

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 568**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08785831 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2212289**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante hidrogenación de amida**

30 Prioridad:

18.09.2007 EP 07116640

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

17.01.2014

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y
ANTONS, STEFAN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 438 568 T3

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

DESCRIPCIÓN

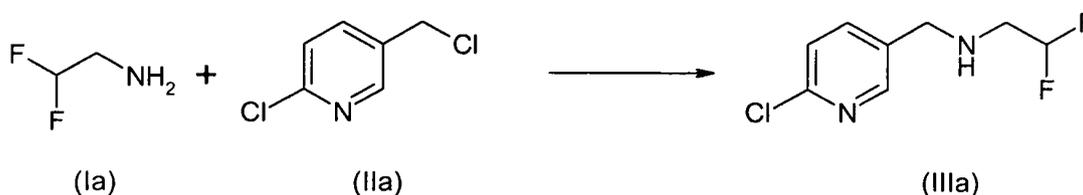
Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante hidrogenación de amida

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina a partir de derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético. Son otro objeto de la presente invención los derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético usados como compuestos de partida en este procedimiento según la invención, su preparación, así como su uso para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

Los derivados de 2,2-difluoroetilamina son productos intermedios importantes para la preparación de principios activos agroquímicos. Se pueden usar los correspondientes derivados de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo, en la síntesis de compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces, por ejemplo, de compuestos de 4-aminobut-2-enolida. Los compuestos de enaminocarbonilo, que comprenden constituyentes de 2,2-difluoroetilamina, se conocen por ejemplo por las solicitudes de patente internacional WO 2007/115644 y WO 2007/115646.

Se conoce por el documento WO 2007/115644 que se pueden preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina como, por ejemplo el compuesto de fórmula (IIIa) a continuación, mediante alquilación de la amina de fórmula (Ia) con clorometilpiridina sustituida dado el caso de fórmula (IIa) (esquema 1 del documento WO 2007/115644; véanse preparación de compuestos de partida; compuestos de fórmula (III); III- 1: *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoretil-1-amina).

Esquema 1:



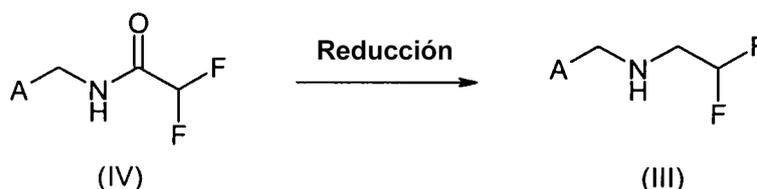
Es desventajoso en este procedimiento el bajo rendimiento del 53 % que está causado por la posible alquilación múltiple del átomo de nitrógeno. Esta proporción de alquilación múltiple se puede reducir sólo mediante el empleo de un gran exceso de amina, pero también es antieconómico con una amina de alto coste.

A partir de este estado de la técnica, resulta como objetivo de la presente invención procurar un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina que preferiblemente se lleve a cabo de forma sencilla y económica. Los derivados de 2,2-difluoroetilamina obtenibles con este procedimiento pretendido se deben obtener a este respecto con alto rendimiento y alta pureza. Particularmente, el procedimiento pretendido debe posibilitar la obtención de los compuestos de destino deseados sin necesidad de procedimientos de purificación complejos.

Se consigue este objetivo mediante un procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

El procedimiento según la invención se caracteriza por que se reducen derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula general (IV) hasta los correspondientes compuestos de destino de fórmula general (III) según el siguiente esquema 2:

Esquema 2:



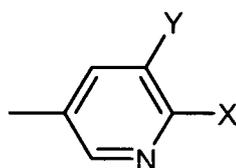
Se prevé por tanto según la invención preparar los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III) deseados mediante una reducción de los correspondientes derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula general (IV). Los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III) deseados se obtienen en las condiciones de reacción según la invención y además en las preferidas especificadas detalladamente con buenos rendimientos con alta pureza, con lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas anteriormente citadas. Los compuestos deseados se obtienen a este respecto con una pureza que hace innecesario en general un procesamiento extenso del producto de reacción inmediato. Frente al procedimiento conocido en el estado de la técnica, que parte de una amina para alquilar según el esquema 1, los rendimientos se pueden mejorar mediante el procedimiento según la invención.

En el marco de la presente invención, se designa como derivado una de las sustancias derivadas de constituyentes

(componentes) orgánicos de estructura similar, es decir, se entiende por un derivado de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo, un compuesto que comprenda un componente de 2,2-difluoroetilamina.

En las fórmulas generales (III) y (IV) citadas anteriormente, el resto A presenta el siguiente significado:

- 5 • representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o representa piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o
- 10 • pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil (C₁-C₃)-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil (C₁-C₃)-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

15 Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

Se ilustran a continuación los significados preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A indicado en las fórmulas generales (III) y (IV) anteriormente mencionadas.

20 A se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.

30 A se selecciona con especial preferencia del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

A se selecciona con muy especial preferencia del grupo compuesto por 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

35 Se entiende por el término "alquilo", en posición aislada o en combinación con otros términos como, por ejemplo haloalquilo, en el marco de la presente invención, un resto de un grupo hidrocarburo saturado alifático de 1 a 12 átomos de carbono que puede estar ramificado o no ramificado. Son ejemplos de restos alquilo C₁-C₁₂ metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. De estos restos alquilo se prefieren especialmente los restos alquilo C₁-C₆. Se prefieren particularmente los restos alquilo C₁-C₄.

40 Se entiende por el término "arilo" según la invención un resto aromático de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente fenilo.

Se entiende por el término "arilalquilo" una combinación de los restos "arilo" y "alquilo" definidos según la invención en la que el resto se une en general por el grupo alquilo. Son ejemplos de ello bencilo, feniletilo o α-metilbencilo, prefiriéndose especialmente el bencilo.

45 Se entiende por restos sustituidos con halógeno en el marco de la presente invención, por ejemplo haloalquilo, restos halogenados una o varias veces hasta el número máximo de sustituyentes posibles. En la halogenación múltiple, los átomos de halógeno pueden ser iguales o distintos. Halógeno representa a este respecto flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente flúor, cloro o bromo.

Se entiende por el término "alcoxilo" presente en posición aislada o también en combinación con otros términos, como por ejemplo haloalcoxilo, un resto O-alquilo en el que el término "alquilo" presenta el significado anterior.

Los restos sustituidos dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en una sustitución múltiple.

- 5 La reducción de los derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula general (IV) hasta las correspondientes aminas de fórmula general (III) se puede realizar con agentes de reducción en sí conocidos por el experto. De acuerdo con la invención es posible llevar a cabo la reducción con

- hidruros complejos,

- hidruros metálicos o semimetálicos no complejos, es decir borhidruros producidos *in situ*

- 10 - hidruros de compuestos de Si de fórmula general



en la que R³ representa H, alquilo sustituido dado el caso, arilo sustituido dado el caso o cloro, o

- mediante hidrogenación catalítica.

- 15 Se entiende por hidruros complejos en general complejos metálicos cargados que contienen al menos un ligando hidruro. Son ejemplos de ellos hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), LiAlH(O-*terc*-butilo)₃, LiAlH(O-metilo)₃, NaAlEt₂H₂ y similares. Son ejemplos de hidruros metálicos y semimetálicos no complejos boranos como BH₃, 9-BBN (9-borabicyclo[3.3.1]nonano) y disiamilborano, AlH₃, DIBAL-H (AlH(isobutilo)₂) y similares.

- 20 El borano (BH₃) se puede usar a este respecto en forma de gas (como diborano B₂H₆) o en disolución (por ejemplo, como eterato en forma de complejos de BH₃ como BH₃ • THF o BH₃ • Me₂S o BH₃ • piridina). Si se usan borhidruros, se pueden producir estos también *in-situ*. Por ejemplo, se puede realizar una producción *in situ* de borhidruros de modo que se hagan reaccionar sales de hidruro de boro como LiBH₄, NaBH₄ o KBH₄ con ácidos de Lewis o Brønsted o halógenos como yodo, bromo o cloro.

Son ejemplos de ácidos de Lewis adecuados halogenuros de boro, aluminio o hierro.

- 25 Son ejemplos de ácidos de Brønsted adecuados H₂SO₄, HCl o ácido fosfórico. Igualmente, se puede realizar la producción de borhidruros mediante la reacción de halogenuros de boro como BF₃, BCl₃ o BBr₃ con hidruros complejos como NaH o LiAlH₄.

- 30 Los complejos de aminoborano formados en primer lugar en este caso se pueden convertir tanto mediante la adición de un ácido adecuado como mediante la adición de una base en las aminas libres. Los ácidos adecuados pueden ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico acuosos. Son bases adecuadas, por ejemplo, lejía de sosa, lejía de potasa y agua amoniacal. Los ácidos o bases usados se usan en exceso. Se prefieren cantidades de 1,5 a 2 equivalentes. Las temperaturas pueden variar en un amplio intervalo. Se prefieren temperaturas entre 0 °C y 40 °C. El pH puede variar durante la liberación de amina entre 0 y 14. En caso de escisión ácida, se prefiere un pH de 5 a 2. En caso de escisión básica, se prefiere un pH de 8 a 12.

- 35 En la reducción con hidruros de Si, se pueden usar por ejemplo catalizadores de metales nobles como sales de rodio o complejos de metales nobles. Se describen los correspondientes modos de procedimiento en Tetrahedron Letters, 39 (1998), páginas 1017 a 1020.

- 40 Cuando se emplea una hidrogenación catalítica para la reducción del compuesto de fórmula (IV), se puede usar como catalizador cualquier catalizador de hidrogenación. Se tienen en cuenta, por ejemplo, catalizadores de paladio, catalizadores de platino, catalizadores de níquel Raney, catalizador de Lindlar y catalizadores de rodio. Además de estos catalizadores heterogéneos, se pueden llevar a cabo sin embargo también hidrogenaciones con catalizadores homogéneos, por ejemplo catalizador de Wilkinson.

La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo a sobrepresión en un autoclave o a presión normal en atmósfera de gas hidrógeno. La atmósfera de gas hidrógeno puede contener a este respecto también además gases inertes, por ejemplo argón o nitrógeno.

- 45 En general, es ventajoso llevar a cabo el procedimiento según la invención en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se usan ventajosamente en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca bien agitable durante todo el procedimiento de reducción. Se tienen en cuenta como disolventes para la práctica del procedimiento según la invención todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción, dependiendo el tipo de disolvente usado del tipo de práctica de reducción, es decir, particularmente del tipo de agente de reducción.

- 50 Han de citarse como ejemplos: halohidrocarburos, particularmente clorohidrocarburos como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, metil-*terc*-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido

de propileno; aminas como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, *N*-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo el denominado aguarrás mineral con componentes con puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de petróleo dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo o isobutilo así como carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno.

Se prefieren de los disolventes anteriormente citados el THF o mezclas de THF/tolueno.

Las cantidades de disolvente usadas pueden variar en un amplio intervalo. En general, se usan cantidades de disolvente en el intervalo de 1 a 50 veces, con especial preferencia cantidades de disolvente de 2 a 40 veces, particularmente cantidades de disolvente de 2 a 30 veces, respectivamente respecto a la amida del ácido 2,2-difluoroacético sustituida de fórmula (IV) usada.

En una configuración adicional del procedimiento según la invención, se puede trabajar también sin disolvente en el estado fundido del reactante derivado de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula general (IV) usado.

La reducción se realiza en general en aquellas condiciones de reacción (presión, temperatura, estequiometría, etc.) en las que los grupos carbonilo se reduzcan a grupos CH₂, pero a la vez quedando intactos los demás grupos funcionales presentes en la molécula.

Como temperaturas de reacción preferidas para la reducción con hidruros complejos son suficientes de -20 °C a 100 °C, prefiriéndose temperaturas de 0 a 30 °C. Las reducciones se pueden realizar a presión normal o también a presiones elevadas de hasta 20.000 kPa. Particularmente a altas temperaturas de reacción, puede ser de ayuda trabajar también a elevadas presiones en un autoclave. También se puede llevar a cabo una elevación de presión adicional mediante un gas inerte adicional como nitrógeno o argón.

En una configuración preferida del procedimiento según la invención, se realiza la hidrogenación a presión normal a temperatura ambiente.

El agente de reducción usado se usa en general en un exceso molar de 1,1 a 5 veces, con especial preferencia un exceso molar de 1,3 a 4 veces, particularmente un exceso molar de 1,5 a 3 veces, referido respectivamente al derivado de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula general (IV) usado.

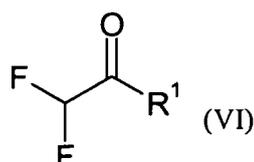
La duración de la reacción de hidrogenación asciende en general a 30 minutos a 24 horas, no afectando desventajosamente tiempos de reacción más largos.

Si se usan catalizadores, su cantidad puede variar de 0,01 a 10 % en peso, referida a la amida del ácido 2,2-difluoroacético sustituida de fórmula general (IV) usada.

El procesamiento y purificación se pueden realizar sobre la amina libre, los complejos de aminoborano o sales de la amina. La amina libre se aísla preferiblemente mediante extracciones y posterior destilación. En caso de sales de amina, por ejemplo de sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, se realiza una purificación preferiblemente mediante cristalización. Son sales preferidas, por ejemplo, clorhidratos o acetatos. Las sales hidrosolubles se pueden purificar mediante extracción de disoluciones acuosas. La amina se puede liberar finalmente de sus sales mediante reacción con bases orgánicas o inorgánicas. Son bases preferidas NaHCO₃, Na₂CO₃ o NaOH.

La presente invención se refiere además al uso de compuestos de fórmula general (IV) para la preparación de compuestos de fórmula general (III) como se da a conocer en el procedimiento anteriormente descrito.

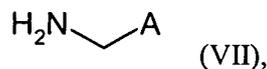
Los compuestos de fórmula (IV) necesarios para la reacción según la invención se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos de fórmula general (VI)



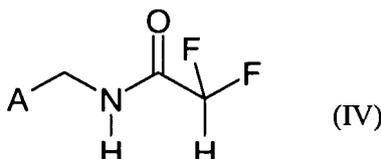
en la que

R¹ representa halógeno, O-alquilo, O-alquilarilo o arilo

con aminas de fórmula general (VII)



en la que A representa los significados anteriormente citados, hasta un compuesto de fórmula general (IV).



- 5 Los compuestos de fórmula general (VI) necesarios para esta reacción son comercialmente obtenibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía (Journal of Fluorine Chemistry, 31(4), 363-79, 1986; EP 0.694.523 A; Jpn. Kokai Tokyo Koho, 11343267).

En el compuesto de fórmula general (VI), R¹ representa en general halógeno, O-alquilo u O-arilalquilo. Preferiblemente, R¹ representa Cl, F, O-alquilo C₁-C₆, con especial preferencia OEt, OMe o Cl.

- 10 Las aminas de fórmula general (VII) necesarias para la reacción hasta compuestos de fórmula general (IV) son comercialmente obtenibles o se pueden preparar según procedimientos conocidos en la bibliografía (véase, por ejemplo, S. Patai "The Chemistry of Amino Group", Interscience Publishers, Nueva York, 1968).

15 La reacción para la preparación de compuestos de fórmula general (IV) se lleva a cabo en general de tal manera que se dispone el derivado de ácido difluoroacético de fórmula general (VI) y se hace reaccionar entonces con la correspondiente amina de fórmula general (VII). La reacción se puede llevar a cabo a este respecto a una temperatura de 0 a 150 °C en general, particularmente de 20 a 130 °C, en especial a 20 a 110 °C. En una forma de realización especialmente preferida, se lleva a cabo esta reacción que conduce a los compuestos de fórmula general (IV) sin la adición de un disolvente, es decir, se dispone el derivado de ácido difluoroacético de fórmula general (VI) y se usa a la vez como disolvente.

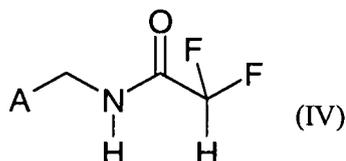
- 20 El compuesto HR¹ generado en esta reacción, por ejemplo EtOH cuando se usa un éster etílico como compuesto de fórmula general (VI), se puede separar fácilmente del producto bruto, por ejemplo, mediante destilación.

25 La reacción para la preparación de amidas de fórmula general (IV) se puede llevar a cabo además en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se usan también en esta etapa de procedimiento preferiblemente en tal cantidad que la mezcla de reacción permanezca bien agitable durante todo el procedimiento de reducción. Se tienen en cuenta como disolventes para la práctica del procedimiento según la invención para la preparación de derivados de 2,2-difluoroamida de fórmula general (IV) todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción.

30 Han de citarse como ejemplos: halohidrocarburos, particularmente clorohidrocarburos como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloruro de metileno, diclorobutano, cloroformo, tetracloruro de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorobenceno, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, bromobenceno, diclorobenceno, clorotolueno, triclorobenceno; alcoholes como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres como etilpropiléter, metil-*terc*-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, metil-*terc*-butiléter, tetrahydrofurano, dioxano, diclorodietiléter y poliéter de óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; hidrocarburos nitrogenados como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos como acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo, así como compuestos como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas como dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y pentametilensulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos como pentano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos técnicos que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo, el denominado aguarrás mineral con componentes con puntos de ebullición en el intervalo de por ejemplo 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de petróleo dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; ésteres como acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, así como carbonato de dimetilo, dibutilo y etileno; amidas como triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, N-metilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutilformamida, N-metilpirrolidona, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formilpiperidina, N,N'-1,4-diformilpiperazina; cetonas como acetona, acetofenona, metiletilcetona, metilbutilcetona. Se prefiere particularmente de los disolventes

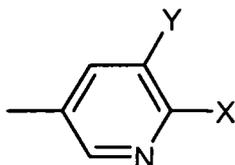
citados el tolueno.

Son además objeto adicional de la presente invención los compuestos de fórmula general (IV) que se usan como productos intermedios en la preparación de los compuestos de destino de fórmula general (III):



5 En estos intermedios, el sustituyente A presenta en general el siguiente significado:

- representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o pirazin-3-ilo o 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o
- 10 • pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil (C₁-C₃)-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil (C₁-C₃)-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o



15 en la que

X representa halógeno, alquilo o haloalquilo y

Y representa halógeno, alquilo, haloalquilo, haloalcoxilo, azido o ciano.

Se ilustran a continuación los sustituyentes o intervalos preferidos, especialmente preferidos y muy especialmente preferidos del resto A indicado en las fórmulas generales (III) y (IV) mencionadas anteriormente.

20 A se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropiridimin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.

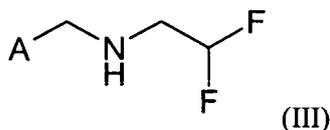
30 A se selecciona con especial preferencia del grupo compuesto por 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

A se selecciona con muy especial preferencia del grupo compuesto por 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

35 Los compuestos de fórmula general (IV) se pueden usar como reactante para la preparación de derivados de 2,2-difluoroamida de fórmula general (IV).

A partir de los compuestos de fórmula general (III) que se obtienen según el procedimiento según la invención, se pueden preparar compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces que comprenden componentes de 2,2-difluoroetilamina y se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patente internacional WO 2007/115644 y WO 40 2007/115646.

Con este fin, se alquenan los compuestos de fórmula general (III)

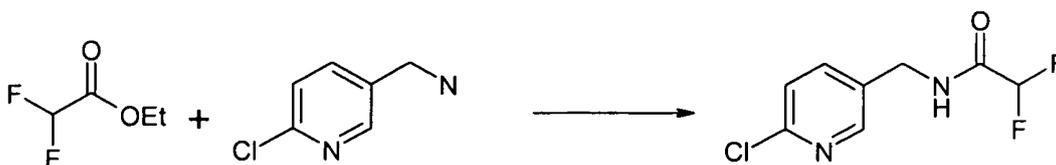


en el nitrógeno de amina secundaria, por ejemplo mediante reacción con ácido tetrónico o derivados del mismo. Se describe detalladamente una reacción correspondiente en el esquema I del documento WO 2007/115644 y conduce inmediatamente a los compuestos de enaminocarbonilo insecticidas eficaces.

- 5 La presente invención se ilustrará detalladamente mediante los siguientes ejemplos, no interpretándose los ejemplos de modo limitante de la invención.

Ejemplos de preparación:

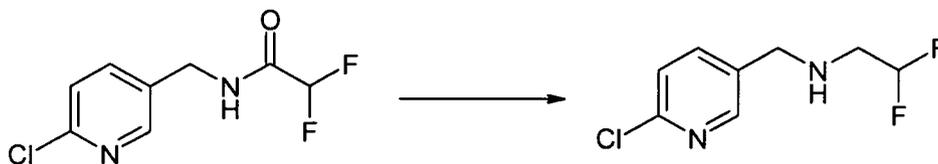
Ejemplo 1



- 10 Se disponen 124 g (1 mol) de éster etílico del ácido 1,1-difluoroacético y se mezclan con 142,6 g de 2-cloro-5-aminometilpiridina. Se calienta a 100 °C la mezcla de reacción y se calienta a reflujo durante 1 hora. Después de retirar el enfriamiento, se destila el etanol generado. Hacia el final de la reacción, se calienta para la eliminación completa del etanol hasta una temperatura de producto inferior de 115 °C o se aplica un débil vacío. Permanecen en el matraz de reacción 221 g de amida al 99 % (99 % d.t.), que solidifica a aproximadamente 90 °C.

- 15 RMN (d-DMSO): NH (s a, 9,4 ppm); 1H (s, 8,35 ppm); 1H (d, 7,75 ppm); 1H (d, 7,5 ppm); 1H (t, 6,1-6,4 ppm); 2H (s, 4,4 ppm).

Ejemplo 2



- 20 Se disponen 22,6 g (0,1 mol) de (2-cloro-5-aminometilpiridin)amida del ácido 1,1-difluoroacético en 200 ml de THF tras la adición de 1 g de $\text{RhCl}_3 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$. Se añaden entonces 21 g de fenilsilano y se agita posteriormente hasta reacción completa. Se mezcla después con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con dietiléter. Se ajusta a alcalinidad la fase acuosa con lejía de sosa al 15 % y se extrae con dietiléter. Después de secar sobre Na_2SO_4 , se destila el disolvente a presión reducida. Permanecen 20 g de amina al 98 % (95 % d.t.).

- 25 RMN (d-DMSO): 1H (s, 8,35 ppm); 1H (d, 7,8 ppm); 1H (d, 7,46 ppm); 1H (td, 6,02 ppm); 2H (s, 3,8 ppm); 2H (td, 2,9 ppm).

Ejemplo 3



- 30 Se disponen 20 g (0,091 mol) de (2-cloro-5-aminometilpiridin)amida del ácido 1,1-difluoroacético en 200 ml de THF. Después de la adición de 6,86 g de NaBH_4 , se enfría a 0 a 5 °C y se añaden gota a gota 34,3 g de $\text{BF}_3 \cdot \text{eterato}$. Se agita posteriormente durante una noche a 0 a 5 °C. Para el procesamiento, se añaden gota a gota etanol y

posteriormente ácido clorhídrico diluido y se agita posteriormente varias horas. Después de destilar la mayoría de THF a presión reducida, se extrae la fase acuosa con éter. Se ajusta la fase acuosa a pH 12 con lejía de sosa al 15 % y se extrae 2 veces con dietiléter. Después de secar sobre Na₂SO₄, se destila el disolvente a presión reducida. Permanecen 17,75 g de amina al 95 % (90 % d.t).

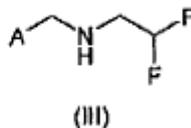
5 Datos de RMN: véase el ejemplo 2.

Ejemplo 4

10 Se disponen 20 g (0,091 mol) de (2-cloro-5-aminometilpiridin)amida del ácido 1,1-difluoroacético en 200 ml de THF. Después de la adición de 6,86 g de NaBH₄, se enfría a 0 a 5 °C y se añaden gota a gota 34,3 g de BF₃ • eterato. Se agita posteriormente durante una noche a 0 a 5 °C. Para el procesamiento, se añade gota a gota etanol y posteriormente lejía de sosa diluida y se agita posteriormente varias horas a 40 °C. El pH de la disolución asciende a 12. Después de destilar la mayoría de THF a presión reducida, se extrae la fase acuosa 2 veces con dietiléter. Después de secar sobre Na₂SO₄, se destila el disolvente a presión reducida. Permanecen 17 g de amina al 95 % (86 % d.t).

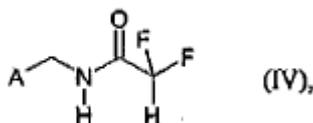
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (III):

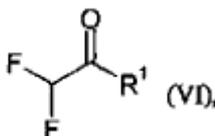


comprendiendo los siguientes pasos (i) y (ii);

5 paso (i): preparación de un derivado de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula (IV)



mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



en la que R¹ representa halógeno, O-alquilo C₁-C₁₂ u O-arilalquilo C₁-C₁₂, con una amina de fórmula (VII)



10

y

15

paso (ii): reducción de los derivados de amida del ácido 2,2-difluoroacético de fórmula (IV), usando un medio de reducción, que se elige del grupo constituido por hidruros complejos, borhidruros producidos *in situ*, e hidruros de compuestos que contienen silicio de fórmula H-Si-R³, en la que R representa H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido dado el caso, arilo sustituido dado el caso sustituido o cloro, o por medio de hidrogenación catalítica.

en la que en las fórmulas (III), (IV) y (VII) el resto A

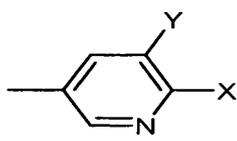
20

representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o representa piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloropirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o

25

representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil (C₁-C₃)-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil (C₁-C₃)-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o

un resto de la siguiente fórmula

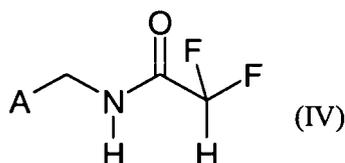


en la que

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

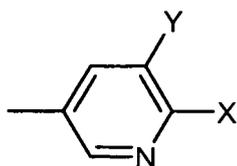
Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxilo C₁-C₁₂, azido o ciano.

- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el paso (ii) los hidruros complejos se seleccionan entre hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), LiAlH(O-*terc*-butilo)₃, LiAlH(O-metilo) y NaAlEt₂H₂.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que en el paso (ii) los borhidruros producidos *in situ* mediante la adicción de sales de hidruro de boro que se seleccionan entre LiBH₄, NaBH₄ o KBH₄, se producen con ácidos de Lewis o de Brønsted o halógenos, o mediante la adicción de halogenuros de boro, que se seleccionan entre BF₃, BCl₃ y BBr₃ y se producen hidruros complejos que se seleccionan entre NaH y LiAlH₄.
- 10 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que en el paso (ii) se seleccionan ácidos de Lewis entre halogenuros de boro, aluminio o hierro y se seleccionan ácidos de Brønsted entre H₂SO₄, HCl o ácido fosfórico.
5. Procedimiento según la reivindicación 3 o 4, en el que en el paso (ii) el medio de reducción es un borhidruro producido *in situ* y que comprende otro paso (iii), a saber
- 15 paso (iii): traslado de los complejos boranos de amida formados al principio por la adicción de un ácido o la adicción de una base en las aminas libres, en el que se selecciona el ácido entre ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico acuosos, y en el que se selecciona la base entre lejía de sosa, lejía de potasa y agua amoniacal, estando el ácido o la base en exceso.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que el paso (iii) se realiza a una temperatura entre 0 °C y 40 °C.
- 20 7. Procedimiento según la reivindicación 5 o 6, en el que en el paso (iii) durante la liberación de amina, en los casos de escisión ácida, el pH está en un intervalo de 5 a 2, y en los casos de escisión básica, en un intervalo de 8 a 12.
8. Compuestos de fórmula (IV)



en la que el resto A

- 25 representa pirid-2-ilo o pirid-4-ilo o representa pirid-3-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxilo, o representa piridazin-3-ilo que está sustituido dado el caso en la posición 6 con cloro o metilo, o representa pirazin-3-ilo o representa 2-cloropirazin-5-ilo o representa 1,3-tiazol-5-ilo, que está sustituido dado el caso en la posición 2 con cloro o metilo, o
- 30 representa pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo, que está sustituido dado el caso con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), alquil (C₁-C₃)-tio (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro) o alquil (C₁-C₃)-sulfonilo (que está sustituido dado el caso con flúor y/o cloro), o
- representa un resto de la siguiente fórmula



35 en la que

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

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