Nu⁻) y la 2,2-difluoroetilamina liberarse (ruta de reacción (1) del Esquema 7).
- 50

Esquema 7:



Si la desalilación se lleva a cabo tal como se representa en el Esquema 7 según la ruta de reacción (2), debe estar presente un ácido en la etapa (ii) para la escisión de la enamina. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fórmico y ácido acético. Las condiciones de reacción para la escisión del grupo alilo deben escogerse de modo que la 2,2-difluoroetilamina formada sea estable, en particular, no se usan bases fuertes para el reordenamiento, ya que si no pueden tener lugar pérdidas de producto. Las bases fuertes son las bases en las que las reacciones de equilibrio están completamente desplazadas hacia el lado de los iones OH⁻.

En una forma de realización preferente de la etapa (ii), la separación del grupo alilo de la N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina tiene lugar en presencia de un catalizador adecuado. Los catalizadores adecuados son catalizadores heterogéneos y homogéneos que comprenden uno o más metales de los grupos 8-10 de la tabla periódica. Los catalizadores correspondientes también pueden usarse en forma soportada, por ejemplo aplicados a carbono (carbón o carbón activo), óxido de aluminio, sulfato de bario, carbonato de bario, dióxido de silicio, dióxido de circonio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Los metales adecuados son, en particular, metales nobles (por ejemplo, rutenio, paladio, platino y rodio). Son adecuados como catalizadores homogéneos cloruro de paladio(II), acetato de paladio(II), bis(acetilacetato)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trietilfosfina)-paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y cloruro de rutenio(III). Se da preferencia a catalizadores de paladio(0), en particular paladio al 10 % sobre carbón. Son también adecuados cloruro de paladio(II), acetato de paladio(II), bis(acetilacetato)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trietilfosfina)-paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los catalizadores pueden usarse tanto en su forma humedecida en agua y en su forma seca.

Si la desalilación de la etapa (ii) tiene lugar en presencia de un catalizador, entonces el catalizador se usa, basado en el compuesto de la fórmula (IV) usado, en una concentración de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 20 % en moles. El catalizador se usa preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 10 % en moles, de modo particularmente preferente de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5,0 % en moles.

Si la desalilación de la etapa (ii) tiene lugar en presencia de un catalizador, es entonces ventajoso que el compuesto que está presente actúe como nucleófilo. Los compuestos típicos que actúan como nucleófilos y, en consecuencia, denominados nucleófilos son nucleófilos aniónicos, tales como hidroxilos, alcóxidos, tiolatos, carbaniones, haluros, peróxidos, cianuros y azidas. Los nucleófilos aniónicos pueden usarse en forma protonada. Dichos nucleófilos protonados son, por ejemplo, tioles, ácidos sulfínicos, ácido 2-mercaptobenzóico, ácido malónico y los derivados de los mismos, y compuestos de β-dicarbonilo (por ejemplo, ácidos barbitúricos, tales como ácido N,N'-dimetilbarbitúrico) y aminas (por ejemplo, etanolamina).

Generalmente, es ventajoso llevar a cabo la etapa (ii) en presencia de un disolvente (diluyente) o de mezclas de disolventes. Los disolventes se usan normalmente en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca satisfactoriamente agitable durante la desalilación. Todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción son posibles como disolvente en la realización de la etapa (ii), dependiendo el tipo de disolvente usado del tipo de la desalilación.

Pueden mencionarse, como ejemplos, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol; éteres tales como etilpropiléter, metal-terc-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter, y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas tales como trimetil-, trietil-, tripropil- o tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos tales como pentano, *n*-hexano, *n*-heptano, *n*-octano, nonano e hidrocarburos de grado técnico que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y de cloro tales como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, bromobenceno, nitrobenceno o xileno; ésteres tales como acetato de metilo, etilo, butilo o isobutilo, y también carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno; agua; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido propiónico, y ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico.

De los disolventes mencionados anteriormente, son preferentes el agua, el etanol y el butanol.

La mezcla de reacción después de la etapa (ii) puede procesarse y el derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV) puede purificarse, por ejemplo por destilación o mediante las sales correspondientes (por ejemplo, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos o acetatos)). Normalmente, la mezcla de reacción se vierte en agua y el pH de la solución resultante se ajusta a 12. El derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV) se extrae por extracción con un disolvente y, posteriormente, se aísla, preferentemente por destilación a presión normal o al vacío.

La purificación de una sal de un derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV), por ejemplo sales de ácidos orgánicos e inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos o acetatos), se lleva a cabo preferentemente por cristalización. Las sales solubles en agua pueden purificarse por extracción de las soluciones acuosas, liberándose el derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV) mediante la reacción subsiguiente con bases orgánicas o inorgánicas, preferentemente NaHCO_3 , Na_2CO_3 o NaOH .

La presente invención se describe más ampliamente con los ejemplos siguientes, sin que la invención esté limitada a los mismos.

Preparación del compuesto de partida de la fórmula (I) según la solicitud de patente europea N° 10191059.4



Variante 1:

Se calienta en un autoclave una cantidad de 382 g (3,67 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 70 g (1,2 mol) de prop-2-en-1-amina a 120 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se trata con 200 g de agua y, después, se separan las fases. La fase orgánica se destila a 55 °C. Se obtiene una cantidad de 65 g de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (correspondiente a un rendimiento del 87,4 %, en base a la prop-2-en-1-amina reaccionada). La prop-2-en-1-amina sin reaccionar, que precipita en forma de clorhidrato, puede volver a liberarse mediante la adición de solución de hidróxido de sodio.

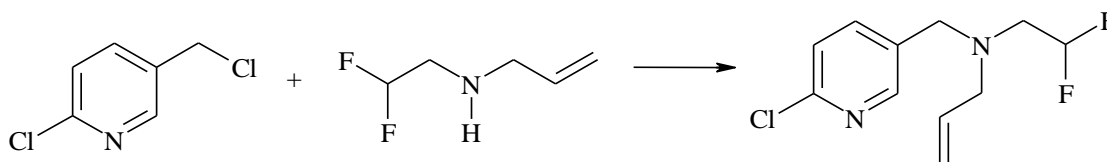
RMN de ^1H (CDCl_3): 5,76 – 6,0 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,96 (dt, 2H)

Variante 2:

Se calienta en un autoclave una cantidad de 382 g (3,67 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 70 g (1,2 mol) de prop-2-en-1-amina (1,2 mol) a 120 °C durante 16 horas. La mezcla bruta se filtra posteriormente y el residuo se lava con 150 g de 2,2-difluoro-1-cloroetano. La fase orgánica se destila en primer lugar a presión normal y a 55 °C. Las cantidades residuales de 2,2-difluoro-1-cloroetano se eliminan a 500 hPa y el residuo se destila finamente al vacío. Se obtiene una cantidad de 56 g de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (correspondiente a un rendimiento del 76 %). La prop-2-en-1-amina sin reaccionar, que precipita en forma de clorhidrato, puede volver a liberarse mediante la adición de solución de hidróxido de sodio.

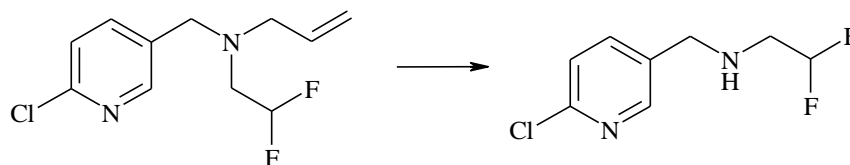
RMN de ^1H (CDCl_3): 5,76 – 6,0 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,96 (dt, 2H)

Ejemplo 1 según la invención – Etapa (i):



Se dispone una cantidad de 16,46 g (0,135 mol) de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina en 31,9 g (0,244 mol) de N,N-diisopropiletilamina y se introducen 20 g (0,122 mol) de 2-cloro-5-(clorometil)piridina a 70 °C. La mezcla se calienta a 70 °C durante 16 horas y el exceso de N,N-diisopropiletilamina se elimina posteriormente por destilación. El residuo se trata con 100 ml de agua y se extrae dos veces con 50 ml de diclorometano. Después del secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, estas se filtran a través de una capa de gel de sílice y el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene una cantidad de 30,3 g (98 % de contenido) de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (correspondiente a un rendimiento del 97,9 %).

RMN de ^1H (CDCl_3): 8,35 (m, 1H); 7,70 (m, 1H); 7,30 (m, 1H); 5,89 – 5,78 (tt y m, CF_2H y CH); 5,2 (m, 2H); 3,72 (s, 2H); 3,18 (d, 2H), 2,86 (dt, 2H)

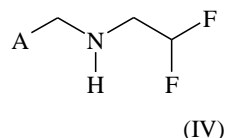
Ejemplo 2 según la invención – Etapa (ii):

5 Se dispone una cantidad de 2 g (7,38 mmol) de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina en 20 ml de n-butanol y se trata con 100 mg de paladio al 10 % sobre carbono (humedecido con agua). Posteriormente, la mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 18 h hasta haber logrado la conversión completa. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y después se filtra a través de celite. El disolvente se elimina al vacío. Se obtiene una cantidad de 1,3 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetanamina (correspondiente a un rendimiento del 84 %).

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2H), 1,26 (m ancho, NH_2)

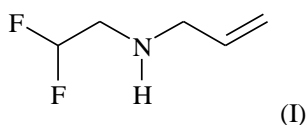
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (IV)



que comprende las etapas (i) y (ii) siguientes:

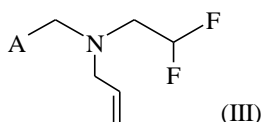
5 etapa (i): reacción de N-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de la fórmula (I)



con un compuesto de la fórmula (II)



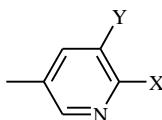
dando un compuesto de la fórmula (III)



10 dado el caso en presencia de una base inorgánica u orgánica,

en donde, en las fórmulas (II), (III) y (IV),

15 A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que pueden estar dado el caso sustituidos en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que puede estar sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o representa pirid-3-ilo de la fórmula siguiente



en la que

X representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o haloalquilo C₁-C₁₂ e

Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, azido o ciano,

20 y, en la fórmula (II),

E representa un grupo saliente elegido de entre cloro, bromo o yodo o un compuesto de hidroxilo activado, mesilato, tosilato o SO₂CH₃,

y

25 etapa (ii): eliminación del grupo alilo del compuesto de la fórmula (III) obtenido en la etapa (i), mediante lo que se obtiene un derivado de difluoroetilamina de la fórmula (IV) o una sal del mismo, dado el caso en presencia de un catalizador y, dado el caso, en presencia de un nucleófilo.

30 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador que comprende uno o más metales de los grupos 8 – 10 de la tabla periódica de los elementos y dado el caso en presencia de un nucleófilo, seleccionándose el nucleófilo de entre hidróxidos, alcóxidos, tiolatos, carbaniones, haluros, peróxidos, cianuros y azidas, tioles, ácidos sulfínicos, ácido 2-mercaptobenzoico, ácido malónico y derivados de los mismos, y compuestos β-dicarbonílicos, ácidos barbitúricos, ácido N,N'-dimetilbarbitúrico, aminas y etanolamina.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el catalizador es un catalizador de paladio.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador se selecciona de entre catalizadores de paladio(0), paladio al 10 % sobre carbono, cloruro de paladio(II), acetato de paladio(II), bis(acetilacetato)paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), tetraquis(trietilfosfina)paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la base inorgánica se selecciona de entre hidruros, hidróxidos, amidas, alcóxidos, acetatos, fluoruros, fosfatos, carbonatos y bicarbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, sodamida, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, fosfato de sodio, fosfato de potasio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de sodio y carbonato de cesio, y la base orgánica se selecciona de entre aminas, piridinas sustituidas o no sustituidas y trietilamina, trimetilamina, N,N-diisopropiletilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-hexilamina, triciclohexilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina, 2-, 3- o 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletilediamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN), diazabicycloundecano (DBU), butilimidazol y metilimidazol, sustituidos o no sustituidos.

6. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que, en la fórmula (II), E representa cloro, bromo o mesilato.

7. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-(trifluorometil)pirid-3-ilo, 6-(trifluorometoxi)pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

8. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

9. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 6-cloropirid-3-ilo.

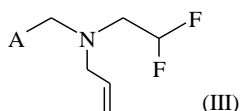
10. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 6-bromopirid-3-ilo.

11. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo.

12. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo.

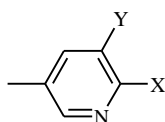
13. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que, en las fórmulas (II), (III) y (IV), A representa 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

14. Un compuesto de la fórmula (III)



en la que

A representa pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que pueden estar dado el caso sustituidos en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que puede estar sustituido en la posición 2 con cloro o metilo, o representa pirid-3-ilo de la fórmula siguiente



X representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o haloalquilo C₁-C₁₂ y

Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, azido o ciano.

- 5 15. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-(trifluorometil)pirid-3-ilo, 6-(trifluorometoxi)pirid-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-il o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo o 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.
16. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 6-cloropirid-3-ilo.
- 10 17. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 6-bromopirid-3-ilo.
18. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo.
19. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo.
20. El compuesto de la fórmula (III) según la reivindicación 14, en la que A representa 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.