

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 579**

51 Int. Cl.:

C07D 213/89 (2006.01)

C07D 213/38 (2006.01)

C07D 213/57 (2006.01)

C07D 213/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2014 PCT/EP2014/074212**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15071230**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2014 E 14796753 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 3068766**

54 Título: **Hidrogenación catalítica de nitrilos**

30 Prioridad:

15.11.2013 EP 13193164

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2018

73 Titular/es:

**BAYER CROSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**MORADI, WAHED AHMED;
HIMMLER, THOMAS;
MÜLLER, THOMAS NORBERT;
SCHNATTERER, ALBERT y
SCHLEGEL, GÜNTER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 579 T3

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

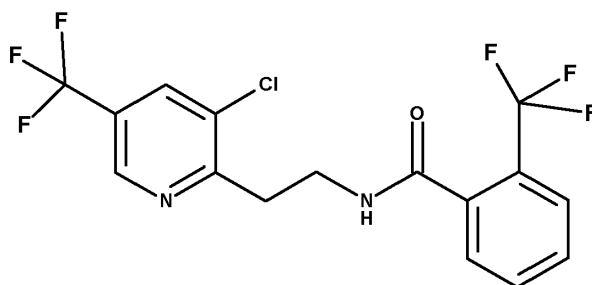
DESCRIPCIÓN

Hidrogenación catalítica de nitrilos

La presente invención se refiere a una hidrogenación catalítica novedosa de derivados de 2-metil cianopiridilo sustituido, en los que la sustitución está presente en el anillo de piridina, en particular 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [= Py-CN] a los derivados de 2-etilaminopiridina sustituida correspondientes, en particular 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina [= Py-etanamina] o sales de la misma en presencia de catalizadores metálicos tales como catalizadores de paladio en particular.

Antecedentes de la invención

Los derivados de 2-metil cianopiridilo sustituido, en los que la sustitución está presente en el anillo de piridina, tales como, en particular, 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo son intermedios importantes para la preparación de Fluopiram (N-[2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil]-2-(trifluorometil)benzamida), un fungicida disponible en el mercado, de acuerdo con la fórmula (Ia) que se muestra a continuación



(Ia)

La producción de Fluopiram se desvela en el documento WO-A 2004/16088.

En general, la hidrogenación catalítica de nitrilos es bien conocida en la bibliografía y puede realizarse con diferentes catalizadores ya sea en condiciones ácidas o básicas (Nishimura en "*Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*", páginas 254-285, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001). También se sabe que la hidrogenación catalítica de nitrilos a las aminas primarias deseadas por lo general va acompañada de la formación de cantidades significativas de aminas secundarias y terciarias que contaminan la amina primaria deseada y hace muy complicado, costoso e ineficiente el aislamiento y, por tanto, no es adecuada para que se use a escala industrial.

La hidrogenación catalítica de un derivado de 2-metil cianopiridilo sustituido a un derivado de 2-etilaminopiridina sustituida de acuerdo con la fórmula (III) o su correspondiente sal de amonio a presión de hidrógeno en presencia de un catalizador metálico en un disolvente prático se describe en el documento WO 2004/016088 y el documento EP-A 1674455. El documento WO-A 2004/016088 y el documento EP-A 1 674 455 desvelan concretamente la reducción catalítica de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [Py-CN] a [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina [Py-etanamina] en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón en un disolvente prático que es ácido acético. El procedimiento descrito en el documento WO-A 2004/016088 y el documento EP-A 1 674 455 tiene el inconveniente de que el rendimiento de la reacción de hidrogenación de [Py-CN] seguida de la hidrólisis del intermedio de N-acetilo a [Py-etanamina] es bajo. Otra dificultad con este procedimiento es la posibilidad de desactivación del catalizador por la gran cantidad de productos secundarios formados que podría ascender hasta el 60 % del producto final. Los productos secundarios incluyen pero no se limitan a compuestos desclorados, en particular de 2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina. La baja selectividad para el producto deseado y la formación de diferentes productos secundarios hace que el aislamiento económico del compuesto de acuerdo con la fórmula (III) no sea aceptable a una escala industrial.

En la técnica anterior se sabe cómo mejorar la hidrogenación de nitrilos a las correspondientes aminas en presencia de un agente de acilación. Por ejemplo, el documento EP-A 1 674 455 desvela una síntesis de dos etapas de derivados de 2-etilaminopiridina sustituida que comprende la reducción catalítica de la reacción de un derivado de 2-metilcianopiridina en presencia de un agente de acilación y de un catalizador, en un disolvente, a una presión de hidrógeno para proporcionar el derivado de 2-etilaminopiridilo respectivo.

La etapa de hidrogenación catalítica se realiza en presencia de un exceso de cuatro equivalentes de anhídrido acético (Ac₂O). Después de la hidrólisis del intermedio el producto deseado se formó con cantidades significativas de producto secundario. Además, este procedimiento no desvela ningún procedimiento de tratamiento ni procedimiento de reciclaje del catalizador de paladio caro. Además, la mezcla de reacción contiene grandes cantidades de ácido clorhídrico y, por tanto, es altamente corrosiva. El metanol disolvente reacciona con el ácido clorhídrico formando el clorometano gaseoso que es tóxico y que es necesario separar. En consecuencia, el procedimiento descrito es desventajoso desde el punto de vista económico, medioambiental y de seguridad.

El documento WO 2004/041210 se refiere a compuestos, que son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. En el mismo, se menciona la preparación de un carbamato de piridinilo sustituido, que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de piridinil acetonitrilo sustituido al compuesto de piridinil amina sustituida correspondiente en THF con adición de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ y HCl, seguida de la adición de NaOH y la extracción con EtOAc. Sin embargo, en el mismo no se menciona ninguna presencia de un catalizador metálico, en particular ningún catalizador de paladio.

El documento WO 2008/125839 se refiere a compuestos de pirimidina específicos y al uso farmacéutico de los mismos. En el mismo, se menciona la preparación de 2-(6-metil-piridin-2-il)etanamina a partir del piridin-2-il acetonitrilo correspondiente en THF con adición de complejo de borano sulfuro de dimetilo en THF y posterior adición de HCl. Sin embargo, en el mismo no se menciona la presencia de un catalizador metálico, en particular ningún catalizador de paladio.

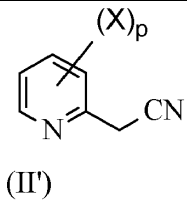
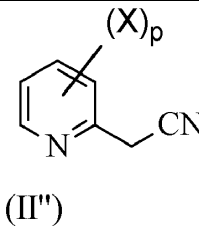
El documento WO 2011/047156 se refiere a inhibidores heterocíclicos de molécula pequeña de sepiapterina reductasa y al uso médico de los mismos. En el mismo, se menciona la reacción de un compuesto de piridinil acetonitrilo sustituido con cloro al compuesto de piridinil etanamina sustituida con cloro correspondiente en THF con adición de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$. Sin embargo, en el mismo no se menciona ni la adición de ácido ni la presencia de un catalizador metálico, en particular ningún catalizador de paladio.

Skerlj y col. (*Journal of Organic Chemistry*, Vol. 67, N.º 4, 2002, páginas 1407-1410) se refiere a la síntesis de azamacrociclos, en la que los nitrógenos del anillo se funcionalizan de forma regioselectiva. En el mismo, se realiza un acoplamiento catalizado por organocinc paladio con una bromopiridina funcionalizada. Sin embargo, en el mismo solo se realiza una reducción de borano seguida de un denominado acoplamiento de Negishi pero no se realiza ninguna hidrogenación catalítica. En cualquier caso, la reacción de reducción de borano como se describe en el mismo no es adecuada en la producción a gran escala, ya que hace uso y conduce a productos de reacción no deseados y es caro.

Ninguno de los procedimientos de la técnica anterior descritos es adecuado para una producción a gran escala. Por el contrario, el nuevo procedimiento de la presente invención, como se describe en detalle en lo sucesivo en el presente documento, proporciona un procedimiento económico con una formación significativamente reducida de productos secundarios tóxicos no deseados, en particular, con una formación reducida de productos secundarios deshalogenados no deseados y, en particular, un rendimiento notablemente mayor de los productos de reacción deseados.

La hidrogenación catalítica quimioselectiva de nitrilos de acuerdo con la fórmula (II) como se desvela a continuación en la que al menos uno de los sustituyentes X es halógeno es en general problemática. Dichos compuestos se deshalogenan fácilmente durante la hidrogenación catalítica formando de este modo productos secundarios deshalogenados indeseados.

Un derivado de 2-metil cianopiridilo respectivo de acuerdo con la fórmula (II), en la que al menos un sustituyente X es halógeno, preferentemente cloro, puede definirse por la siguiente fórmula (II') a continuación. Tras la deshalogenación durante el procedimiento de hidrogenación catalítica, pueden formarse los correspondientes compuestos deshalogenados de fórmula (II''), como se define a continuación.

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

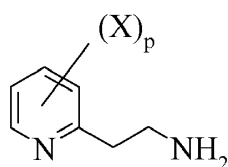
La tendencia de un compuesto que contiene halógeno a deshalogenarse durante la hidrogenación catalítica es

mayor para compuestos que contienen bromo que para compuestos que contienen cloro y superior para compuestos sustituidos dos o más veces que para compuestos sustituidos una sola vez, (consúltese Nishimura en "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis", páginas 623-637, John Wiley and Sons, Nueva York, 2001). Se ha desarrollado un gran número de procedimientos con diferentes aditivos para reducir la hidrodeshalogenación de compuestos aromáticos. La mayoría de estos aditivos tienen inconvenientes tales como una baja quimioselectividad, productos secundarios no deseados, costes y toxicidad.

Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento novedoso, más seguro, más viable económica y ambientalmente viable, adecuado para la escala industrial, para la preparación de derivados de 2-etilaminopiridina sustituida de fórmula (III) a partir de derivados de 2-metil cianopiridilo sustituido de fórmula (II), como se define a continuación.

Invención

El objeto se consiguió de acuerdo con la presente invención mediante un procedimiento (A) para la preparación de derivados de 2-etilaminopiridina sustituida de fórmula (III) y sales correspondientes de los mismos,



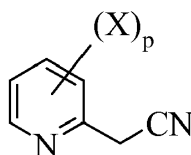
(III)

en la que p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

caracterizada porque

en la etapa (A1) un derivado de 2-metil cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



(II)

en la que p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, un modificador de catalizador y un ácido.

El Procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A2) después de la etapa (A1),

en el que el disolvente de la solución de reacción que comprende el derivado de 2-etilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III) se retira;

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

en el que una base se añade al residuo restante de la etapa (A2);

el Procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A4) después de las etapas (A1), (A2) y (A3),

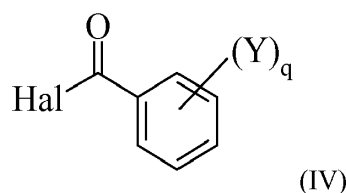
en el que la fase orgánica (no hidrosoluble) se separa de la fase acuosa;

el Procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A5) después de las etapas (A1), (A2), (A3) y (A4),

en el que el producto precipitado de acuerdo con la fórmula (III) se aísla de la suspensión de reacción que comprende el derivado de 2-etilaminopiridina de acuerdo con la fórmula (III);

el Procedimiento (A) puede comprender una etapa adicional (A6) después de las etapas (A1), (A2), (A3), (A4) y (A5),

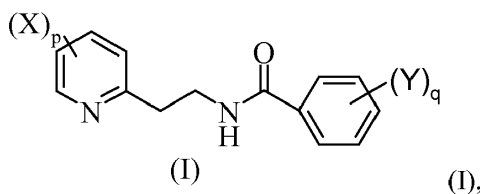
en el que el producto aislado de acuerdo con la fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de benzoílo de acuerdo con la fórmula (IV)



en la que

- 5 Hal es flúor, cloro o bromo;
 q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;
 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

al compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



- 10 en la que p y X se definen como anteriormente;
 q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;
 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.
- 15 Opcionalmente en la etapa (A1) y (A3) puede añadirse un disolvente.
 Opcionalmente en la etapa (A4) puede añadirse ácido a la fase orgánica.
 Opcionalmente en la etapa (A4) puede retirarse el agua restante.
 Opcionalmente en la etapa (A5) la suspensión de reacción se recoge con una cantidad adicional de disolvente.
 p es preferentemente 1 o 2.
- 20 p es muy preferentemente 2.
- En cada caso, X es preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;
- 25 En cada caso, X es más preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;
- En cada caso, X es en particular preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo;
- 30 En cada caso, X es muy en particular preferentemente, independientemente de los otros, como que es cloro o trifluorometilo.
- En cuanto a las posiciones en las que el resto 2-piridilo está sustituido con X, el resto 2-piridilo está preferentemente sustituido con X en la posición 3 y/o en la posición 5. Preferentemente, el resto 2-piridilo está sustituido con X en la posición 3 y la posición 5.
- q es preferentemente 1 o 2.
- 35 q es muy preferentemente 1.

- Y es preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₂ o haloalquilo C₁-C₂ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;
- Y es más preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₂ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;
- 5 Y es en particular preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo;
- Y es muy en particular preferentemente trifluorometilo.
- Y es muy en particular preferentemente cloro.
- 10 En cuanto a las posiciones en las que el resto fenilo está sustituido con Y, el resto fenilo está sustituido preferentemente con Y en la posición 2 y/o en la posición 6. Preferentemente, el resto fenilo está sustituido con Y en la posición 2.
- Muy en particular preferentemente el compuesto de acuerdo con la fórmula (II) es 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo y el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) es 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina. Muy preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) es cloruro de 2-trifluorometil-benzoílo.
- 15 Muy preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es fluopiram como se ha definido en la fórmula (Ia).
- Las sales correspondientes de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) son preferentemente hidrogenosulfatos, sulfatos, clorhidratos, fosfatos, formiatos o acetatos.
- Preferentemente, la etapa (A6) se realiza en presencia de una base.
- 20 Son bases útiles que pueden usarse en el procedimiento de acuerdo con la presente invención, tal como, en particular, en la etapa (A3) y/o (A6), bases orgánicas o inorgánicas tales como Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina.
- Las siguientes bases se prefieren en particular para la etapa (A3): Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Son más preferidas NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Son mucho más preferidas NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (A3) se añade una base como se define en el presente documento hasta que se consigue el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH 4 a 14, preferentemente pH de 6 a 13.
- 25 Las siguientes bases se prefieren en particular para la etapa (A6): Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Son más preferidas NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Son mucho más preferidas NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (A6) se añade una base como se define en el presente documento hasta que se consigue el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH 4 a 14, preferentemente pH de 6 a 13.
- 30 Las sales correspondientes de los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) son, preferentemente, sulfatos de hidrógeno, sulfatos, clorhidratos, fosfatos de dihidrógeno, fosfatos de hidrógeno, fosfatos, mesilatos, citratos, formiatos o acetatos.
- 35 El catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado entre el grupo de catalizadores de paladio, platino, rutenio y rodio. En una realización, el catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado entre el grupo de catalizadores de paladio, platino y rutenio. En una realización, el catalizador metálico es cualquier catalizador de hidrogenación seleccionado entre el grupo de catalizadores de paladio, platino y rodio. Paladio (Pd), platino (Pt) o una combinación de los mismos como catalizadores son catalizadores metálicos catalíticamente activos preferidos. Paladio (Pd), platino (Pt) o una combinación de los mismos o catalizadores de rodio son catalizadores metálicos catalíticamente activos preferidos. Son particularmente preferidos los catalizadores de paladio. Son incluso más preferidos los catalizadores de paladio entre el grupo que consiste en paladio elemental y compuestos de paladio que son reducibles mediante hidrógeno o cualquier otro agente reductor (por ejemplo formiato de sodio, hidrazina) a paladio elemental en las condiciones de hidrogenación que se aplican en el procedimiento de la presente invención, y mezclas de los mismos.
- 40 Los catalizadores metálicos pueden estar presentes en cualquier forma química, por ejemplo, en forma elemental, coloidal, de sal o hidróxido, de óxido, junto con agentes formadores de complejos como quelatos. Los catalizadores metálicos pueden estar presentes en forma soportada, es decir, aplicados a cualquier soporte, preferentemente un soporte orgánico o inorgánico. Son ejemplos de soportes adecuados carbono (carbón o carbono activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, dióxido de titanio, carbonato de calcio, sulfato de bario y zeolita. Son soportes preferidos carbono tal como carbón y carbono activado.
- 45 50 La carga de metal sobre un soporte de este tipo es de entre el 0,01 % y el 100 %, más preferentemente en el intervalo del 0,5 % al 50 % e incluso más preferentemente en el intervalo del 0,5 % al 25 %, y mucho más preferentemente en el intervalo del 1 % al 20 % y entre el 5 % y el 20 %. Los intervalos preferidos adicionales

incluyen, adicionalmente, una carga de metal sobre dicho soporte entre el 0,5 % y el 10 %, entre el 0,5 % y el 20 %, entre el 1 % y el 10 %, entre el 1 % y el 5 %, entre el 1 % y el 3 %, entre el 3 % y el 10 %, entre el 3 % y el 20 % y entre el 5 % y el 10 %.

5 Se seleccionan catalizadores preferidos en forma soportada entre catalizadores de paladio y platino, prefiriéndose en particular catalizadores de paladio en forma soportada.

Del mismo modo, son catalizadores preferidos, que están presentes en forma soportada, Pd/C, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, óxido-hidróxido de paladio mixto/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃, óxido de paladio/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂, Pd/CaCO₃, Pd/C-sulfuro de difenilo, Pd/Al₂O₃, Pd/SiO₂, Pd/BaSO₄, acetato de Pd(II)-polimetilhidrosiloxano, Pd(Fe)/C, Pd/C-azufre al 5 %, Pt/C, Pt/C-azufre al 5 %, Pt/Al₂O₃.

10 Son catalizadores adecuados adicionales catalizadores de Pd/V tales como Pd al 5 %/V al 0,5 %, catalizadores de Pd/Pt tales como Pd al 4 %/Pt al 1 %.

Son catalizadores particularmente preferidos, que están presentes en forma soportada, Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, óxido-hidróxido de paladio mixto/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃, óxido de paladio/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂, Pd/SiO₂.

15 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C, Pd/Al₂O₃, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, óxido-hidróxido de paladio mixto/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃, óxido de paladio/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂, Pd/SiO₂ que tiene una carga de metal en el intervalo del 0,5 % al 25 %, preferentemente en el intervalo del 0,5 % al 25 %, más preferentemente en el intervalo del 1 % al 20 %, incluso más preferentemente en el intervalo del 3 al 20 %, mucho más preferentemente en el intervalo del 5 al 20 %.

20 Son catalizadores muy particularmente preferidos

Pd/C del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, Pd/Al₂O₃ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 % de,

25 Pd(OH)₂/C del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido de paladio/C del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido de paladio/Al₂O₃ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido de paladio/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, Pd/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %.

30 óxido de paladio/Al₂O₃ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido de paladio/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %.

35 óxido de paladio/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %, Pd/SiO₂ del 1 % al 25 %, preferentemente del 2 % al 20 %, preferentemente del 3 % al 20 %, preferentemente del 5 % al 20 %.

40 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 1 %, Pd/Al₂O₃ al 1 %, Pd(OH)₂/C al 1 %, óxido de paladio/C al 1 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 1 %, óxido de paladio/Al₂O₃ al 1 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃ al 1 %, óxido de paladio al 1 %/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ al 1 %, Pd/SiO₂ al 1 %.

45 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 2 %, Pd/Al₂O₃ al 2 %, Pd(OH)₂/C al 2 %, óxido de paladio/C al 2 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 2 %, óxido de paladio/Al₂O₃ al 2 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃ al 2 %, óxido de paladio al 2 %/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ al 2 %, Pd/SiO₂ al 2 %.

50 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 3 %, Pd/Al₂O₃ al 3 %, Pd(OH)₂/C al 3 %, óxido de paladio/C al 3 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 3 %, óxido de paladio/Al₂O₃ al 3 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃ al 3 %, óxido de paladio al 3 %/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂ al 3 %, Pd/SiO₂ al 3 %.

Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 4 %, Pd/Al₂O₃ al 4 %, Pd(OH)₂/C al 4 %, óxido de

paladio/C al 4 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 4 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 4 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 4 %, óxido de paladio al 4 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 4 %, Pd/ SiO_2 al 4 %.

5 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 5 %, Pd/ Al_2O_3 al 5 %, Pd(OH) $_2$ /C al 5 %, óxido de paladio/C al 5 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 5 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 5 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 5 %, óxido de paladio al 5 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 5 %, Pd/ SiO_2 al 5 %.

10 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 7 %, Pd/ Al_2O_3 al 7 %, Pd(OH) $_2$ /C al 7 %, óxido de paladio/C al 7 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 7 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 7 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 7 %, óxido de paladio al 7 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 7 %, Pd/ SiO_2 al 7 %.

15 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 10 %, Pd/ Al_2O_3 al 10 %, Pd(OH) $_2$ /C al 10 %, óxido de paladio/C al 10 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 10 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 10 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 10 %, óxido de paladio al 10 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 10 %, Pd/ SiO_2 al 10 %.

Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 15 %, Pd/ Al_2O_3 al 15 %, Pd(OH) $_2$ /C al 15 %, óxido de paladio/C al 15 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 15 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 15 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 15 %, óxido de paladio al 15 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 15 %, Pd/ SiO_2 al 15 %.

20 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 20 %, Pd/ Al_2O_3 al 20 %, Pd(OH) $_2$ /C al 20 %, óxido de paladio/C al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 20 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 20 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 20 %, óxido de paladio al 20 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 20 %, Pd/ SiO_2 al 20 %.

25 Son catalizadores muy particularmente preferidos Pd/C al 25 %, Pd/ Al_2O_3 al 25 %, Pd(OH) $_2$ /C al 25 %, óxido de paladio/C al 25 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/C al 25 %, óxido de paladio/ Al_2O_3 al 25 %, óxido-hidróxido de paladio mixto/ Al_2O_3 al 25 %, óxido de paladio al 25 %/ SiO_2 , óxido-hidróxido de paladio mixto/ SiO_2 al 25 %, Pd/ SiO_2 al 25 %.

Los catalizadores están disponibles de fuentes comerciales como las empresas BASF, Acros, Evonik.

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

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

40 Los modificadores de catalizadores son dichos compuestos que son capaces de modificar la actividad del catalizador de manera que la deshalogenación, en particular la descloración, de un derivado de 2-metil cianopiridilo sustituido con halógeno, en particular sustituido con cloro, de acuerdo con la fórmula (II) y (II'), como se ha definido anteriormente, mediante la formación del correspondiente compuesto deshalogenado, en particular desclorado, de fórmula (II''), como se ha definido anteriormente, se reduce en comparación con la reacción sin el modificador de catalizador. Sin quedar ligado a teoría alguna, en el procedimiento de la presente invención el modificador influencia, en particular, atenúa la actividad del catalizador metálico, en particular, de los catalizadores de paladio y, por tanto, reduce la formación de los productos secundarios no deseados deshalogenados, en particular desclorados. Por un lado, esto reduce la toxicidad y, por otro lado, potencia el rendimiento de los productos de reacción deseados.

50 Mediante el uso del modificador de catalizador en el procedimiento de la presente invención se consigue una reducción de los productos secundarios deshalogenados, en particular desclorados, preferentemente igual o inferior al 25 %, más preferentemente igual o inferior al 20 %, incluso más preferentemente igual o inferior al 15 %, en particular más preferentemente igual o inferior al 10 %, incluso en particular más preferentemente igual o inferior al 5 %, mucho más preferentemente igual o inferior al 3 %, en particular, mucho más preferentemente, igual o inferior al 1 %. En particular, es posible reducir la cantidad de productos secundarios deshalogenados, en particular desclorados, en un factor de al menos 6, preferentemente de al menos 10, más preferentemente de al menos 30 en comparación con la respectiva reacción sin usar el modificador.

55

5 Son modificadores de catalizadores adecuados compuestos que contienen azufre, orgánicos o inorgánicos, tales como tiofeno, tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, 2,2'-tiobisetanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-XH}_2\text{O}$, Na_2S , aminas tales como alquilaminas, bencilaminas, piridinas, morfolinas, poliaminas, amidinas (por ejemplo, quinolina); compuestos inorgánicos u orgánicos que comprenden fósforo, por ejemplo, PPh_3 ; compuestos que contienen molibdeno, por ejemplo, $\text{Mo}(\text{CO})_6$; óxidos de vanadio o sulfuros, por ejemplo, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), NH_4VO_3 ; ácidos de Lewis (por ejemplo, ZnBr_2 , ZnCl_2 , MgBr_2 , MgO , sales que comprenden Fe, por ejemplo, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$); sales de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduros, bromuros y cloruros) tales como yoduro de n-tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio; sales inorgánicas tales como haluros (por ejemplo, NaCl , NaBr , NaI , KCl , KBr , KI , LiBr) o MgBr_2 , AlCl_3 , CeCl_3 , CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 .

15 Son modificadores de catalizadores adecuados compuestos que contienen azufre, orgánicos o inorgánicos, tales como tiofeno, tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, 2,2'-tiobisetanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-XH}_2\text{O}$, Na_2S , aminas tales como quinolina, compuesto inorgánico u orgánico que comprende fósforo, por ejemplo, PPh_3 ; compuestos que contienen molibdeno, por ejemplo, $\text{Mo}(\text{CO})_6$; óxidos de vanadio o sulfuros, por ejemplo, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), NH_4VO_3 ; ácidos de Lewis (por ejemplo, ZnBr_2 , ZnCl_2 , MgBr_2 , MgO , sales que comprenden Fe, por ejemplo, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$); sales de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduros, bromuros y cloruros) tales como yoduro de n-tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio; sales inorgánicas tales como haluros (por ejemplo, NaCl , NaBr , NaI , KCl , KBr , KI , LiBr) o MgBr_2 , AlCl_3 , CeCl_3 , CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 .

25 Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados que son compuestos orgánicos que contienen azufre entre el grupo que consiste en tiofeno, tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, 2,2'-tiobisetanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-XH}_2\text{O}$, Na_2S .

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son compuestos orgánicos que contienen azufre entre el grupo que consiste en, tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, tiourea.

30 Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son compuestos inorgánicos u orgánicos que comprenden fósforo entre el grupo que consiste en PPh_3 .

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son compuestos que contienen molibdeno entre el grupo que consiste en $\text{Mo}(\text{CO})_6$.

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son óxidos o sulfuros de vanadio entre el grupo que consiste en óxido de V(V), óxido V(IV), sulfuro de V(III), NH_4VO_3 .

35 Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados que son ácidos de Lewis entre el grupo que consiste en ZnBr_2 , ZnCl_2 , MgBr_2 , MgO , Fe, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$.

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son ácidos de Lewis entre el grupo que consiste en ZnBr_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$.

40 Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados que son sales de tetraalquilamonio entre el grupo que consiste en yoduro de tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio.

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son sales de tetraalquilamonio entre el grupo que consiste en bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB).

45 Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados que son sales inorgánicas entre el grupo que consiste en NaCl , NaBr , NaI , KCl , KBr , KI , LiBr , MgBr_2 , AlCl_3 , CeCl_3 , CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 .

Se seleccionan modificadores de catalizadores adecuados preferidos que son sales inorgánicas entre el grupo que consiste en NaBr , NaI , KBr , KI , CuI .

50 Son modificadores de catalizadores adecuados que son aminas, alquilaminas, bencilaminas, piridinas, morfolinas, poliaminas, amidinas (por ejemplo, quinolina).

Un modificador de catalizador adecuado preferido que es amina es quinolina.

Se seleccionan modificadores de catalizadores más preferidos entre

a) compuestos orgánicos que contienen azufre seleccionados entre el grupo que consiste en tiofeno,

tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, 2,2'-tiobissetanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-XH}_2\text{O}$, Na_2S ;

b) óxidos o sulfuros de vanadio seleccionados entre el grupo que consiste en óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), NH_4VO_3 ;

5 c) compuestos inorgánicos u orgánicos que comprenden fósforo seleccionados entre el grupo que consiste en PPh_3 ;

d) ácidos de Lewis seleccionados entre el grupo que consiste en ZnBr_2 , ZnCl_2 , MgBr_2 , MgO , FeCl_2 , FeCl_3 , Fe(OAc)_2 .

10 e) sales de tetraalquilamonio seleccionadas entre el grupo que consiste en yoduro de tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio.

f) sales inorgánicas seleccionadas entre el grupo que consiste en NaCl , NaBr , NaI , KCl , KBr , KI , LiBr , MgBr_2 , AlCl_3 , CeCl_3 , CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 ,

15 g) compuestos que contienen molibdeno seleccionados entre el grupo que consiste en Mo(CO)_6 ,

h) aminas seleccionadas entre el grupo que consiste en quinolina.

Se seleccionan modificadores de catalizadores aún más preferidos entre

a) compuestos orgánicos que contienen azufre seleccionados entre el grupo que consiste en tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, tiourea, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3\text{-XH}_2\text{O}$, Na_2S ;

20 b) óxidos o sulfuros de vanadio seleccionados entre el grupo que consiste en óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), NH_4VO_3 ;

c) compuestos inorgánicos u orgánicos que comprenden fósforo seleccionados entre el grupo que consiste en PPh_3 ,

d) ácidos de Lewis seleccionados entre el grupo que consiste en ZnBr_2 , MgO , FeCl_3 , Fe(OAc)_2 ;

25 e) sales de tetraalquilamonio seleccionadas entre el grupo que consiste en bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB);

f) sales inorgánicas seleccionadas entre el grupo que consiste en NaBr , NaI , KBr , KI , CuI ,

g) compuestos que contienen molibdeno seleccionados entre el grupo que consiste en Mo(CO)_6 ,

h) aminas seleccionadas entre el grupo que consiste en quinolina.

30 Son modificadores de catalizadores preferidos compuestos que contienen azufre, haluros de tetraalquilamonio, haluros alcalinos y otros haluros metálicos. Son modificadores de catalizadores preferidos adicionales compuestos que contienen haluro, en particular, tales como seleccionados entre los compuestos modificadores de catalizadores que contienen haluro como se han definido anteriormente. Se prefiere adicionalmente que los modificadores de catalizadores se seleccionen entre el grupo de compuestos apróticos, es decir, entre los compuestos enumerados en el presente documento, que no pueden donar hidrógeno.

35 Son modificadores de catalizadores más preferidos 3,6-ditia-1,8-octadiol, CuI , FeBr_3 , FeCl_3 , Fe(OAc)_2 , KI , KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NaI , NH_4VO_3 , quinolina, yoduro de n-tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, tiourea, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), ZnBr_2 .

40 Son modificadores de catalizadores incluso más preferidos 3,6-ditia-1,8-octadiol, CuI , FeBr_3 , FeCl_3 , Fe(OAc)_2 , KI , KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NaI , NH_4VO_3 , quinolina, bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, tiourea, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), ZnBr_2 . Son modificadores incluso más preferidos 3,6-ditia-1,8-octadiol, FeBr_3 , FeCl_3 , Fe(OAc)_2 , KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NH_4VO_3 , quinolina, bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, óxido de V(V), óxido de V(IV), óxido de ZnBr_2 .

50 En una realización son modificadores adecuados compuestos orgánicos que contienen azufre (por ejemplo, tiofeno, tetrahidrotiofeno, 2,2'-tiobissetanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, MgO , aminas tales como alquilaminas, bencilaminas, piridinas, morfolininas, poliaminas, amidinas, ácidos de fósforo y sus derivados, iones metálicos y sales, o una combinación de fósforo inorgánico/orgánico con un compuesto de vanadio o molibdeno,

óxidos o sulfuros de vanadio, NH_4VO_3 , ácidos de Lewis (por ejemplo, ZnBr_2 , ZnCl_2 , MgBr_2 , Fe o sus sales, por ejemplo, FeCl_2 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$), sales de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduros, bromuros y cloruros) sales inorgánicas tales como haluros alcalinos (por ejemplo, NaCl , NaBr , NaI , KCl , KBr , KI , LiBr) o MgBr_2 , AlCl_3 , CeCl_3 , CuCl , CuBr , CuI , CuBr_2 .

- 5 En otra realización son modificadores compuestos que contienen azufre, haluros de tetraalquilamonio, haluros alcalinos y otros haluros metálicos.

En otra realización son modificadores 3,6-ditia-1,8-octadiol, CuI , FeBr_3 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, KI , KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NaI , NH_4VO_3 , yoduro de n-tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, tiourea, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), ZnBr_2 .

En otra realización son modificadores 3,6-ditia-1,8-octadiol, CuI , FeBr_3 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, KI , KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NaI , NH_4VO_3 , bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, tiourea, óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), ZnBr_2 . Son modificadores incluso más preferidos 3,6-ditia-1,8-octadiol, FeBr_3 , FeCl_3 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, KBr , MgBr_2 , MgO , NaBr , NH_4VO_3 , bromuro de n-tetrametilamonio, bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio, tetrahidrotiofeno, tioetanol, óxido de V(V), óxido de V(IV), ZnBr_2 .

En una realización, las concentraciones preferidas de los modificadores están en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) utilizado en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 0,001 equivalentes a 2 equivalentes y mucho más preferentemente en el intervalo de 0,01 equivalentes a 0,1 equivalentes.

En una realización preferida adicional de la invención de la definición del modificador de catalizador se excluyen los ácidos orgánicos e inorgánicos. En la misma, en particular, se excluyen los ácidos orgánicos, más en particular se excluyen el ácido acético y el ácido sulfúrico, así como el ácido sulfuroso. Se prefiere aún más, que el ácido acético se excluya de la definición de modificadores de catalizadores de acuerdo con la presente invención.

Se prefiere adicionalmente que del grupo preferido mencionado anteriormente de modificadores de catalizadores que comprende compuestos que contienen azufre, haluros de tetraalquilamonio, haluros alcalinos y otros haluros metálicos se excluyan los ácidos orgánicos e inorgánicos, en particular, ácidos que contengan azufre.

En una realización preferida adicional de la presente invención, se usa un modificador de catalizador, con ácidos orgánicos y/o inorgánicos y/o uno o más de los compuestos del grupo que consiste en CuI , NaI , KI , tiourea y excluyéndose el sulfuro de V(III).

Las concentraciones preferidas de los modificadores de catalizadores están en el intervalo de aproximadamente 0,0000001 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) utilizado en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 0,0001 equivalentes a 2 equivalentes y mucho más preferentemente en el intervalo de 0,0001 equivalentes a 0,1 equivalentes.

Sin quedar ligado a teoría alguna, en el procedimiento de la presente invención, el ácido se usa para enmascarar y de este modo proteger el catalizador, en particular, los catalizadores de paladio. Durante la reacción de hidrogenación se forman compuestos de amina libre que actúan como un veneno de catalizador y casi inmediatamente deshabilitan e inactivan el catalizador, reduciendo de este modo significativamente el rendimiento de los productos de reacción deseados. Mediante el uso de un ácido en el procedimiento de hidrogenación de la presente invención, son posibles tasas mayores de reciclaje de los catalizadores, lo que potencia adicionalmente el rendimiento y una gestión económica del procedimiento.

Son ácidos adecuados para su uso en la reacción de hidrogenación de acuerdo con la invención los compuestos donadores de protones. Se prefieren ácidos orgánicos tales como ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido trifluoroacético ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido cítrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fórmico o ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico (H_2SO_4), ácido fosfórico (H_3PO_4) y ácido clorhídrico (HCl). Puede usarse ácido clorhídrico en forma de ácido clorhídrico acuoso y/o gaseoso.

Se seleccionan ácidos preferidos para la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) entre el grupo que consiste en ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), ácido metanosulfónico, HCl (acuoso y/o gaseoso) y H_2SO_4 .

50 Se seleccionan ácidos más preferidos para la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) entre el grupo que consiste en ácido acético ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), HCl (acuoso y/o gaseoso) y H_2SO_4 .

Se seleccionan ácidos más preferidos para la reacción de hidrogenación entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, HCl (acuoso y/o gaseoso) y H_2SO_4 .

Se seleccionan ácidos más preferidos para la reacción de hidrogenación entre el grupo que consiste en ácido

acético (CH₃CO₂H), HCl (acuoso y/o gaseoso) y H₂SO₄.

Se seleccionan ácidos mucho más preferidos para la reacción de hidrogenación entre el grupo que consiste en HCl (acuoso y/o gaseoso) y H₂SO₄.

5 Se prefiere usar los ácidos orgánicos o inorgánicos como aditivos en la reacción de hidrogenación de acuerdo con la invención en concentraciones de los ácidos en el intervalo de aproximadamente 0,1 equivalentes a aproximadamente 100 equivalentes con respecto a la cantidad de derivado de cianopiridilo de acuerdo con la fórmula (II) utilizado en la reacción, más preferentemente en el intervalo de 2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes y mucho más preferentemente en el intervalo de 0,5 equivalentes a 2 equivalentes.

10 En las etapas adicionales que siguen a la reacción de hidrogenación de la etapa (A1) pueden añadirse ácidos, además. En particular, en la etapa (A4) puede añadirse opcionalmente un ácido a la fase orgánica. En las misma, pueden usarse los ácidos como se han definido anteriormente, solos o en mezclas de los mismos. Preferentemente, en la etapa (A4) se usa HCl o H₂SO₄, ya sea en forma acuosa y/o gaseosa. En la misma, se prefiere añadir el ácido en concentraciones en el intervalo de 0,1 equivalentes a aproximadamente 100 equivalentes, más preferentemente en el intervalo de 0,2 equivalentes a aproximadamente 10 equivalentes, más preferentemente en el intervalo de 0,5 equivalentes a aproximadamente 5 equivalentes.

15 La reacción de hidrogenación puede realizarse en cualesquiera condiciones de reacción adecuadas. En general, la reacción de hidrogenación se realiza en condiciones discontinuas, semicontinuas o de lecho fijo, así como en un procedimiento de reacción de hidrogenación continuo.

En una realización la reacción de hidrogenación se realiza en condiciones discontinuas o de lecho fijo.

20 En la misma, la reacción de hidrogenación se realiza ya sea en reactores de suspensión discontinuos, semicontinuos o continuos. La hidrogenación semicontinua implica la alimentación del nitrilo (con o sin ácido y con o sin modificador) a una suspensión de catalizador en un disolvente (o sin él). En este modo la relación del nitrilo con respecto al catalizador es inferior en comparación con el procedimiento discontinuo. Al contrario que el procedimiento discontinuo o semicontinuo en el modo continuo el producto se retira a la misma velocidad a la que se añade el nitrilo.

25 De acuerdo con la presente invención, pueden usarse las siguientes combinaciones de catalizador, modificador y ácido:

Tabla 1:

Ref.	Catalizador	Ref.	Modificador	Ref.	Ácido
c1	Pd	m1	Tiofeno	a1	Ácido sulfúrico
c2	Pd/C	m2	Tetrahidrotiofeno	a2	HCl
c3	Pd(OH) ₂ /C	m3	2-Mercaptofenol	a3	Ácido fosfórico
c4	Pd/Al ₂ O ₃	m4	Cisteína	a4	Ácido metanosulfónico
c5	Óxido de paladio/C	m5	3,6-Ditia 1,8 octadiol		
c6	Óxido-hidróxido de paladio mixto/C	m6	2,2'-Tiobis-etanol		
c7	Óxido de paladio/Al ₂ O ₃	m7	Sulfuro de difenilo		
c8	Óxido-hidróxido de paladio mixto/Al ₂ O ₃	m8	Tiofenol		
c9	Paladio/SiO ₂	m9	Tioanisol		
c10	Óxido de paladio/ SiO ₂	m10	Sulfolano		
c11	Óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO ₂	m11	Tiourea		
c12	Pd/CaCO ₃	m12	Na ₂ S ₂ O ₃ -XH ₂ O		

Ref.	Catalizador	Ref.	Modificador	Ref.	Ácido
c13	Pd/C-sulfuro de difenilo	m13	Na ₂ S		
c14	Pd/BaSO ₄	m14	Quinolina		
c15	Acetato de Pd (II)-polimetilhidrosiloxano	m15	PPh ₃		
c16	Pd(Fe)/C	m16	MO(CO) ₆		
c17	Pd/C azufre al 5 %	m17	Óxido de V(V)		
c18	Pd al 5 %/V al 0,5 %	m18	Óxido de V(IV)		
c19	Pd/Pt	m19	Sulfuro de V(III)		
		m20	NH ₄ VO ₃		
		m21	ZnBr ₂		
		m22	ZnCl ₂		
		m23	MgBr ₂		
		m24	MgO		
		m25	FeCl ₂		
		m26	FeCl ₃		
		m27	Fe(OAc) ₂		
		m28	Yoduro de n-tetrametilamonio		
		m29	Yoduro de n-tetraetilamonio		
		m30	Yoduro de n-tetrabutilamonio		
		m31	Bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB)		
		m32	Bromuro de n-tetraetilamonio		
		m33	Bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB)		
		m34	Cloruro de n-tetrametilamonio		
		m35	Cloruro de n-tetraetilamonio		
		m36	Cloruro de n-tetrabutilamonio		
		m37	NaCl		
		m38	NaBr		

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

5 c1+m1+a1, c1+m2+a1, c1+m3+a1, c1+m4+a1, c1+m5+a1, c1+m6+a1, c1+m7+a1, c1+m8+a1, c1+m9+a1, c1+m10+a1, c1+m11+a1, c1+m12+a1, c1+m13+a1, c1+m14+a1, c1+m15+a1, c1+m16+a1, c1+m17+a1, c1+m18+a1, c1+m19+a1, c1+m20+a1, c1+m21+a1, c1+m22+a1, c1+m23+a1, c1+m24+a1, c1+m25+a1, c1+m26+a1, c1+m27+a1, c1+m28+a1, c1+m29+a1, c1+m30+a1, c1+m31+a1, c1+m32+a1, c1+m33+a1, c1+m34+a1, c1+m35+a1, c1+m36+a1, c1+m37+a1, c1+m38+a1, c1+m39+a1, c1+m40+a1, c1+m41+a1, c1+m42+a1, c1+m43+a1, c1+m44+a1, c1+m45+a1, c1+m46+a1, c1+m47+a1, c1+m48+a1, c1+m49+a1, c1+m50+a1, c1+m51+a1, c1+m1+a2, c1+m2+a2, c1+m3+a2, c1+m4+a2, c1+m5+a2, c1+m6+a2, c1+m7+a2, c1+m8+a2, c1+m9+a2, c1+m10+a2, c1+m11+a2, c1+m12+a2, c1+m13+a2, c1+m14+a2, c1+m15+a2, c1+m16+a2, c1+m17+a2, c1+m18+a2, c1+m19+a2, c1+m20+a2, c1+m21+a2, c1+m22+a2, c1+m23+a2, c1+m24+a2, c1+m25+a2, c1+m26+a2, c1+m27+a2, c1+m28+a2, c1+m29+a2, c1+m30+a2, c1+m31+a2, c1+m32+a2, c1+m33+a2, c1+m34+a2, c1+m35+a2, c1+m36+a2, c1+m37+a2, c1+m38+a2, c1+m39+a2, c1+m40+a2, c1+m41+a2, c1+m42+a2, c1+m43+a2, c1+m44+a2, c1+m45+a2, c1+m46+a2, c1+m47+a2, c1+m48+a2, c1+m49+a2, c1+m50+a2, c1+m51+a2, c1+m1+a3, c1+m2+a3, c1+m3+a3, c1+m4+a3, c1+m5+a3, c1+m6+a3, c1+m7+a3, c1+m8+a3, c1+m9+a3, c1+m10+a3, c1+m11+a3, c1+m12+a3, c1+m13+a3, c1+m14+a3, c1+m15+a3, c1+m16+a3, c1+m17+a3, c1+m18+a3, c1+m19+a3, c1+m20+a3, c1+m21+a3, c1+m22+a3, c1+m23+a3, c1+m24+a3, c1+m25+a3, c1+m26+a3, c1+m27+a3, c1+m28+a3, c1+m29+a3, c1+m30+a3, c1+m31+a3, c1+m32+a3, c1+m33+a3, c1+m34+a3, c1+m35+a3, c1+m36+a3, c1+m37+a3, c1+m38+a3, c1+m39+a3, c1+m40+a3, c1+m41+a3, c1+m42+a3, c1+m43+a3, c1+m44+a3, c1+m45+a3, c1+m46+a3, c1+m47+a3, c1+m48+a3, c1+m49+a3, c1+m50+a3, c1+m51+a3, c1+m1+a4, c1+m2+a4, c1+m3+a4, c1+m4+a4, c1+m5+a4, c1+m6+a4, c1+m7+a4, c1+m8+a4, c1+m9+a4, c1+m10+a4, c1+m11+a4, c1+m12+a4, c1+m13+a4, c1+m14+a4, c1+m15+a4, c1+m16+a4, c1+m17+a4, c1+m18+a4, c1+m19+a4, c1+m20+a4, c1+m21+a4, c1+m22+a4, c1+m23+a4, c1+m24+a4, c1+m25+a4, c1+m26+a4, c1+m27+a4, c1+m28+a4, c1+m29+a4, c1+m30+a4, c1+m31+a4, c1+m32+a4, c1+m33+a4, c1+m34+a4, c1+m35+a4, c1+m36+a4, c1+m37+a4, c1+m38+a4, c1+m39+a4, c1+m40+a4, c1+m41+a4, c1+m42+a4, c1+m43+a4, c1+m44+a4, c1+m45+a4, c1+m46+a4, c1+m47+a4, c1+m48+a4, c1+m49+a4, c1+m50+a4, c1+m51+a4, c2+m1+a1, c2+m2+a1, c2+m3+a1, c2+m4+a1, c2+m5+a1, c2+m6+a1, c2+m7+a1, c2+m8+a1, c2+m9+a1, c2+m10+a1, c2+m11+a1, c2+m12+a1, c2+m13+a1, c2+m14+a1, c2+m15+a1, c2+m16+a1, c2+m17+a1, c2+m18+a1, c2+m19+a1, c2+m20+a1, c2+m21+a1, c2+m22+a1, c2+m23+a1, c2+m24+a1, c2+m25+a1, c2+m26+a1, c2+m27+a1, c2+m28+a1, c2+m29+a1, c2+m30+a1, c2+m31+a1, c2+m32+a1, c2+m33+a1, c2+m34+a1, c2+m35+a1, c2+m36+a1, c2+m37+a1, c2+m38+a1, c2+m39+a1, c2+m40+a1, c2+m41+a1, c2+m42+a1, c2+m43+a1, c2+m44+a1, c2+m45+a1, c2+m46+a1, c2+m47+a1, c2+m48+a1, c2+m49+a1, c2+m50+a1, c2+m51+a1, c2+m1+a2, c2+m2+a2, c2+m3+a2, c2+m4+a2, c2+m5+a2, c2+m6+a2, c2+m7+a2, c2+m8+a2, c2+m9+a2, c2+m10+a2, c2+m11+a2, c2+m12+a2, c2+m13+a2, c2+m14+a2, c2+m15+a2, c2+m16+a2, c2+m17+a2, c2+m18+a2, c2+m19+a2, c2+m20+a2,

10

15

20

25

30

c2+m21+a2, c2+m22+a2, c2+m23+a2, c2+m24+a2, c2+m25+a2, c2+m26+a2, c2+m27+a2, c2+m28+a2,
 c2+m29+a2, c2+m30+a2, c2+m31+a2, c2+m32+a2, c2+m33+a2, c2+m34+a2, c2+m35+a2, c2+m36+a2,
 c2+m37+a2, c2+m38+a2, c2+m39+a2, c2+m40+a2, c2+m41+a2, c2+m42+a2, c2+m43+a2, c2+m44+a2,
 5 c2+m45+a2, c2+m46+a2, c2+m47+a2, c2+m48+a2, c2+m49+a2, c2+m50+a2, c2+m51+a2, c2+m1+a3, c2+m2+a3,
 c2+m3+a3, c2+m4+a3, c2+m5+a3, c2+m6+a3, c2+m7+a3, c2+m8+a3, c2+m9+a3, c2+m10+a3, c2+m11+a3,
 c2+m12+a3, c2+m13+a3, c2+m14+a3, c2+m15+a3, c2+m16+a3, c2+m17+a3, c2+m18+a3, c2+m19+a3,
 c2+m20+a3, c2+m21+a3, c2+m22+a3, c2+m23+a3, c2+m24+a3, c2+m25+a3, c2+m26+a3, c2+m27+a3,
 c2+m28+a3, c2+m29+a3, c2+m30+a3, c2+m31+a3, c2+m32+a3, c2+m33+a3, c2+m34+a3, c2+m35+a3,
 10 c2+m36+a3, c2+m37+a3, c2+m38+a3, c2+m39+a3, c2+m40+a3, c2+m41+a3, c2+m42+a3, c2+m43+a3,
 c2+m44+a3, c2+m45+a3, c2+m46+a3, c2+m47+a3, c2+m48+a3, c2+m49+a3, c2+m50+a3, c2+m51+a3, c2+m1+a4,
 c2+m2+a4, c2+m3+a4, c2+m4+a4, c2+m5+a4, c2+m6+a4, c2+m7+a4, c2+m8+a4, c2+m9+a4, c2+m10+a4,
 c2+m11+a4, c2+m12+a4, c2+m13+a4, c2+m14+a4, c2+m15+a4, c2+m16+a4, c2+m17+a4, c2+m18+a4,
 c2+m19+a4, c2+m20+a4, c2+m21+a4, c2+m22+a4, c2+m23+a4, c2+m24+a4, c2+m25+a4, c2+m26+a4,
 15 c2+m27+a4, c2+m28+a4, c2+m29+a4, c2+m30+a4, c2+m31+a4, c2+m32+a4, c2+m33+a4, c2+m34+a4,
 c2+m35+a4, c2+m36+a4, c2+m37+a4, c2+m38+a4, c2+m39+a4, c2+m40+a4, c2+m41+a4, c2+m42+a4,
 c2+m43+a4, c2+m44+a4, c2+m45+a4, c2+m46+a4, c2+m47+a4, c2+m48+a4, c2+m49+a4, c2+m50+a4,
 c2+m51+a4, c3+m1+a1, c3+m2+a1, c3+m3+a1, c3+m4+a1, c3+m5+a1, c3+m6+a1, c3+m7+a1, c3+m8+a1,
 c3+m9+a1, c3+m10+a1, c3+m11+a1, c3+m12+a1, c3+m13+a1, c3+m14+a1, c3+m15+a1, c3+m16+a1, c3+m17+a1,
 20 c3+m18+a1, c3+m19+a1, c3+m20+a1, c3+m21+a1, c3+m22+a1, c3+m23+a1, c3+m24+a1, c3+m25+a1,
 c3+m26+a1, c3+m27+a1, c3+m28+a1, c3+m29+a1, c3+m30+a1, c3+m31+a1, c3+m32+a1, c3+m33+a1,
 c3+m34+a1, c3+m35+a1, c3+m36+a1, c3+m37+a1, c3+m38+a1, c3+m39+a1, c3+m40+a1, c3+m41+a1,
 c3+m42+a1, c3+m43+a1, c3+m44+a1, c3+m45+a1, c3+m46+a1, c3+m47+a1, c3+m48+a1, c3+m49+a1,
 c3+m50+a1, c3+m51+a1, c3+m1+a2, c3+m2+a2, c3+m3+a2, c3+m4+a2, c3+m5+a2, c3+m6+a2, c3+m7+a2,
 25 c3+m8+a2, c3+m9+a2, c3+m10+a2, c3+m11+a2, c3+m12+a2, c3+m13+a2, c3+m14+a2, c3+m15+a2, c3+m16+a2,
 c3+m17+a2, c3+m18+a2, c3+m19+a2, c3+m20+a2, c3+m21+a2, c3+m22+a2, c3+m23+a2, c3+m24+a2,
 c3+m25+a2, c3+m26+a2, c3+m27+a2, c3+m28+a2, c3+m29+a2, c3+m30+a2, c3+m31+a2, c3+m32+a2,
 c3+m33+a2, c3+m34+a2, c3+m35+a2, c3+m36+a2, c3+m37+a2, c3+m38+a2, c3+m39+a2, c3+m40+a2,
 c3+m41+a2, c3+m42+a2, c3+m43+a2, c3+m44+a2, c3+m45+a2, c3+m46+a2, c3+m47+a2, c3+m48+a2,
 30 c3+m49+a2, c3+m50+a2, c3+m51+a2, c3+m1+a3, c3+m2+a3, c3+m3+a3, c3+m4+a3, c3+m5+a3, c3+m6+a3,
 c3+m7+a3, c3+m8+a3, c3+m9+a3, c3+m10+a3, c3+m11+a3, c3+m12+a3, c3+m13+a3, c3+m14+a3, c3+m15+a3,
 c3+m16+a3, c3+m17+a3, c3+m18+a3, c3+m19+a3, c3+m20+a3, c3+m21+a3, c3+m22+a3, c3+m23+a3,
 c3+m24+a3, c3+m25+a3, c3+m26+a3, c3+m27+a3, c3+m28+a3, c3+m29+a3, c3+m30+a3, c3+m31+a3,
 c3+m32+a3, c3+m33+a3, c3+m34+a3, c3+m35+a3, c3+m36+a3, c3+m37+a3, c3+m38+a3, c3+m39+a3,
 35 c3+m40+a3, c3+m41+a3, c3+m42+a3, c3+m43+a3, c3+m44+a3, c3+m45+a3, c3+m46+a3, c3+m47+a3,
 c3+m48+a3, c3+m49+a3, c3+m50+a3, c3+m51+a3, c3+m1+a4, c3+m2+a4, c3+m3+a4, c3+m4+a4, c3+m5+a4,
 c3+m6+a4, c3+m7+a4, c3+m8+a4, c3+m9+a4, c3+m10+a4, c3+m11+a4, c3+m12+a4, c3+m13+a4, c3+m14+a4,
 c3+m15+a4, c3+m16+a4, c3+m17+a4, c3+m18+a4, c3+m19+a4, c3+m20+a4, c3+m21+a4, c3+m22+a4,
 c3+m23+a4, c3+m24+a4, c3+m25+a4, c3+m26+a4, c3+m27+a4, c3+m28+a4, c3+m29+a4, c3+m30+a4,
 40 c3+m31+a4, c3+m32+a4, c3+m33+a4, c3+m34+a4, c3+m35+a4, c3+m36+a4, c3+m37+a4, c3+m38+a4,
 c3+m39+a4, c3+m40+a4, c3+m41+a4, c3+m42+a4, c3+m43+a4, c3+m44+a4, c3+m45+a4, c3+m46+a4,
 c3+m47+a4, c3+m48+a4, c3+m49+a4, c3+m50+a4, c3+m51+a4, c4+m1+a1, c4+m2+a1, c4+m3+a1, c4+m4+a1,
 c4+m5+a1, c4+m6+a1, c4+m7+a1, c4+m8+a1, c4+m9+a1, c4+m10+a1, c4+m11+a1, c4+m12+a1, c4+m13+a1,
 c4+m14+a1, c4+m15+a1, c4+m16+a1, c4+m17+a1, c4+m18+a1, c4+m19+a1, c4+m20+a1, c4+m21+a1,
 45 c4+m22+a1, c4+m23+a1, c4+m24+a1, c4+m25+a1, c4+m26+a1, c4+m27+a1, c4+m28+a1, c4+m29+a1,
 c4+m30+a1, c4+m31+a1, c4+m32+a1, c4+m33+a1, c4+m34+a1, c4+m35+a1, c4+m36+a1, c4+m37+a1,
 c4+m38+a1, c4+m39+a1, c4+m40+a1, c4+m41+a1, c4+m42+a1, c4+m43+a1, c4+m44+a1, c4+m45+a1,
 c4+m46+a1, c4+m47+a1, c4+m48+a1, c4+m49+a1, c4+m50+a1, c4+m51+a1, c4+m1+a2, c4+m2+a2, c4+m3+a2,
 c4+m4+a2, c4+m5+a2, c4+m6+a2, c4+m7+a2, c4+m8+a2, c4+m9+a2, c4+m10+a2, c4+m11+a2, c4+m12+a2,
 50 c4+m13+a2, c4+m14+a2, c4+m15+a2, c4+m16+a2, c4+m17+a2, c4+m18+a2, c4+m19+a2, c4+m20+a2,
 c4+m21+a2, c4+m22+a2, c4+m23+a2, c4+m24+a2, c4+m25+a2, c4+m26+a2, c4+m27+a2, c4+m28+a2,
 c4+m29+a2, c4+m30+a2, c4+m31+a2, c4+m32+a2, c4+m33+a2, c4+m34+a2, c4+m35+a2, c4+m36+a2,
 c4+m37+a2, c4+m38+a2, c4+m39+a2, c4+m40+a2, c4+m41+a2, c4+m42+a2, c4+m43+a2, c4+m44+a2,
 c4+m45+a2, c4+m46+a2, c4+m47+a2, c4+m48+a2, c4+m49+a2, c4+m50+a2, c4+m51+a2, c4+m1+a3, c4+m2+a3,
 c4+m3+a3, c4+m4+a3, c4+m5+a3, c4+m6+a3, c4+m7+a3, c4+m8+a3, c4+m9+a3, c4+m10+a3, c4+m11+a3,
 55 c4+m12+a3, c4+m13+a3, c4+m14+a3, c4+m15+a3, c4+m16+a3, c4+m17+a3, c4+m18+a3, c4+m19+a3,
 c4+m20+a3, c4+m21+a3, c4+m22+a3, c4+m23+a3, c4+m24+a3, c4+m25+a3, c4+m26+a3, c4+m27+a3,
 c4+m28+a3, c4+m29+a3, c4+m30+a3, c4+m31+a3, c4+m32+a3, c4+m33+a3, c4+m34+a3, c4+m35+a3,
 c4+m36+a3, c4+m37+a3, c4+m38+a3, c4+m39+a3, c4+m40+a3, c4+m41+a3, c4+m42+a3, c4+m43+a3,
 c4+m44+a3, c4+m45+a3, c4+m46+a3, c4+m47+a3, c4+m48+a3, c4+m49+a3, c4+m50+a3, c4+m51+a3, c4+m1+a4,
 60 c4+m2+a4, c4+m3+a4, c4+m4+a4, c4+m5+a4, c4+m6+a4, c4+m7+a4, c4+m8+a4, c4+m9+a4, c4+m10+a4,
 c4+m11+a4, c4+m12+a4, c4+m13+a4, c4+m14+a4, c4+m15+a4, c4+m16+a4, c4+m17+a4, c4+m18+a4,
 c4+m19+a4, c4+m20+a4, c4+m21+a4, c4+m22+a4, c4+m23+a4, c4+m24+a4, c4+m25+a4, c4+m26+a4,
 c4+m27+a4, c4+m28+a4, c4+m29+a4, c4+m30+a4, c4+m31+a4, c4+m32+a4, c4+m33+a4, c4+m34+a4,
 c4+m35+a4, c4+m36+a4, c4+m37+a4, c4+m38+a4, c4+m39+a4, c4+m40+a4, c4+m41+a4, c4+m42+a4,
 65 c4+m43+a4, c4+m44+a4, c4+m45+a4, c4+m46+a4, c4+m47+a4, c4+m48+a4, c4+m49+a4, c4+m50+a4,
 c4+m51+a4, c5+m1+a1, c5+m2+a1, c5+m3+a1, c5+m4+a1, c5+m5+a1, c5+m6+a1, c5+m7+a1, c5+m8+a1,

- 5 c18+m36+a1, c18+m37+a1, c18+m38+a1, c18+m39+a1, c18+m40+a1, c18+m41+a1, c18+m42+a1, c18+m43+a1, c18+m44+a1, c18+m45+a1, c18+m46+a1, c18+m47+a1, c18+m48+a1, c18+m49+a1, c18+m50+a1, c18+m51+a1, c18+m1+a2, c18+m2+a2, c18+m3+a2, c18+m4+a2, c18+m5+a2, c18+m6+a2, c18+m7+a2, c18+m8+a2, c18+m9+a2, c18+m10+a2, c18+m11+a2, c18+m12+a2, c18+m13+a2, c18+m14+a2, c18+m15+a2, c18+m16+a2, c18+m17+a2, c18+m18+a2, c18+m19+a2, c18+m20+a2, c18+m21+a2, c18+m22+a2, c18+m23+a2, c18+m24+a2, c18+m25+a2, c18+m26+a2, c18+m27+a2, c18+m28+a2, c18+m29+a2, c18+m30+a2, c18+m31+a2, c18+m32+a2, c18+m33+a2, c18+m34+a2, c18+m35+a2, c18+m36+a2, c18+m37+a2, c18+m38+a2, c18+m39+a2, c18+m40+a2, c18+m41+a2, c18+m42+a2, c18+m43+a2, c18+m44+a2, c18+m45+a2, c18+m46+a2, c18+m47+a2, c18+m48+a2, c18+m49+a2, c18+m50+a2, c18+m51+a2, c18+m1+a3, c18+m2+a3, c18+m3+a3, c18+m4+a3, c18+m5+a3,
- 10 c18+m6+a3, c18+m7+a3, c18+m8+a3, c18+m9+a3, c18+m10+a3, c18+m11+a3, c18+m12+a3, c18+m13+a3, c18+m14+a3, c18+m15+a3, c18+m16+a3, c18+m17+a3, c18+m18+a3, c18+m19+a3, c18+m20+a3, c18+m21+a3, c18+m22+a3, c18+m23+a3, c18+m24+a3, c18+m25+a3, c18+m26+a3, c18+m27+a3, c18+m28+a3, c18+m29+a3, c18+m30+a3, c18+m31+a3, c18+m32+a3, c18+m33+a3, c18+m34+a3, c18+m35+a3, c18+m36+a3, c18+m37+a3, c18+m38+a3, c18+m39+a3, c18+m40+a3, c18+m41+a3, c18+m42+a3, c18+m43+a3, c18+m44+a3, c18+m45+a3,
- 15 c18+m46+a3, c18+m47+a3, c18+m48+a3, c18+m49+a3, c18+m50+a3, c18+m51+a3, c18+m1+a4, c18+m2+a4, c18+m3+a4, c18+m4+a4, c18+m5+a4, c18+m6+a4, c18+m7+a4, c18+m8+a4, c18+m9+a4, c18+m10+a4, c18+m11+a4, c18+m12+a4, c18+m13+a4, c18+m14+a4, c18+m15+a4, c18+m16+a4, c18+m17+a4, c18+m18+a4, c18+m19+a4, c18+m20+a4, c18+m21+a4, c18+m22+a4, c18+m23+a4, c18+m24+a4, c18+m25+a4, c18+m26+a4, c18+m27+a4, c18+m28+a4, c18+m29+a4, c18+m30+a4, c18+m31+a4, c18+m32+a4, c18+m33+a4, c18+m34+a4,
- 20 c18+m35+a4, c18+m36+a4, c18+m37+a4, c18+m38+a4, c18+m39+a4, c18+m40+a4, c18+m41+a4, c18+m42+a4, c18+m43+a4, c18+m44+a4, c18+m45+a4, c18+m46+a4, c18+m47+a4, c18+m48+a4, c18+m49+a4, c18+m50+a4, c18+m51+a4, c19+m1+a1, c19+m2+a1, c19+m3+a1, c19+m4+a1, c19+m5+a1, c19+m6+a1, c19+m7+a1, c19+m8+a1, c19+m9+a1, c19+m10+a1, c19+m11+a1, c19+m12+a1, c19+m13+a1, c19+m14+a1, c19+m15+a1, c19+m16+a1, c19+m17+a1, c19+m18+a1, c19+m19+a1, c19+m20+a1, c19+m21+a1, c19+m22+a1, c19+m23+a1,
- 25 c19+m24+a1, c19+m25+a1, c19+m26+a1, c19+m27+a1, c19+m28+a1, c19+m29+a1, c19+m30+a1, c19+m31+a1, c19+m32+a1, c19+m33+a1, c19+m34+a1, c19+m35+a1, c19+m36+a1, c19+m37+a1, c19+m38+a1, c19+m39+a1, c19+m40+a1, c19+m41+a1, c19+m42+a1, c19+m43+a1, c19+m44+a1, c19+m45+a1, c19+m46+a1, c19+m47+a1, c19+m48+a1, c19+m49+a1, c19+m50+a1, c19+m51+a1, c19+m1+a2, c19+m2+a2, c19+m3+a2, c19+m4+a2, c19+m5+a2, c19+m6+a2, c19+m7+a2, c19+m8+a2, c19+m9+a2, c19+m10+a2, c19+m11+a2, c19+m12+a2,
- 30 c19+m13+a2, c19+m14+a2, c19+m15+a2, c19+m16+a2, c19+m17+a2, c19+m18+a2, c19+m19+a2, c19+m20+a2, c19+m21+a2, c19+m22+a2, c19+m23+a2, c19+m24+a2, c19+m25+a2, c19+m26+a2, c19+m27+a2, c19+m28+a2, c19+m29+a2, c19+m30+a2, c19+m31+a2, c19+m32+a2, c19+m33+a2, c19+m34+a2, c19+m35+a2, c19+m36+a2, c19+m37+a2, c19+m38+a2, c19+m39+a2, c19+m40+a2, c19+m41+a2, c19+m42+a2, c19+m43+a2, c19+m44+a2, c19+m45+a2, c19+m46+a2, c19+m47+a2, c19+m48+a2, c19+m49+a2, c19+m50+a2, c19+m51+a2, c19+m1+a3,
- 35 c19+m2+a3, c19+m3+a3, c19+m4+a3, c19+m5+a3, c19+m6+a3, c19+m7+a3, c19+m8+a3, c19+m9+a3, c19+m10+a3, c19+m11+a3, c19+m12+a3, c19+m13+a3, c19+m14+a3, c19+m15+a3, c19+m16+a3, c19+m17+a3, c19+m18+a3, c19+m19+a3, c19+m20+a3, c19+m21+a3, c19+m22+a3, c19+m23+a3, c19+m24+a3, c19+m25+a3, c19+m26+a3, c19+m27+a3, c19+m28+a3, c19+m29+a3, c19+m30+a3, c19+m31+a3, c19+m32+a3, c19+m33+a3, c19+m34+a3, c19+m35+a3, c19+m36+a3, c19+m37+a3, c19+m38+a3, c19+m39+a3, c19+m40+a3, c19+m41+a3,
- 40 c19+m42+a3, c19+m43+a3, c19+m44+a3, c19+m45+a3, c19+m46+a3, c19+m47+a3, c19+m48+a3, c19+m49+a3, c19+m50+a3, c19+m51+a3, c19+m1+a4, c19+m2+a4, c19+m3+a4, c19+m4+a4, c19+m5+a4, c19+m6+a4, c19+m7+a4, c19+m8+a4, c19+m9+a4, c19+m10+a4, c19+m11+a4, c19+m12+a4, c19+m13+a4, c19+m14+a4, c19+m15+a4, c19+m16+a4, c19+m17+a4, c19+m18+a4, c19+m19+a4, c19+m20+a4, c19+m21+a4, c19+m22+a4, c19+m23+a4, c19+m24+a4, c19+m25+a4, c19+m26+a4, c19+m27+a4, c19+m28+a4, c19+m29+a4, c19+m30+a4,
- 45 c19+m31+a4, c19+m32+a4, c19+m33+a4, c19+m34+a4, c19+m35+a4, c19+m36+a4, c19+m37+a4, c19+m38+a4, c19+m39+a4, c19+m40+a4, c19+m41+a4, c19+m42+a4, c19+m43+a4, c19+m44+a4, c19+m45+a4, c19+m46+a4, c19+m47+a4, c19+m48+a4, c19+m49+a4, c19+m50+a4, c19+m51+a4.

Presión

- 50 La hidrogenación catalítica de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a presión elevada (es decir, hasta aproximadamente 600 bar (60 MPa)), preferentemente en un autoclave en una atmósfera de hidrógeno gaseoso, preferentemente en un procedimiento de hidrogenación semicontinuo. El aumento de presión (adicional) puede realizarse mediante el suministro de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. La hidrogenación de acuerdo con la invención se efectúa preferentemente a una presión de hidrógeno en el intervalo de aproximadamente 0 a aproximadamente 300 bar (30 MPa), más preferentemente a una presión de hidrógeno en el intervalo de
- 55 aproximadamente 5 a aproximadamente 200 bar (20 MPa). Los intervalos preferidos de presión de hidrógeno son también de aproximadamente 0,5 (0,05 MPa) a aproximadamente 150 bar (15 MPa).

En una realización, la hidrogenación catalítica de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a presión elevada (es decir, hasta aproximadamente 200 bar (20 MPa)).

La presión de hidrógeno de acuerdo con la invención también puede variar durante el procedimiento.

- 60 Si es necesario, pueden aplicarse medidas adecuadas para disipar el calor de la reacción exotérmica.

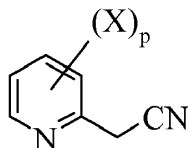
Temperatura

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

cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

en la que en la primera etapa (B1) que representa la etapa (A1) del procedimiento (A)

5 un derivado de 2-metil cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)

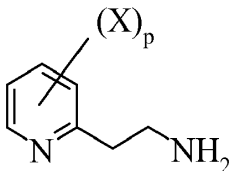


(II)

en la que p y X se definen como anteriormente;

se hidrogena en presencia de un catalizador metálico, un modificador de catalizador y un ácido a

un derivado de 2-etilaminopiridina sustituida de acuerdo con la fórmula (III) o sales correspondientes del mismo,

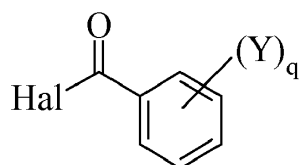


(III)

10

en la que X, p se definen como anteriormente;

en la que en la segunda etapa (B2) un derivado de 2-etilaminopiridina sustituida de acuerdo con la fórmula (III) como se ha definido en la etapa (B1) se hace reaccionar con un haluro de benzoilo de acuerdo con la fórmula (IV)



(IV)

15 en la que

Hal es flúor, cloro o bromo;

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

cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

20 al compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

Preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es Fluopiram (N-[2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil]-2-(trifluorometil)benzamida, el compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia).

Opcionalmente, en la tercera etapa (B3) se añaden un disolvente y un ácido a la mezcla de reacción que comprende el compuesto precipitado de acuerdo con la fórmula (I).

25 Opcionalmente, en la tercera etapa (B3) la fase acuosa puede retirarse de la mezcla de reacción.

Opcionalmente, en la cuarta etapa (B4) la fase orgánica que comprende el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se separa de la fase que comprende agua.

q es preferentemente 1 o 2.

q es muy preferentemente 1.

5 En cada caso, Y es preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 halógeno átomos seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;

En cada caso, Y es más preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro, metilo, etilo o haloalquilo C₁-C₄ que tiene de 1 a 5 átomos de halógeno seleccionados independientemente entre sí entre flúor, cloro;

10 En cada caso, Y es en particular preferentemente, independientemente de los otros, como que es flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo;

En cada caso, Y es en particular muy preferentemente trifluorometilo.

En cada caso, Y es en particular muy preferentemente cloro.

15 En cuanto a las posiciones en las que el resto fenilo está sustituido con Y, el resto fenilo está sustituido preferentemente con Y en la posición 2 y/o en la posición 6. Preferentemente, el resto fenilo está sustituido con Y en la posición 2.

Muy en particular preferentemente el compuesto de acuerdo con la fórmula (II) es 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetnitrilo y el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) es 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina. Muy preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (IV) es cloruro de 2-trifluorometil-benzoilo.

20 Muy preferentemente, el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es fluopiram como se ha definido en la fórmula (Ia).

Las sales correspondientes de los compuestos de acuerdo con la fórmula (III) son preferentemente hidrogenosulfatos, sulfatos, clorhidratos, fosfatos, formiatos o acetatos.

En cuanto al catalizador metálico, el modificador de catalizador y el ácido utilizados en la etapa (B1), se hace referencia a las definiciones y cantidades que se han proporcionado anteriormente para la etapa (A1).

25 Preferentemente, la etapa (B2) se realiza en presencia de una base.

Son bases útiles utilizadas en la etapa (B2) bases inorgánicas y/u orgánicas tales como Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Mg(OH)₂, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina.

30 Las siguientes bases se prefieren en particular para la etapa (B2): Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren más NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren mucho más NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (B2) una base como se define en el presente documento se añade hasta que se consiga el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH de 4 a 14, preferentemente a pH de 6 a 13.

35 Las siguientes bases se prefieren en particular para la etapa (B2): Na₂CO₃, NaHCO₃, K₂CO₃, KHCO₃, NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren más NaOH, KOH, Ca(OH)₂. Se prefieren mucho más NaOH, KOH. Preferentemente, en la etapa (B2) una base como se define en el presente documento se añade hasta que se consiga el ajuste del valor de pH de la solución de reacción a pH de 4 a 14, preferentemente a pH de 6 a 13.

El ácido, que puede usarse en las etapas adicionales que siguen a la reacción de hidrogenación de la etapa (B1), en particular en la etapa (B3), así como la cantidad de ácido utilizado en la misma se define como anteriormente para la etapa de procedimiento (A4).

40 El disolvente, así como la cantidad de disolvente empleado en las etapas (B1), (B2) y (B3) se define como anteriormente para el procedimiento (A).

La presión de hidrógeno utilizada en la etapa (B1) se define como anteriormente para el procedimiento (A).

Temperatura

45 La etapa de procedimiento (B1) de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 250 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 175 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 a 150 °C.

El procedimiento (B2) de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 250 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 175 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de

aproximadamente 0 a 150 °C.

5 El procedimiento (B3) de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 250 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 175 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 a 150 °C.

El procedimiento (B4) de acuerdo con la invención se realiza preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 250 °C, más preferentemente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 175 °C, mucho más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 a 150 °C.

10 Ejemplos

Los ejemplos que se muestran a continuación ilustran adicionalmente la invención.

Ejemplos con respecto al Procedimiento (A):

Ejemplo 1: Hidrogenación con catalizador diferente, modificadores diferentes y ácido sulfúrico

15 Un autoclave se cargó con una solución de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [Py-CN], un modificador a una concentración de entre 0,0001 a 0,1 equivalentes con respecto a la cantidad de [PyCN] y un ácido en un disolvente, seguido de la adición del catalizador. El catalizador, el modificador, el ácido y el disolvente pueden elegirse de las tablas 1a, 1b, 1c y 1d a continuación.

20 Después, el contenido se agitó a una presión de hidrógeno elevada de más de 5 bar (0,5 MPa) a 20 °C durante 4 h – la captación de hidrógeno cesó después de 3 horas y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración del autoclave. En caso de reciclación, el procedimiento descrito anteriormente se repite en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente. La mezcla de reacción retirada se analizó por HPLC para cuantificar el contenido de amina.

Tabla 1a Catalizadores

Los catalizadores son catalizadores disponibles en el mercado de empresas (por ejemplo, BASF, Acros, Evonik).	
Ref.	Catalizador
c1	Pd
c2	Pd/C
c3	Pd(OH) ₂ /C
c4	Pd/Al ₂ O ₃
c5	Óxido de paladio/C
c6	Óxido-hidróxido de paladio mixto/C
c7	Óxido de paladio/Al ₂ O ₃
c8	Óxido-hidróxido de paladio mixto/Al ₂ O ₃
c9	Paladio/SiO ₂
c10	Óxido de paladio/SiO ₂
c11	Óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO ₂
c12	Pd/CaCO ₃
c13	Pd/C-sulfuro de difenilo

c14	Pd/BaSO ₄
c15	Acetato de Pd(II)-polimetilhidrosiloxano
c16	Pd(Fe)/C
Ref.	Catalizador
c18	Pd al 5 %/V al 0,5 %
c19	Pd/Pt

Tabla 1B Modificador

Ref.	Modificador
m1	Tiofeno
m2	Tetrahidrotiofeno
m3	2-Mercaptofenol
m4	Cisteína
m5	3,6-Ditia 1,8 octadiol
m6	2,2'-Tiobisetanol
m7	Sulfuro de difenilo
m8	Tiofenol
m9	Tioanisol
m10	Sulfolano
m11	Tiourea
m12	Na ₂ S ₂ O ₃ -XH ₂ O
m13	Na ₂ S
m14	Quinoleína
m15	PPh ₃
m16	MO(CO) ₆
m17	Óxido de V(V)
m18	Óxido de V(IV)
m19	Sulfuro de V(III)

Ref.	Modificador
m20	NH ₄ VO ₃
m21	ZnBr ₂
m22	ZnCl ₂
m23	MgBr ₂
m24	MgO
m25	FeCl ₂
m26	FeCl ₃
m27	Fe(OAc) ₂
m28	Yoduro de n-tetrametilamonio
m29	Yoduro de n-tetraetilamonio
m30	Yoduro de n-tetrabutilamonio
m31	Bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB)
m32	Bromuro de n-tetraetilamonio
m33	Bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB)
m34	Cloruro de n-tetrametilamonio
m35	Cloruro de n-tetraetilamonio
m36	Cloruro de n-tetrabutilamonio
m37	NaCl
m38	NaBr
m39	NaI
m40	KCl
m41	KBr
m42	KI
m43	LiBr
m44	MgBr ₂
m45	AlCl ₃
m46	CeCl ₃

Ref.	Modificador
m47	CuCl
m48	CuBr
m49	CuI
m50	CuBr ₂
m51	BaSO ₄

Tabla 1c Ácido

Ref.	Ácido
a1	Ácido sulfúrico
a2	HCl
a3	Ácido fosfórico
a4	Ácido metanosulfónico

Tabla 1d Disolvente

Ref.	Disolvente
s1	Metanol
s2	Etanol
s3	Isopropanol
s4	t-Butanol
s5	Tetrahidrofurano
s6	Metiltetrahidrofurano

- 5 A partir de las tablas de la, 1b, 1c y 1d puede seleccionarse cualquier combinación de catalizador, modificador, ácido y disolvente de c1m1a1s1 a c19m51a4s6.

Ejemplo 2: Hidrogenación con catalizadores diferentes, modificadores diferentes y ácido sulfúrico

- 10 Un autoclave se cargó con una solución de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [Py-CN], modificador como se enumera en la tabla 2a y 2b a continuación a una concentración de entre 0,0001 a 0,1 equivalentes con respecto a la cantidad de [PyCN] y ácido sulfúrico en metanol, seguido de la adición del catalizador se enumera en la tabla 2a y 2b a continuación. Los catalizadores son catalizadores disponibles en el mercado de empresas (por ejemplo, BASF, Acros, Evonik). Después, el contenido se agitó a una presión de hidrógeno elevada de más de 5 bar (0,5 MPa) a 20 °C durante 4 h - la captación de hidrógeno cesó después de 3 horas y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración del autoclave. En caso de reciclación el procedimiento descrito anteriormente se repitió en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente. La mezcla de reacción retirada se analizó por HPLC para cuantificar el contenido de amina. El rendimiento por HPLC de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina se muestra en la Tabla 2a y 2b a continuación.
- 15

Tabla 2a

Entrada	Catalizador [% molar]	Modificador [% molar]	Rendimiento [%]	Descloro HPLC [[% de área]
1	Pd/C al 5 %	KBr	83,7	
2	Pd/C al 5 %	Fe (OAc) ₂	50,6	38,22
3	Pd/C al 5 %	BaSO ₄	52,1	38,45
4	Pd al 5 %+ V al 0,5 % 2 % molar	NaBr 3,3 % molar	75,3	3,45
5	Pd al 4 % Pt al 1 % 2 % molar	TBAB 3,3 % molar	51,1	10,10
6a	Pd/C al 10 %	NaBr	86,7	7,33
6b	Pd/C al 10 %	TBAB	84,4	10,50
7	Pd/C al 10 %	KBr	78,6	
8a	Pd/C al 10 % 2 % molar	Na ₂ S ₂ O ₃ -XH ₂ O 0,5 % molar	49,7	5,56
8b	Pd/C al 10 % 3 % molar	TBAB 5 % molar	85,8	10,7
9	Pd/C al 10 % 2 % molar	PPh ₃ 3 % molar	0,4	0
10	Pd(OH) ₂ /C al 20 % 2 % molar	Ba ₂ SO ₄	59,6	33,68
11	Pd al 20 % (N.º de Cat. 1) 2 % molar	NaBr 3 % molar	88,3	4,15
12	Pd al 20 % (N.º de Cat. 1) 2 % molar	TBAB 3 % molar	89,2	4,43
13	Pd al 20 % (N.º de Cat. 1) 2 % molar	ZnBr ₂ 3 % molar	76,7	4,57
14	Pd al 20 % (N.º de Cat. 1) 2 % molar	Cisteína 0,5 % molar	49,7	7,86
15	Pd al 20 % (N.º de Cat. 2) 3 % molar	TBAB 5 % molar	90,9	4,89

16	Pd al 20 % (N.º de Cat. 3) 3 % molar	TBAB 5 % molar	91,1	4,96
17	Pd al 20 % (N.º de Cat. 4) 3 % molar	TBAB 5 % molar	91,0	5,40
18	Pd al 20 % (N.º de Cat. 5) 3 % molar	TBAB 5 % molar	90,3	5,16
19	Pd al 20 % (N.º de Cat. 6) 3 % molar	TBAB 5 % molar	90,1	5,27
20	Rh/C	TBAB 3,3 % molar	16,25	0
21	Pt/C	TBAB 3,3 % molar	4,30	0,21

Ejemplo comparativo:

Tabla 2b

Entrada	Catalizador [% molar]	Modificador [% molar]	Rendimiento [%]	Descloro HPLC [% de área]
22	Pd al 5 % + V al 0,5 % 2 % molar	sin modificador	62,9	19,17

Ejemplo 3: Hidrogenación con catalizador de paladio, modificadores diferentes y ácido sulfúrico

5 Un autoclave se cargó con una solución de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [Py-CN], un modificador como se enumera a continuación en la tabla 3 y ácido sulfúrico en metanol, seguido de la adición de Pd(OH)₂/sobre carbono. Después, el contenido se agitó a una presión de hidrógeno elevada de más de 5 bar (0,5 MPa) a 20 °C durante 1-4 h - la captación de hidrógeno cesó después de 1-3 horas y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración del autoclave. La mezcla de reacción retirada se analizó por HPLC para cuantificar el contenido de amina. Después de la filtración del catalizador, la solución metanólica se evaporó al vacío. El residuo se volvió a disolver en agua y se evaporó de nuevo para retirar el metanol restante. La mezcla se enfrió a 10 °C seguido de la adición de una base para ajustar el pH a 7-14. Después, puede añadirse disolvente (por ejemplo, tolueno, xileno, metilciclohexano, tetrahydrofurano, metil terc-butil éter) a la solución y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de nuevo con un disolvente adecuado. A esta mezcla puede añadirse un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico (gaseoso o acuoso) lentamente, seguido opcionalmente de una etapa de destilación. 10 La sal de amina, por ejemplo, clorhidrato de amina, se separó por precipitación. Después, puede añadirse una cantidad definida de agua y disolvente orgánico, si es necesario, a la solución. El sólido se filtró, se lavó con, por ejemplo, tolueno y se secó a presión reducida. 15

Los resultados se muestran en la tabla 3a y 3b a continuación para los diferentes modificadores.

la tabla 3a

Entrada	Modificador	Rendimiento [%]	Descloro HPLC [% de área]
1	Óxido de V(V) al 5 % molar	56,5	31,79
2	Óxido de V(IV) al 5 % molar	60,3	30,33

3	Sulfuro de V(III) (0,1 % molar)	54,9	37,5
4	Sulfuro de V(III) (5 % molar)	0,9	0,09
5	MgO al 5 % molar	42,6	7,21
6	ZnBr ₂ al 5 % molar	76,1	1,67
7	NH ₄ VO ₃ al 5 % molar	64,6	24,7
8	CuI al 1 % molar	7,8	0,05
8	FeCl ₃ al 5 % molar	70,6	13,36
9	Fe(OAc) ₂ al 5 % molar	61,7	27,25
10	NaI al 1 % molar	1,4	0
11	KI al 1 % molar	0,3	0
12	TMAB	86,1	6,08
13	TBAB	91	5
14	Tiourea al 4 % molar	0,1	0
15	3,6-Ditia-1,8-octadiol 1800 ppm	60,3	8,1
16	Tetrahidrotiofeno	>70	
17	PPh ₃ al 0,20 % molar	81	8,08
18	NaBr	91,34	4,06
19	KBr al 2 % molar	86,8	8,61
20	2-Mercaptofenol	49,8	
21	1,57 g de 2-mercaptofenol	41,5	
21	Quinolina al 5 % molar	57,4	10,14
22	Mo(CO) ₆ al 0,002 % molar	33,5	4,86

Ejemplo Comparativo

Para mostrar el efecto de la combinación específica de la presente invención, se realizó una reacción de hidrogenación como se describe en el Ejemplo 3, en la que se hidrogenó el [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetonitrilo [Py-CN]

- 5 a) sin añadir un ácido y sin añadir un modificador (Tabla 3b, Entrada 1),
 b) en presencia de un ácido sin añadir un modificador (Tabla 3b, Entrada 2),
 c) en presencia de un modificador de catalizador sin añadir un ácido (Tabla 3b, Entrada 3), y
 d) en presencia de un modificador y un ácido, de acuerdo con la presente invención, (Tabla 3b, Entrada 4).

Los resultados se muestran en la Tabla 3b:

Tabla 3b

Entrada	Catalizador [% molar]	Modificador [% molar]	Ácido [% molar]	Rendimiento [%]	Descloro HPLC [% de área]
1	Pd(OH) ₂ /C 2	-	-	14,78	8,20
2	Pd(OH) ₂ /C 2	-	H ₂ SO ₄ 120	62,9	28,6
3	Pd(OH) ₂ /C 2	TBAB 3,3	-	13,26	3,84
4	Pd(OH) ₂ /C 2	TBAB 3,3	H ₂ SO ₄ 120	91,0	5,0

El Ejemplo Comparativo muestra claramente que solo la combinación específica de la presente invención, que comprende un catalizador de paladio, un modificador de catalizador y un ácido, consigue rendimientos mejorados y contenidos reducidos del producto secundario desclorado 2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina.

5 Ejemplo 4: Hidrogenación con el catalizador Pd(OH)₂/C, disolventes diferentes y ácido sulfúrico

10 Un autoclave se cargó con una solución de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetoniitrilo [Py-CN], TBAB o TMAB a una concentración entre el 1 y el 5 % p/p con respecto a la cantidad de [Py-CN] y el disolvente que se enumera a continuación, seguido de la adición de Pd(OH)₂ sobre carbono. Después, el contenido se agitó a una presión de hidrógeno elevada de más de 5 bar (0,5 MPa) a 20 °C durante 4 h - la captación de hidrógeno cesó después de 3 horas y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración del autoclave. La mezcla de reacción retirada se analizó por HPLC para cuantificar el contenido de amina. El rendimiento HPLC de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina se muestra en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Disolvente	Rendimiento por HPLC [%]
AcOH/agua	>70%
Etanol	>60%
Metanol	>70%
Tetrahidrofurano	>40%

Ejemplo 5: Hidrogenación con el catalizador de Pd(OH)₂/C o Pd/C, en MeOH y ácidos diferentes

15 Un autoclave se cargó con una solución de [3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]acetoniitrilo [Py-CN], TBAB o TMAB a una concentración de entre el 1 y el 5 % p/p con respecto a la cantidad de [Py-CN] y un ácido como se enumera a continuación en metanol, seguido de la adición de Pd(OH)₂ sobre carbono o Pd/C. Después, el contenido se agitó a una presión de hidrógeno elevada de más de 5 bar (0,5 MPa) a 20 °C durante 4 h - la captación de hidrógeno cesó después de 3 horas y se continuó agitando durante otra hora. La mezcla de reacción se retiró por filtración del autoclave. En caso de reciclación, el procedimiento descrito anteriormente se repitió en las mismas condiciones que se han descrito anteriormente. La mezcla de reacción retirada se analizó por HPLC para cuantificar el contenido de amina. El rendimiento por HPLC de 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina se muestra en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Ácido	Rendimiento por HPLC [%]
HCl	>70%
Ácido acético	>20%
Ácido metanosulfónico	>40%

Ejemplo con respecto al Procedimiento (B):

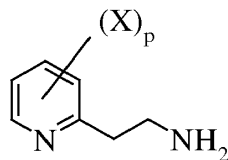
Ejemplo 6

La etapa B1 se realizó de acuerdo con los ejemplos proporcionados en los ejemplos 1 a 5.

- 5 Después de la filtración del catalizador, la solución metanólica se evaporó al vacío. El residuo se volvió a disolver en agua y se evaporó de nuevo para retirar el metanol restante. La solución se enfrió. El cloruro de ácido, es decir, cloruro de 2-trifluorometil benzoílo, se añadió a un pH de 7 a 8. Después de la adición completa del cloruro de benzoílo, la suspensión se agitó durante 1 h adicional a 20 °C antes de la adición de disolvente (por ejemplo, tolueno, xileno, metilciclohexano, tetrahidrofurano, metil terc-butil éter, agua). La mezcla se calentó hasta más de 85 °C. Después, la fase acuosa se separó y se añadió un ácido (por ejemplo, HCl acuoso, ácido sulfúrico, ácido acético) a la mezcla y se agitó durante 15 minutos adicionales. El producto precipitó. La torta se lavó primero con agua y después con un disolvente antes de secar al vacío.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento (A) de preparación de derivados de 2-etilaminopiridina sustituida de fórmula (III) y sales correspondientes de los mismos,



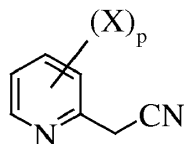
(III)

5 En la que p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

caracterizado porque

en la etapa (A1) un derivado de 2-metil cianopiridilo sustituido de acuerdo con la fórmula (II)



(II)

10

en la que p es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

cada sustituyente X se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

15

se hidrogena en presencia de un ser catalizador metálico que es un catalizador de paladio seleccionado entre el grupo que es Pd/C, Pd(OH)₂/C, óxido de paladio/C, óxido-hidróxido de paladio mixto/C, óxido de paladio/Al₂O₃, óxido-hidróxido de paladio mixto/Al₂O₃, óxido de paladio/SiO₂, óxido-hidróxido de paladio mixto/SiO₂, Pd/CaCO₃, Pd/C-sulfuro de difenilo, Pd/Al₂O₃, Pd/SiO₂, Pd/BaSO₄, acetato de Pd(II)-polimetilhidrosiloxano, Pd(Fe)/C, Pd/C azufre al 5 %, Pt/C, Pt/C-azufre al 5 %, Pt/Al₂O₃,

20

un modificador de catalizador que es compuestos orgánicos o inorgánicos que contienen azufre, tal como tiofeno, tetrahidrotiofeno, 2-mercaptofenol, cisteína, 3,6-ditia 1,8 octadiol, 2,2'-tiobis-etanol, sulfuro de difenilo, tiofenol, tioanisol, sulfolano, tiourea, Na₂S₂O₃-XH₂O, Na₂S,

aminas tales como alquilaminas, bencilaminas, piridinas, morfolinás, poliaminas, amidinas, tales como quinolina;

compuestos inorgánicos u orgánicos que comprenden fósforo que son PPh₃;

25

compuestos que contienen molibdeno, tales como Mo(CO)₆ óxidos o sulfuros de vanadio, tales como óxido de V(V), óxido de V(IV), sulfuro de V(III), NH₄VO₃;

30

ácidos de Lewis, tales como ZnBr₂, ZnCl₂, MgBr₂, MgO, sales que comprenden Fe, tales como FeCl₂, FeCl₃, Fe(OAc)₂; sales de tetraalquilamonio, tales como yoduros, bromuros y cloruros tales como yoduro de n-tetrametilamonio, yoduro de n-tetraetilamonio, yoduro de n-tetrabutilamonio, bromuro de n-tetrametilamonio (TMAB), bromuro de n-tetraetilamonio, bromuro de n-tetrabutilamonio (TBAB), cloruro de n-tetrametilamonio, cloruro de n-tetraetilamonio, cloruro de n-tetrabutilamonio;

sales inorgánicas tales como haluros, tales como NaCl, NaBr, NaI, KCl, KBr, KI, LiBr o MgBr₂, AlCl₃, CeCl₃, CuCl, CuBr, CuI, CuBr₂,

y un ácido.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1

35

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

3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2,

En el que en una etapa adicional (A3) después de las etapas (A1) y (A2) una base se añade al residuo restante de la etapa (A2).

5 4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3,

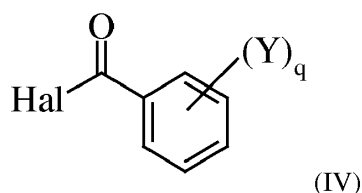
En el que en una etapa adicional (A4) después de las etapas (A1), (A2) y (A3) la fase orgánica se separa de la fase acuosa.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4,

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

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5,

En el que en una etapa adicional (A6) después de las etapas (A1), (A2), (A3), (A4) y (A5), el producto aislado de acuerdo con la fórmula (III) se hace reaccionar con un haluro de benzoilo de acuerdo con la fórmula (IV)



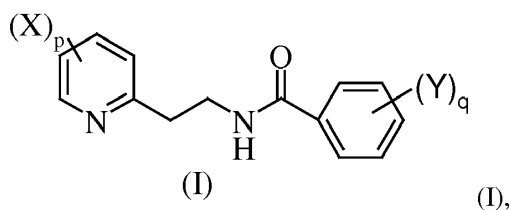
15 En la que

Hal es flúor, cloro o bromo;

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

20 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

al compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



en la que p y X se definen como anteriormente;

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

25 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄.

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

En el que p es 1 o 2;

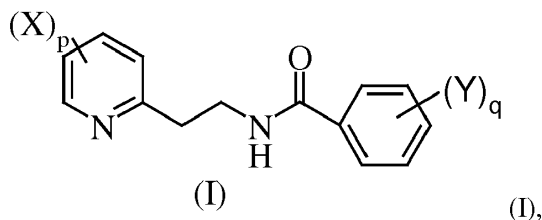
30 X es independientemente de los otros, como que es flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo; y

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

8. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

En el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (III) es el 2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]etanamina.

9. Un procedimiento (B) para la producción de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



En la que p y X se definen en la reivindicación 1;

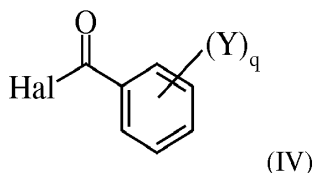
q es un número entero igual a 1, 2, 3 o 4;

5 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

en la que la primera etapa (B1)

se define como Etapa (A1) en la reivindicación 1;

10 en el que en la segunda etapa (B2) un derivado de 2-etilaminopiridina sustituida de acuerdo con la fórmula (III) como se define en la etapa (B1) se hace reaccionar con un haluro de benzoilo de acuerdo con la fórmula (IV)



En la que

Hal es flúor, cloro o bromo;

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

15 cada sustituyente Y se elige, independientemente de los otros, como que es halógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

al compuesto de acuerdo con la fórmula (I).

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9

20 En el que en la tercera etapa (B3) un disolvente y un ácido se añaden a la mezcla de reacción que comprende el compuesto precipitado de acuerdo con la fórmula (I).

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10

En el que en la cuarta etapa (B4) la fase orgánica que comprende el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) se separa de la fase acuosa.

12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11

25 En el que en la segunda etapa (B2) una base se añade a la mezcla de reacción.

13. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12

En el que p es 1 o 2;

q es 1;

30 Y es independientemente de los otros, como que es flúor, cloro o difluorometilo, trifluorometilo, diclorometilo, triclorometilo; y

el resto fenilo está sustituido con Y en la posición 2 y/o en la posición 6;

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

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

14. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13,

En el que el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es (*N*-[2-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-piridinil]etil]-2-(trifluorometil)benzamida).