

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 498 293**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/08** (2006.01)

**C07C 209/62** (2006.01)

**C07C 211/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11778923 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2638001**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina partiendo de prop-2-en-1-amina**

30 Prioridad:

**12.11.2010 US 413059 P**  
**12.11.2010 EP 10191059**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.09.2014**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Str. 10**  
**40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;**  
**FUNKE, CHRISTIAN;**  
**HEINRICH, JENS-DIETMAR y**  
**MÜLLER, THOMAS NORBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 498 293 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 2,2-difluoroetilamina partiendo de prop-2-en-1-amina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina por medio de reacción de prop-2-en-1-amina con 2,2-difluoro-1-haloetano.

5 La 2,2-difluoroetilamina es un compuesto intermedio importante en la preparación de sustancias activas. Se conocen distintos procedimientos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina.

Donetti y col. (J. Med. Chem. 1989, 32, 957-961) describen la síntesis de hidrocloreto de 2,2-difluoroetilamina partiendo de 2,2-difluoroacetamida. A este respecto, se prepara la amina deseada con una solución de diborano en tetrahidrofurano (THF). El rendimiento es de un 48%.

10 Kluger y col. (JACS 1982, 104, 10, 2891-2897) describen la síntesis de 2,2-difluoroetilamina partiendo de amida con borohidruro de sodio y eterato de trifluoruro de boro. El rendimiento es de un 60%. Vyazkov, V. A. y col. (Vyazkov, V. A.; Gontar, A. F.; Grinevskaya, V. K.; Igoumnova, E. V.; Igoumnov, S. M. A.) N. Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscú, Russia Fluorine Notes (2009), 65) describen igualmente la reducción con borohidruro de sodio con un rendimiento de un 50-65%.

15 También Kollonitsch (documento US 4.030.994) describe una síntesis de 2,2-difluoroetilamina, concretamente la reacción de etilamina con fluoroxitri fluorometano en ácido fluorhídrico bajo radiación UV.

En su artículo que lleva por título "Über einige fluorhaltige Alkylamine" (Chem. Zentralblatt, volumen 75, 1904, páginas 994-945), Swarts describe la preparación de 2,2-difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina, con la posterior separación de los dos productos por medio de destilación fraccionada o en forma hidrocloreto o sales de oxalato, tras la conversión previa de los productos obtenidos. Swarts usa 1-bromo-2,2-difluoroetano como compuesto de partida y calienta el mismo durante un período de tiempo relativamente largo, concretamente 3 días, en el tubo de reacción con 2 moles de amoníaco alcohólico a temperaturas relativamente elevadas, concretamente 125-145 °C. El compuesto de partida se convierte completamente en los compuestos difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina.

20 La preparación de 2,2-difluoroetilamina también se describe por parte de Dickey y col. (Industrial and Engineering Chemistry, 1956, N° 2, 209-213). Allí se hace reaccionar 2,2-difluoro-1-cloroetano con hidróxido de amonio al 28%, es decir una solución acuosa de amoníaco al 28%, en un autoclave (autoclave oscilante). Se calienta la mezcla de reacción a temperaturas de 135° a 140 °C durante 31 horas. Una vez que ha concluido la reacción, se filtra la mezcla de reacción y se destila la amina a partir de la mezcla de reacción. No obstante, debido a que todavía queda una cantidad de amoníaco y algo de agua en el destilado, se seca la amina sobre hidróxido de sodio y se destila de nuevo. Se obtuvo la amina de este modo con un rendimiento de un 65%.

Este procedimiento es desventajoso en la medida que requiere - igual que el procedimiento de acuerdo con Swarts - un tiempo de reacción muy largo de 31 horas y el rendimiento de un 65% es más bien bajo. Al mismo tiempo, la mezcla de reacción es altamente corrosiva, ya que el amoníaco acuoso, en combinación con los iones de cloruro y fluoruro presentes en la mezcla de reacción, ataca los materiales metálicos a las temperaturas elevadas usadas en el procedimiento.

25 Todos estos procedimientos conocidos son desventajosos, en particular porque no se pueden llevar a cabo a una escala comercial (industrial) económicamente útil. El rendimiento bajo y el uso de sustancias químicas caras y peligrosas, tales como, por ejemplo borohidruro de sodio/BF<sub>3</sub> o diborano, evitan que los procedimientos de acuerdo con Donetti y col. y Kluger y col. resulten apropiados para la preparación de 2,2-difluoroetilamina a escala comercial. El procedimiento de acuerdo con Kollonitsch y col. usa sustancias químicas peligrosas y no se obtiene 2,2-difluoroetilamina pura. El procedimiento de acuerdo con Dickey y col. y el procedimiento de acuerdo con Swarts son, de igual forma, inapropiados o no son rentables para su uso a escala comercial, ya que requieren tiempos de reacción muy largos y al mismo tiempo no son selectivos, de manera que los rendimientos de los procedimientos no son satisfactorios.

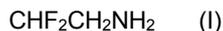
40 Además, el uso de amoníaco a temperaturas elevadas es problemático, ya que se necesitan equipos especiales resistentes a la presión, lo que resulta exigente y caro desde el punto de vista de seguridad.

Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, ahora surge la cuestión de cómo se puede preparar 2,2-difluoroetilamina de manera simple y no costosa. Por procedimientos no costosos se entiende aquellos procedimientos que se pueden llevar a cabo sin un gran gasto económico, debido a que los materiales de partida, por ejemplo, no son peligrosos, no surgen otros problemas técnicos, por ejemplo debido a que la mezcla de reacción actúe de forma corrosiva, y/o se obtiene la 2,2-difluoroetilamina deseada con un rendimiento y pureza suficientemente elevados debido, por ejemplo, a que la reacción tiene lugar en gran medida de forma selectiva.

55 Ahora se ha descubierto un procedimiento particularmente ventajoso para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, con el cual se evitan las desventajas anteriormente mencionadas y que se puede implementar de manera simple a

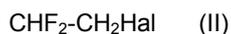
escala comercial. En el procedimiento de acuerdo con la invención, en una primera etapa, se convierte de forma selectiva un compuesto de 2,2-difluoro-1-haloetano en la *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina deseada, en condiciones de reacción comparativamente moderadas y en un tiempo de reacción comparativamente corto. En una segunda etapa se retira de nuevo el grupo alilo usando un catalizador y, como consecuencia de ello, se obtiene la 2,2-difluoroetilamina deseada.

5 Por consiguiente, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I)



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

10 etapa (i) - alquilación: reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II)

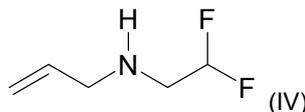


en la que Hal representa cloro, bromo o yodo, Hal representa preferentemente cloro o bromo, muy preferentemente cloro,

con prop-2-en-1-amina de fórmula (III)



para dar *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV)

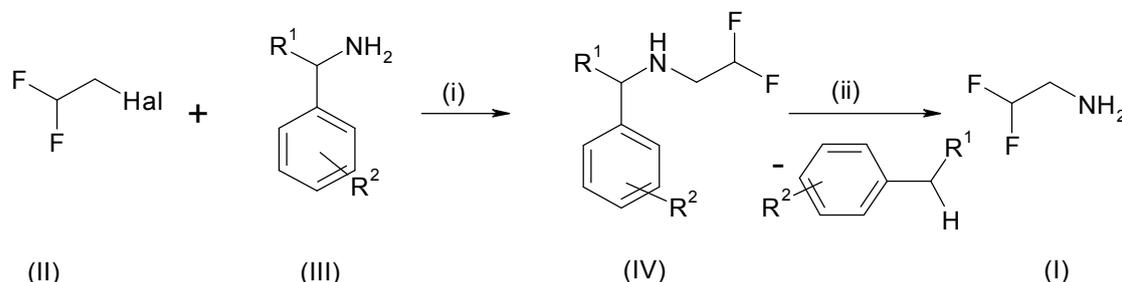


20 preferentemente en presencia de un aceptor de ácido

y

etapa (ii): retirada del grupo alilo (desalilación) de la *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) obtenida en la etapa (i), con lo cual se obtiene la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) o una de sus sales, preferentemente en presencia de un catalizador y eventualmente en presencia de un nucleófilo.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar por medio del siguiente esquema:



30 La 2,2-difluoroetilamina deseada se obtiene con el procedimiento de acuerdo con la invención con buenos rendimientos, tiempos de reacción cortos y elevada pureza, motivo por el cual generalmente no resulta necesario procesar de forma importante el producto de reacción directo.

Es igualmente objeto de la invención el procedimiento de la etapa (i) para la preparación de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina, que comprende la reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano con prop-2-en-1-amina en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un catalizador, que incluye las etapas de procedimiento, las condiciones de reacción y los reactantes descritos para la etapa (i).

35 Es además objeto de la invención el uso de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina en la preparación de 2,2-

difluoroetilamina que incluye las etapas de procedimiento, las condiciones de reacción y los reactivos descritos para la etapa (ii).

Aunque se sabe, por M. Hudlicky en "Chemistry of Organofluorine Compounds", 2ª edición, 1976, pp. 489-490 y Houben Weyl, E 10b/2, pp. 92-98, que el 2,2-difluoro-1-haloetano reacciona en condiciones básicas con eliminación de HHal (HCl, HBr o HI) para dar fluoruro de vinilideno y, por consiguiente, ya no se encuentra disponible para la reacción en la etapa (i), y aunque se sabe, por J. Org. Chem. 2007, 72 (22), p. 8569, que las 2,2-difluoroetilaminas son muy reactivas y es altamente probable que la *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) obtenida continúe reaccionando en las condiciones de reacción de la etapa (i), los inventores han descubierto, sorprendentemente, que la *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) se obtiene por medio de la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención con un buen rendimiento y pureza, de manera que se puede prescindir de una purificación importante. Finalmente, por consiguiente, también se obtiene el compuesto objetivo 2,2-difluoroetilamina con un rendimiento muy bueno referido a los reactantes usados en la etapa (i).

Con respecto a la alquilación de la etapa (i), los inventores han encontrado que, al contrario de la expectativa de que tengan lugar cada vez más alquilaciones dobles o múltiples, si la suma de las cantidades molares de prop-2-en-1-amina a reaccionar de fórmula (III) (alilamina) y aceptor de ácido es menor que la cantidad molar de 2,2-difluorohaloetano de fórmula (II) usado, se consiguen rendimientos muy elevados. Si se usa alilamina por un lado como reactante y por otro, como aceptor de ácido, también se aplica en el presente documento que la suma de la cantidad molar de alilamina que se hace reaccionar y la cantidad molar de alilamina que actúa como aceptor de ácido es menor que la cantidad molar de 2,2-difluorohaloetano de fórmula (II) usado.

En el procedimiento de acuerdo con la invención, preferentemente se hace uso de compuestos de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II) en los que Hal representa cloro o bromo. De forma particularmente preferida, se hace uso del compuesto 2,2-difluoro-1-cloroetano ( $\text{CHF}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$ ).

La prop-2-en-1-amina de fórmula (III) (alilamina) es conocida y se encuentra disponible comercialmente.

A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", solo o en combinación con otros términos, tales como por ejemplo, alcoxi representa cadenas saturadas de hidrocarburos lineales o ramificadas con hasta 12 átomos de carbono, es decir, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, es decir, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de forma particularmente preferida con hasta 4 átomos de carbono, es decir, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Ejemplos de dichos alquilos son metilo, etilo, *n*-propilo o isopropilo, *n*-, *i*-, *s*- o *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo y *n*-dodecilo. Los alquilos pueden estar sustituidos con un sustituyente apropiado, por ejemplo, con halógeno.

A menos que se indique lo contrario, "halógeno" o "Hal" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

La reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II) con prop-2-en-1-amina de la etapa (i) se puede llevar a cabo en substancia, es decir, sin adición de un disolvente, o en presencia de un disolvente.

En el caso de añadir un disolvente a la mezcla de reacción en la etapa (i), preferentemente se usa en tal cantidad que la mezcla de reacción siga siendo agitable de forma satisfactoria durante todo el procedimiento. Ventajosamente, referido al volumen del 2,2-difluoro-1-haloetano usado, se usa una cantidad de disolvente de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad de disolvente de 2 a 40 veces, de forma particularmente preferida una cantidad de disolvente de 2 a 20 veces. También se entiende que disolvente significa, de acuerdo con la invención, mezclas de disolventes puros. Los disolventes apropiados son todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción. Disolventes apropiados de acuerdo con la invención son en particular agua, éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metil-*tert*-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butilo, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de bencilo y metilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de dibutilo, sulfóxido de diisoamilo; sulfonas, tales como dimetil, dietil, dipropil, dibutil, difenil, dihexil, metil etil, etil propil, etil isobutil y pentametilen sulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, tal como los denominados disolventes derivados de petróleo con componentes con puntos de ebullición dentro del intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de punto de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, benceno, tolueno, xileno); compuestos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno); amidas (por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosfórico, formamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformamida, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dipropilformamida, *N,N*-dibutilformamida, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidiona, *N*-formilpiperidina, *N,N*-1,4-diformilpiperazina); nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, *n*-o *iso*-butironitrilo o benzonitrilo); cetonas (por ejemplo acetona) o sus mezclas.

Disolventes preferidos de la etapa (i) son hidrocarburos aromáticos y/o alifáticos, en particular tolueno, *N,N*-dimetilacetamida, sulfóxido de tetrametileno y *N*-metilpirrolidona.

Es preferible, de acuerdo con la invención, llevar a cabo la etapa (i) en substancia, es decir, sin disolvente. De este modo, el procedimiento se puede llevar a cabo incluso de manera menos costosa, debido a que no es necesario adquirir los disolventes ni tampoco es necesario eliminarlos tras la reacción.

- 5 Ventajosamente, la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de uno o más aceptores de ácido que son capaces de unirse al compuesto de ácido halohídrico (es decir, HCl, HBr o HI) liberado en la reacción. Aceptores de ácido son aquellos compuestos que son capaces de inactivar (neutralizar) un ácido.

10 Aceptores de ácido apropiados son todas las bases orgánicas e inorgánicas que son capaces de unirse a los compuestos de ácido halohídricos liberados. Ejemplos de bases son bases de nitrógeno terciarias, tales como, por ejemplo, aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinolinas sustituidas o no sustituidas, trietilamina, trimetilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*n*-hexilamina, triciclohexilamina, *N*-metilciclohexilamina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, *N,N*-dimetilalanilina, *N*-metilmorfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, *N,N,N,N*-tetrametiletilendiamina, *N,N*-dimetil-1,4-diazaciclohexano, *N,N*-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN), diazabicycloundecano (DBU),  
15 butilimidazol y metilimidazol.

Ejemplos de bases inorgánicas son hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, hidrógenocarbonatos o carbonatos y otras bases acuosas inorgánicas; se otorga preferencia a, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y acetato de sodio.

- 20 La relación molar de aceptor de ácido, en particular de las bases anteriormente mencionadas, con respecto a la prop-2-en-1-amina usada se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3. El uso de cantidades más grandes de base resulta técnicamente posible pero, sin embargo, provoca una disminución del rendimiento.

- 25 Normalmente, la relación molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto a prop-2-en-1-amina usada se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2, de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1.

- 30 En una realización preferida, la prop-2-en-1-amina actúa como aceptor de ácido, de manera que no se tiene que añadir un aceptor de ácido adicional. En este caso, normalmente la relación molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto a prop-2-en-1-amina usada se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:2,5, de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:2.

La prop-2-en-1-amina y la base también se pueden añadir al 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II).

- 35 Aunque la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente sin adición de un catalizador, también se pueden utilizar, en la etapa (i), catalizadores que aceleren la reacción de la prop-2-en-1-amina con 2,2-difluorohaloetano. Se rebaja la temperatura de reacción por medio del uso de un catalizador, con lo cual también se reduce la presión intrínseca de la mezcla de reacción. Si la presión intrínseca no es demasiado elevada, la operación se puede llevar a cabo en condiciones técnicamente más simples.

- 40 De acuerdo con la invención, en particular, resultan apropiados los bromuros y yoduros de metal alcalino (por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio); bromuro de amonio y yoduro de amonio; yoduros y bromuros de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduro de tetraetilamonio); determinados haluros de fosfonio, tales como haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexadeciltri-butyl-fosfonio, bromuro de esteariltributilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio y  
45 bromuro de tetrafenilfosfonio), bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, bromuro y cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio; y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo. Además, también se conciben mezclas de catalizadores apropiados.

- 50 De los catalizadores anteriormente mencionados que se pueden utilizar en la etapa (i), yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio y bromuro de tetrafenilfosfonio son particularmente apropiados para acelerar la reacción de la etapa (i). Se deben destacar particularmente yoduro de sodio y de potasio.

El catalizador también se puede producir *in situ*. Por ejemplo se puede producir por medio de una reacción de HBr o HJ con amoníaco o mediante la adición de yoduros o bromuros de alquilo altamente reactivos (por ejemplo, bromuro o yoduro de metilo o etilo).

- 55 Si se encuentra presente un catalizador en la etapa (i), se usa, referido al 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula (II) usado, en una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente un 25% en peso. En principio, son

5 posibles concentraciones más elevadas. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente 0,2 a aproximadamente un 25% en peso, de forma particularmente preferida de aproximadamente 0,4 a aproximadamente un 20% en peso, de forma muy particularmente preferida de aproximadamente 0,5 a aproximadamente un 15% en peso. No obstante, preferentemente el catalizador también se puede usar en una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente un 3% en peso, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente un 10% en peso o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente un 10% en peso.

10 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en principio a presión intrínseca en un recipiente de ensayo cerrado estable a la presión (autoclave). La presión durante la reacción (es decir, la presión intrínseca) depende de la temperatura de reacción usada, el 2,2-difluoro-1-haloetano usado, el catalizador usado y la cantidad de prop-2-en-1-amina. De igual forma, la presión también depende del disolvente usado, si el disolvente se encuentra presente en la etapa (i). Si se desea un aumento de presión, se puede conseguir un aumento adicional de presión por medio de la adición de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

15 La temperatura de reacción de la etapa (i) puede variar dependiendo de los materiales de partida usados. Si no se añade catalizador en la etapa (i), la etapa (i) se lleva a cabo a temperaturas internas (es decir, la temperatura presente en el recipiente de reacción) dentro del intervalo de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 200 °C. Es preferible, a la hora de llevar a cabo la etapa de reacción (i), que la temperatura interna se encuentre dentro del intervalo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 150 °C, en particular preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 140 °C. Se ha establecido que, si se lleva a cabo la operación en el intervalo de temperatura preferido, tienen lugar pocas reacciones secundarias, en particular alquilaciones múltiples.

20 Si se usa un catalizador en la etapa (i), se reduce de manera correspondiente la temperatura de reacción de la mezcla de reacción. La persona experta en la materia sabe en qué medida se rebaja la temperatura de reacción tras la adición de un catalizador concreto y, a partir de experimentos rutinarios o a partir de su conocimiento y a partir de los intervalos de temperatura interna anteriormente mencionados, puede encontrar el intervalo óptimo de temperatura interna de reacción para la mezcla de reacción específica.

25 El tiempo de reacción de la reacción en la etapa (i) se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. Es posible un tiempo de reacción más largo pero no resulta útil desde el punto de vista de rentabilidad.

30 Se procesa la mezcla de reacción de la etapa (i) bien por medio de filtración y posterior destilación fraccionada o bien por medio de dilución (adición de agua en la cual están disueltas sales eventualmente) de la mezcla de reacción, posterior separación de fases y posterior destilación fraccionada. La base o la prop-2-en-1-amina se pueden re-liberar por medio de una base adicional, por ejemplo una solución de hidróxido de sodio y, por consiguiente, se pueden retro-alimentar de nuevo al procedimiento.

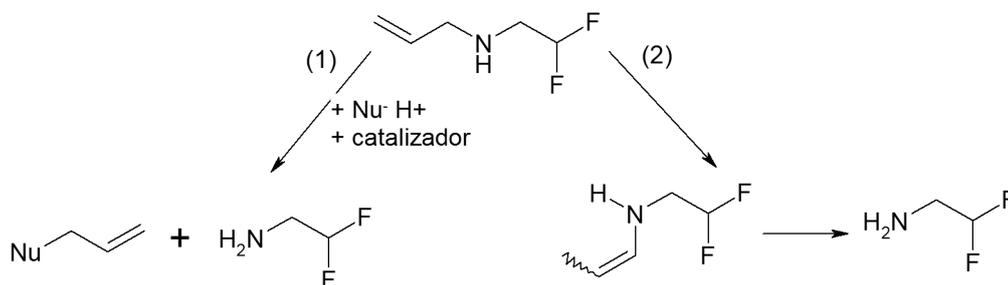
35 La *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) preparada en la etapa (i) se somete posteriormente a la desalilación de la etapa (ii), es decir, se retira el grupo alilo de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) (se escinde).

Es preferible que la desalilación tenga lugar en presencia de un catalizador.

40 Los procedimientos para la escisión de un enlace C-N alílico son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en el artículo de recapitulación de Escoubet, Stephanie; Gastaldi, Stephane; Bertrand, Michele en *European Journal of Organic Chemistry* (2005), (18), páginas 3855-3873. Con respecto a la ejecución de la etapa (ii), en el presente documento se hace referencia exhaustiva a estos procedimientos. De igual forma, la "reacción de Tsuji-Trost" es una desalilación. Es la alilación catalizada por paladio de nucleófilos, tales como compuestos de C-ácido, enolatos, aminas y fenoles, con compuestos alílicos, tales como acetatos de alilo o bromuros de alilo.

45 La desalilación se puede llevar a cabo por medio de isomerización del doble enlace del grupo alilo para dar lugar a una enamina, que posteriormente se puede escindir por medio de hidrólisis (ruta de reacción (2) del Esquema 7), o se puede transferir el grupo alilo a un nucleófilo aniónico (Nu<sup>-</sup>) y se puede liberar la 2,2-difluoroetilamina (rutas de reacción (1) del Esquema 7).

## Esquema 7:



Si la desalilación se realiza como viene representado en el Esquema 7 de acuerdo con la ruta de reacción (2), entonces tiene que estar presente un ácido para la escisión de la enamina en la etapa (ii). Ejemplos de dichos ácidos son ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido fórmico y ácido acético. Se tienen que escoger las condiciones de reacción para la escisión del grupo alilo de forma que la 2,2-difluoroetilamina formada sea estable; en particular, no se usan bases fuertes para la transposición ya que tienen lugar pérdidas de producto. Las bases fuertes son aquellas en las cuales el equilibrio de reacción se encuentra completamente en el lado de los iones OH<sup>-</sup>.

En una forma de realización preferida de la etapa (ii), la retirada del grupo alilo de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina se realiza en presencia de un catalizador apropiado. Catalizadores apropiados son catalizadores heterogéneos u homogéneos que contienen uno o más metales de los Grupos 8-10 de la Tabla Periódica. También se pueden usar los catalizadores correspondientes en forma soportada, por ejemplo sobre carbono (carbón o carbón activo), óxido de aluminio, sulfato de bario, carbonato de bario, dióxido de silicio, dióxido de zirconio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Metales apropiados son en particular metales nobles (por ejemplo, rutenio, paladio, platino y rodio). Cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II), bis(acetilacetato)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trietilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio y cloruro de rutenio (III) son catalizadores homogéneos apropiados. Se otorga preferencia a los catalizadores de paladio (0), en particular un 10% de paladio sobre carbón. De igual forma también son apropiados cloruro de paladio (II), acetato de paladio (II), bis(acetilacetato)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trietilfosfina)paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio. Los catalizadores se pueden usar tanto en forma humedecida con agua como en su forma seca.

Si la desalilación de la etapa (ii) se efectúa en presencia de un catalizador, entonces el catalizador se usa, referida al compuesto de fórmula (IV) usado, en una concentración de aproximadamente 0,001 a aproximadamente un 20% en moles. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente un 10% en moles, de forma particularmente preferida de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5,0% en moles.

Si la desalilación de la etapa (ii) se efectúa en presencia de un catalizador, entonces resulta ventajoso que se encuentre presente un compuesto que actúe como nucleófilo. Los compuestos típicos que actúan como nucleófilos, y por consiguiente son denominados nucleófilos, son nucleófilos aniónicos, tales como hidróxidos, alcoholatos, tiolatos, carbaniones, haluros, peróxidos, cianuros y azidas. Los nucleófilos aniónicos se pueden usar en forma protonada. Dichos nucleófilos protonados son, por ejemplo, tioles, ácidos sulfínicos, ácido 2-mercaptobenzóico, ácido malónico y sus derivados, y los compuestos de β-dicarbonilo, ácidos barbitúricos, tales como por ejemplo ácido *N,N'*-dimetilbarbitúrico, aminas, tales como etanolamina.

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

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

De los disolventes anteriormente mencionados se prefieren etanol y butanol.

Al final de la desalilación, se puede purificar la 2,2-difluoroetilamina obtenida por medio de destilación. Alternativamente, también se puede aislar la 2,2-difluoroetilamina y purificar en forma de sal, por ejemplo, hidrocioruro. La sal se produce por medio de adición de un ácido, antes, durante o después de la desalilación. Posteriormente, se puede reliberar la sal por medio de adición de una base.

No obstante, normalmente, la 2,2-difluoroetilamina tiene una pureza tal que se puede usar posteriormente tras la filtración del catalizador en el disolvente.

La presente invención se describe de manera más completa a partir de los siguientes ejemplos, sin que la invención se encuentre limitada a los mismos.

## 10 Ejemplos de Preparación

### 1 - Preparación de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (etapa (i)):



#### Ejemplo 1.1:

Se calientan 382 g (3,67 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 70 g (1,2 mol) de prop-2-en-1-amina en un autoclave a 120 °C durante 16 horas. Se trata la mezcla de reacción con 200 g de agua y posteriormente se separan las fases. Se destila la fase orgánica a 55 °C. Se obtienen 65 g de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (que corresponde con un rendimiento de 87,4%, basado en prop-2-en-1-amina que ha reaccionado). Se puede re-liberar la prop-2-en-1-amina que no ha reaccionado, que se produce en forma de hidrocioruro, por medio de la adición de una solución de hidróxido de sodio.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,76 – 6,0 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,96 (dt, 2H)

#### Ejemplo 1.2:

Se calientan 382 g (3,67 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 70 g (1,2 mol) de prop-2-en-1-amina en un autoclave a 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se filtra la mezcla bruta y se lava el residuo con 150 g de 2,2-difluoro-1-cloroetano. En primer lugar se destila la fase orgánica a presión normal y 55 °C. Se retiran las cantidades residuales de 2,2-difluoro-1-cloroetano a 500 hPa y se destila finamente el residuo al vacío. Se obtienen 56 g de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina (que corresponde con un rendimiento de un 76%). Se puede re-liberar la prop-2-en-1-amina que no ha reaccionado, que se produce en forma de hidrocioruro, por medio de la adición de una solución de hidróxido de sodio.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,76 – 6,0 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 2,96 (dt, 2H)

### 2. Preparación de 2,2-difluoroetilamina (Etapa (ii) - desalilación):



#### Ejemplo 2.1:

Se disuelven 50 g (0,404 mol) de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina en 253 g (4,1 mol) de 2-aminoetanol y se hacen reaccionar con 2,5 g (1,2 mmol) de 10% de paladio sobre carbón (humedecido con agua). Posteriormente, se calienta a 90 °C. A continuación, se destila el producto generado, 2,2-difluoroetilamina, al vacío a 100 hPa y 50 °C de temperatura interna. Se destila finamente de nuevo la el destilado. Se obtienen 23 g de 2,2-difluoroetilamina (que corresponde con un rendimiento de 68%).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2H), 1,26 (m a, NH<sub>2</sub>)

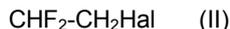
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I)



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

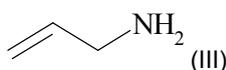
5 etapa (i): reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II)



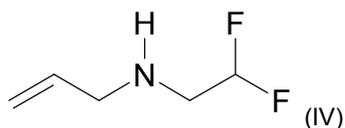
en la cual Hal representa cloro, bromo o yodo,

con prop-2-en-1-amina de fórmula (III)

10



para dar *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV)



preferentemente en presencia de un aceptor de ácido,

15

y

etapa (ii): retirada del grupo alilo de la *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina de fórmula (IV) obtenida en la etapa (i), con lo cual se obtiene la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I), o una de sus sales.

20

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (ii) se lleva a cabo en presencia de un catalizador que contiene uno o más metales de los Grupos 8-10 de la Tabla Periódica y eventualmente en presencia de un nucleófilo, escogiéndose el nucleófilo entre hidróxidos, alcoholatos, tiolatos, carbaniones, haluros, peróxidos, cianuros y azidas, tioles, ácidos sulfínicos, ácido 2-mercaptobenzoico, ácido malónico y sus derivados y compuestos β-dicarbonílicos, ácidos barbitúricos, ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico, aminas y etanolamina.

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

25

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

5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que una parte de la prop-2-en-1-amina usada actúa como aceptor de ácido, mientras que la otra parte de la prop-2-en-1-amina usada se hace reaccionar.

30

6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que en la etapa (i) como aceptor de ácido se usa una base orgánica o inorgánica.

7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la etapa (i) se lleva a cabo sin disolvente.

35

8. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de un catalizador escogido entre bromuros y yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquilfosfonio, haluros de tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilio y sus mezclas.

40

9. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en la fórmula (II) Hal representa cloro.

10. Un procedimiento para la preparación de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina, que comprende la reacción de

2,2-difluoro-1-cloroetano con prop-2-en-1-amina en presencia de un aceptor de ácido y eventualmente en presencia de un catalizador.

11. El uso de *N*-(2,2-difluoroetil)prop-2-en-1-amina para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que comprende la retirada del grupo alilo por medio de desalilación.