

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 515 465**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11724248 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2582673**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante alquilación con 2,2-difluoro-1-haloetanos**

30 Prioridad:

15.06.2010 US 354933 P
15.06.2010 EP 10166019

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.10.2014

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred Nobel Strasse 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

LUI, NORBERT;
HEINRICH, JENS-DIETMAR;
MORADI, WAHED AHMED y
FUNKE, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 515 465 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

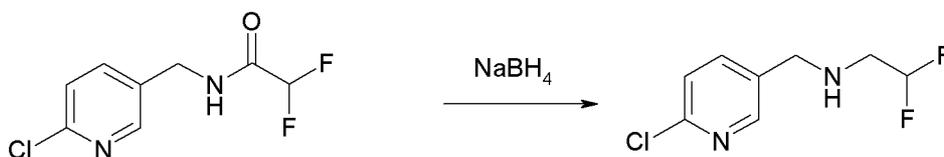
Procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina mediante alquilación con 2,2-difluoro-1-haloetanos

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar determinados derivados de 2,2-difluoroetilamina partiendo de 2,2-difluoroetil-1-haloetano.

- 5 Los derivados de 2,2-difluoroetilamina son intermedios útiles en la preparación de principios activos agroquímicos (véase el documento WO 2007/115644). Se conocen diversos procedimientos para la preparación de derivados de 2,2-difluoroetilamina.

El documento WO 2009/036900 describe, por ejemplo, un procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina por hidrogenación de amida de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroacetamida (Esquema 1).

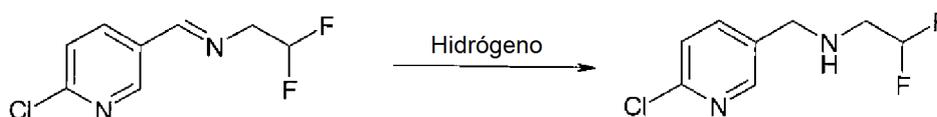
- 10 Esquema 1:



Una desventaja de este procedimiento es el uso de hidruros complejos, tales como borohidruro sódico, puesto que los hidruros son caros y el uso de los mismos requiere medidas de seguridad complejas.

- 15 El documento WO 2009/036901 describe la reducción de *N*-(6-cloropiridin-3-il)metileno-2,2-difluoroetanamina mediante hidrógeno (Esquema 2).

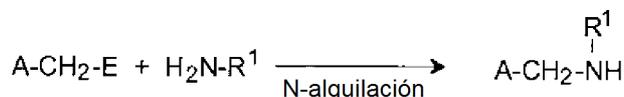
- Esquema 2:



Una desventaja de este procedimiento es el uso de hidrógeno puesto que, aquí también, el uso de hidrógeno requiere medidas de seguridad muy complejas.

- 20 La publicación WO 2007/115644, que se centra en la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enólido con actividad insecticida, describe la preparación de compuestos de la fórmula general A-CH₂-NH-R¹, en la que A representa heterociclos especiales y R¹ representa haloalquilo, mediante alquilación del nitrógeno (Esquema 3).

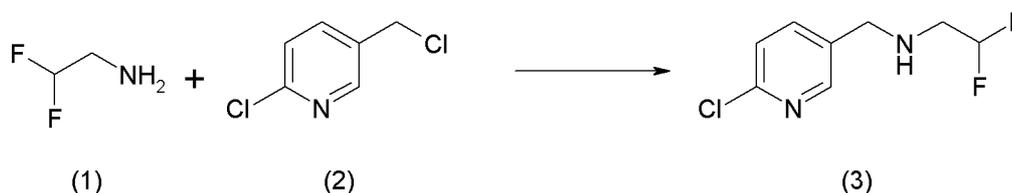
- Esquema 3:



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

- 25 Concretamente, el documento WO 2007/115644 describe la preparación de *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (3)), que se sintetiza partiendo de 2-cloro-5-clorometil-piridina (compuesto (2)) y 2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (1)) en presencia de trietilamina (véase Esquema 4). Los compuestos (1), (2) y trietilamina se usan en cantidades equimolares. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 53 %.

- Esquema 4:



- 30

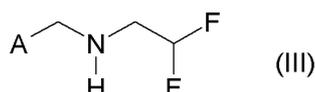
El documento WO 2007/115644 describe adicionalmente que los compuestos *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-fluoropropan-1-amina y *N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-cloro-2-fluoroetan-1-amina se prepararon de la misma manera.

El procedimiento descrito en el documento WO 2007/116544 para la preparación de compuestos de la fórmula $A-CH_2-NH-R^1$, en la que A representa heterociclos específicos y R^1 representa haloalquilo es desventajoso puesto que el nitrógeno puede polialquilarse durante la reacción. Esto conduce a una pérdida de rendimiento, que también se evidencia en el rendimiento del ejemplo mencionado en concreto. El rendimiento fue únicamente del 53 %. Estas polialquilaciones pueden reducirse únicamente mediante el uso de un gran exceso de amina. Aparte del hecho de que las aminas son normalmente muy costosas, el procedimiento también es poco rentable puesto que la amina que se ha añadido en exceso y no se convierte tiene que desecharse o recuperarse de una manera compleja.

Debido a la importancia de los derivados de 2,2-difluoroetilamina como unidades estructurales para la síntesis de principios activos agroquímicos es necesario, sin embargo, encontrar un procedimiento que pueda usarse a escala industrial y de forma económica. También es deseable obtener los derivados de 2,2-difluoroetilamina especiales con alto rendimiento y alta pureza, de manera que, preferiblemente, el compuesto diana no necesite someterse a ninguna purificación adicional, posiblemente compleja. Sin embargo, los procedimientos mencionados anteriormente son inadecuados para este propósito.

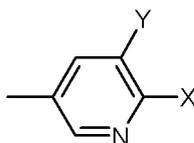
Ahora se ha descubierto un procedimiento para preparar determinados derivados de 2,2-difluoroetilamina que evita las desventajas de los procedimientos conocidos y, además, puede realizarse todavía de forma simple y económica, de manera que puede usarse a escala industrial.

Por tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina específicos de la fórmula general (III)



en la que

A representa un heterociclo eventualmente sustituido, que se selecciona entre un grupo constituido por pirid-2-ilo, pirid-4-ilo y pirid-3-ilo, que está eventualmente sustituido en posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, y piridazin-3-ilo, que está eventualmente sustituido en posición 6 con cloro o metilo y pirazin-3-ilo, 2-cloro-pirazin-5-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo, donde el 1,3-tiazol-5-ilo está eventualmente sustituido en posición 2 con cloro o metilo, y pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,5-tiadiazolilo, que están eventualmente sustituidos con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 eventualmente sustituido con flúor y/o cloro, alquiltio C_1-C_3 eventualmente sustituido con flúor y/o con cloro o alquilsulfonilo C_1-C_3 eventualmente sustituido con flúor y/o con cloro y pirid-3-ilo de la siguiente fórmula

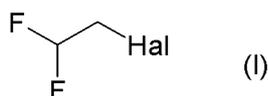


en la que

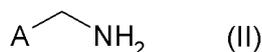
X representa halógeno, alquilo C_1-C_{12} o haloalquilo C_1-C_{12} e

Y representa halógeno, alquilo C_1-C_{12} , haloalquilo C_1-C_{12} , haloalcoxi C_1-C_{12} , azido o ciano,

en el que se hace reaccionar un compuesto 2,2-difluoroetil-1-haloetano de la fórmula general (I)



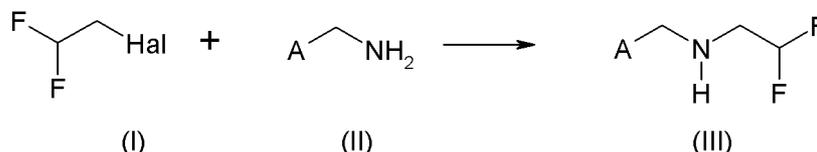
en la que Hal representa Cl, Br o yodo con una amina de la fórmula general (II)



en la que A tiene los significados indicados anteriormente, eventualmente en presencia de una base.

La reacción de acuerdo con la invención se muestra en el Esquema 5.

Esquema 5:



5 Los derivados de 2,2-difluoroetilamina deseados de la fórmula general (III) se obtienen con buenos rendimientos y con alta pureza mediante el procedimiento de acuerdo con la invención. Los compuestos deseados se obtienen a este respecto con una pureza que generalmente no necesita un tratamiento exhaustivo del producto de reacción.

Con el procedimiento de acuerdo con la invención es posible conseguir mejores rendimientos que con el procedimiento descrito en el documento WO 2007/115644.

10 En el contexto de la presente invención, un derivado se refiere a una sustancia que se obtiene a partir del denomido esqueleto básico (unidad estructural) orgánico de estructura similar, es decir, por un derivado de 2,2-difluoroetilamina se entiende específicamente un compuesto que comprende una unidad estructural de 2,2-difluoroetilamina.

Preferentemente se usa un compuesto 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula general (I) en la que Hal representa cloro y bromo. bación especial preferencia se usa el compuesto CHF₂-CH₂Cl (2,2-difluoro-1-cloroetano).

15 Además, preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención se usan compuestos de la fórmula (II) en la que el resto A se selecciona entre un grupo constituido por 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-metil-pirid-3-ilo, 6-trifluorometil-pirid-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-cloro-pirimidin-5-ilo, 2-trifluorometil-pirimidin-5-ilo, 5,6-difluoro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-yodo-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodo-pirid-3-ilo. Son restos A preferidos 6-fluoro-pirid-3-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloro-pirimidin-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo, 5,6-dicloro-pirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ilo, 5,6-dibromo-pirid-3-ilo, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodo-pirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-cloro-pirid-3-ilo. Son restos A especialmente preferidos 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-bromo-pirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, 5-fluoro-6-cloro-pirid-3-ilo y 5-fluoro-6-bromo-pirid-3-ilo.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente en presencia de una base. La amina de la fórmula general (II) usada también puede funcionar como una base. Por consiguiente, en ese caso la proporción de amina de la fórmula general (II) tiene que aumentarse.

35 Son bases adecuadas de acuerdo con la invención, por ejemplo, bases de nitrógeno terciario, tales como aminas terciarias, piridinas sustituidas o sin sustituir, quinolinas sustituidas o sin sustituir, imidazoles sustituidos o sin sustituir, hidróxidos, hidrogenocarbonatos o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo y otras bases acuosas inorgánicas.

Preferentemente se usan piridinas sustituidas o sin sustituir, quinolinas sustituidas o sin sustituir y aminas terciarias de la fórmula general (IV)



40 en la que

R¹, R² y R³ representan independientemente entre sí alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉, o en la que dos de los restos representan conjuntamente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, o en la que los tres restos representan conjuntamente parte de un resto N-heterobicíclico o N-tricíclico que tiene de 5 a 9 átomos de anillo por ciclo, pudiendo contener los ciclos otros heteroátomos tales como, por ejemplo, oxígeno o azufre.

45 Son ejemplos de bases de acuerdo con la invención de la fórmula general (IV) trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*n*-hexilamina, triciclohexilamina, *N*-metil-ciclohexilamina, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-piperidina, *N*-etilpiperidina, *N,N*-dimetilanelina, *N*-metil-morfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etil-piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, *N,N,N,N*-tetrametiletil-

diamina, *N,N*-dimetil-1,4-diazaciclohexano, *N,N*-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN), diazabicycloundecano (DBU), alquilimidazol, tal como metilimidazol y butilimidazol.

5 Son ejemplos de hidróxidos, hidrogenocarbonatos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos de acuerdo con la invención y otras bases acuosas inorgánicas hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico. Eventualmente, la base inorgánica se usa como solución acuosa, en una concentración en el intervalo de aproximadamente el 10 al 40 % en peso.

10 Son bases especialmente preferidas trietilamina, tributilamina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etil-piridina, 2,6-lutidina, metilimidazol, butilimidazol, hidróxido sódico o hidróxido potásico.

La proporción molar de la base con respecto a 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula (I) usado puede estar, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 10 a 0,5. Preferentemente, está en el intervalo de aproximadamente 8 a 1, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 6 a 1,1. El uso de cantidades mayores de base es posible en principio, pero antieconómico.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención también puede realizarse en presencia de un catalizador. Son catalizadores adecuados aquellos que aceleran la reacción con la amina de la fórmula (II). También son posibles mezclas de catalizadores adecuados. Son ejemplos adecuados de acuerdo con la invención bromuros y yoduros de metales alcalinos (por ejemplo, yoduro sódico, yoduro potásico, bromuro potásico); bromuro de amonio y yoduro de amonio; bromuros y yoduros de tetraalquilamonio, (por ejemplo, yoduro de tetraetilamonio); haluros de fosfonio particulares, tales como haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexadecil-tri-butil-fosfonio, bromuro de esteariltributilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio), bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietil-amino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de tetraquis(dipropil-amino)fosfonio; y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilo.

25 En el procedimiento de acuerdo con la invención, los catalizadores usados son preferentemente bromuro potásico, yoduro sódico, yoduro potásico, bromuro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilfosfonio, más preferentemente, yoduro sódico o potásico y bromuro potásico.

30 Cuando se usa 2,2-difluoro-1-cloroetano como compuesto (I), es especialmente ventajoso realizar el procedimiento de acuerdo con la invención en presencia de un catalizador, puesto que entonces la reacción se realiza más rápidamente.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención, el catalizador, con respecto al 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula (I) usado, se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso. En principio, son posibles concentraciones mayores. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente el 0,2 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, más preferentemente de aproximadamente el 0,4 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, lo más preferido, de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 15 % en peso. Sin embargo, el catalizador también puede usarse preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,05 % en peso a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, o de aproximadamente el 0,5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso.

40 A menos que se indique otra cosa, por el término alquilo "alquilo", solo o también en combinación con términos adicionales tales como, por ejemplo, haloalquilo, en el contexto de la presente invención se entiende un resto de un grupo hidrocarburo alifático saturado que tiene 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, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neopentilo, terc-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetil-propilo, hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Entre estos restos alquilo se prefieren particularmente restos alquilo C₁-C₆. Se prefieren especialmente restos alquilo C₁-C₄.

A menos que se indique otra cosa, por el término "arilo", de acuerdo con la invención, se entiende un resto aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, preferentemente fenilo.

50 A menos que se indique otra cosa, por el término "arilalquilo" se entiende una combinación de restos "arilo" y "alquilo" definidos de acuerdo con la invención, estando el resto generalmente, unido mediante el grupo alquilo, son ejemplos de los mismos bencilo, feniletilo o α -metilbencilo, dándose preferencia particular a bencilo.

55 En el contexto de la presente invención, por restos sustituidos con halógeno, por ejemplo haloalquilo, se entiende restos halogenados una vez o más de una vez, hasta el número máximo posible de sustituyentes. En el caso de polihalogenación los átomos de halógeno pueden ser iguales o diferentes. A este respecto, halógeno representa flúor, cloro, bromo o yodo.

Por el término "alcoxi", solo o también en combinación con términos adicionales tales como, por ejemplo haloalcoxi,

se entiende en el presente contexto un resto O-alquilo, en el que el término "alquilo" es como se ha definido anteriormente.

Los restos eventualmente sustituidos pueden estar mono- o polisustituidos, y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes en el caso de polisustituciones.

- 5 En el procedimiento de acuerdo con la invención, la proporción molar de 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula general (I) con respecto a la amina de la fórmula general (II) usada está en el intervalo de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 20:1, preferentemente, en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, más preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1.

10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse con o sin disolvente. Cuando se usa un disolvente, éste se usa en una cantidad tal que la mezcla de reacción tenga buena agitabilidad durante todo el procedimiento. Ventajosamente, con respecto al 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula (I) usado, se usa de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, preferentemente, de 2 a 40 veces la cantidad de disolvente, más preferentemente, de 2 a 20 veces la cantidad de disolvente.

15 Como disolventes para realizar el procedimiento de acuerdo con la invención se consideran todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Son disolventes inertes aquellos que en las condiciones dadas en cada caso no reaccionan con compañeros de reacción potenciales o solamente en una medida reducida mínima. También se entiende de acuerdo con la invención por disolventes mezclas de disolventes puros.

20 En particular, son disolventes adecuados de acuerdo con la invención alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, butanol (es decir, *n*-butanol, terc-butanol, 2-butanol), 2-(2-etoxietoxi)-etanol, dietilenglicol); éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metil-terc-butiléter, *n*-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilgliol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-*n*-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, dimetiléter de etilenglicol, isopropiléter, dimetiléter de dietilenglicol, dimetiléter de trietilenglicol, tetrahydrofurano, dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos, tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilensulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas, tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilensulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, tales como los denominados "disolventes derivados del petróleo (white spirits)" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo, por ejemplo, de 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, 30 ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno); ésteres (por ejemplo, acetato de metilo, etilo, butilo, isobutilo, carbonato de dimetilo, dibutilo o etileno, carbonato de propileno); amidas (por ejemplo, triamida de ácido hexametilfosfórico, formamida, *N,N*-dimetil-acetamida, *N*-metil-formamida, *N,N*-dimetil-formamida, *N,N*-dipropil-formamida, *N,N*-dibutil-formamida, *N*-metil-pirrolidona, *N*-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, *N*-formil-piperidina, *N,N'*-1,4-diformil-piperazina) o mezclas de los mismos.

35 En el procedimiento de acuerdo con la invención, los disolventes usados son preferentemente alcoholes, especialmente *n*-butanol, amidas, especialmente *N*-metil-pirrolidona o 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, éteres, especialmente dimetiléter de trietilenglicol y dimetilsulfóxido o tetrametilensulfóxido o mezclas de los mismos.

40 La reacción de acuerdo con la invención puede realizarse dentro de un amplio intervalo de temperaturas, por ejemplo, dentro del intervalo de 50 °C a 200 °C). Se da preferencia a realizar la reacción dentro de un intervalo de temperaturas de 70 °C a 160 °C.

45 Básicamente, la reacción se realiza a una presión autógena en un recipiente experimental cerrado estable a presión (autoclave). La presión durante la reacción (por ejemplo, la presión autógena) depende de la temperatura de reacción usada, el disolvente usado y el 2,2-difluoro-1-haloetano usado. Cuando se desea un incremento de presión, puede producirse un incremento de presión adicional añadiendo o alimentando con un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El tiempo de reacción de la reacción es corto y está en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 16 horas. Un tiempo de reacción más largo es posible, pero económicamente inviable.

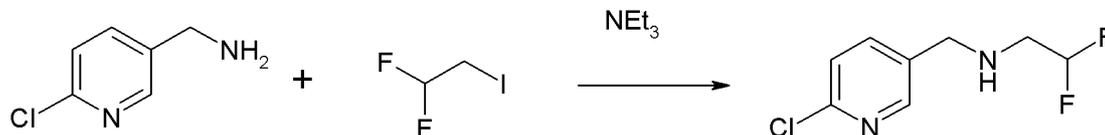
50 El procesamiento de la mezcla de reacción y la purificación pueden realizarse, por ejemplo, por destilación del derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (III), o mediante las sales correspondientes. Normalmente, la mezcla de reacción se vierte en agua y el valor de pH de la solución se ajusta a 12. El derivado de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula (III) puede extraerse mediante extracción con un disolvente y después aislarse a presión normal o al vacío, preferentemente por destilación.

55 La purificación de una sal de los derivados de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula general (III), por ejemplo, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo, clorhidratos o acetatos), se realiza preferentemente por cristalización. Pueden purificarse sales solubles en agua por extracción de las soluciones acuosas. Finalmente, la amina puede liberarse entonces a partir de sus sales por reacción con bases orgánicas o inorgánicas. Son bases preferidas

NaHCO₃, Na₂CO₃ o NaOH.

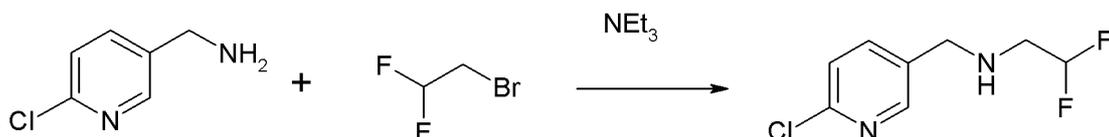
La presente invención se ilustra con más detalle mediante los ejemplos que siguen, sin restringir la invención a ellos.

Ejemplo 1



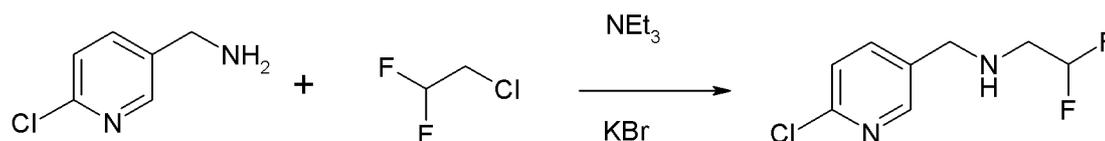
- 5 Se disponen 26,3 g (0,135 mol) de 2,2-difluoro-1-yodoetano, 10 g (0,067 mol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina y 8,2 g de trietilamina con 31 g de *N*-metil-pirrolidona. La mezcla se calienta a 100 °C durante 50 minutos y después se enfría de nuevo a 80 °C. La *N*-metil-pirrolidona se retira por destilación a 80 °C al vacío y la mezcla de reacción se vierte en 50 ml de agua. Se ajusta el pH a 12 con 3 ml de hidróxido sódico al 45 %, y después se extrae dos veces con 30 ml de tolueno. A continuación, el producto se destila finamente al vacío. Se obtienen 11,1 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetanamina (correspondientes al 79,5 % de rendimiento).
 10 RMN (d-DMSO): 1H (s, 8,35 ppm); 1H (dd, 7,82 ppm); 1H (d, 7,46 ppm); 1 H (tt, 6,02 ppm); 2 H (s, 3,8 ppm); 2 H (td, 2,9 ppm)

Ejemplo 2



- 15 Se disponen 19,9 g (0,135 mol) de 2,2-difluoro-1-bromoetano, 10 g (0,067 mol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina y 8,2 g de trietilamina con 31 g de *N*-metil-pirrolidona. La mezcla se calienta a 100 °C durante 2 horas y después se enfría de nuevo a 80 °C. La *N*-metil-pirrolidona se retira por destilación a 80 °C al vacío y la mezcla de reacción se vierte en 50 ml de agua. Se ajusta el pH a 12 con 2 ml de hidróxido sódico al 45 %, y después se extrae dos veces con 30 ml de tolueno. A continuación, el producto se destila finamente al vacío. Se obtienen 11,5 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetanamina (correspondientes al 83,1 % de rendimiento).
 20 RMN (d-DMSO): 1H(s, 8,35 ppm); 1H (dd, 7,82 ppm); 1H (d, 7,46 ppm); 1 H (tt, 6,02 ppm); 2 H (s, 3,8 ppm); 2 H (td, 2,9 ppm)

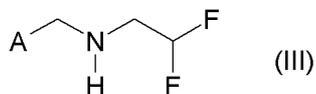
Ejemplo 3



- 25 Se disponen 13,7 g (0,135 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 10 g (0,067 mol) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina y 8,2 g de trietilamina con 31 g de *N*-metil-pirrolidona. Además, se añaden 4 g (0,033 mol) de bromuro potásico. La mezcla se calienta a 120 °C a presión autógena en un autoclave durante 16 horas y después se enfría de nuevo a 80 °C. La *N*-metil-pirrolidona se retira por destilación a 80 °C al vacío y la mezcla de reacción se vierte en 20 ml de ácido clorhídrico al 32 %. La mezcla se concentra a sequedad al vacío y después se ajusta a pH 12 con 10 ml de NaOH al 45 %. Se extrae tres veces con 30 ml de tolueno y las fases orgánicas se destilan al vacío. Se obtienen 9,8 g de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetanamina (correspondientes al 71 % de rendimiento).
 30 RMN (d-DMSO): 1H (s, 8,35 ppm); 1H (dd, 7,82 ppm); 1H (d, 7,46 ppm); 1 H (tt, 6,02 ppm); 2 H (s, 3,8 ppm); 2 H (td, 2,9 ppm)

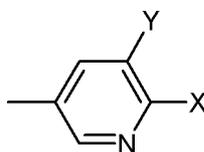
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina de la fórmula general (III)



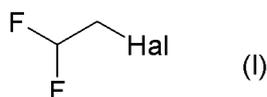
en la que

- 5 A representa un heterociclo eventualmente sustituido, que se selecciona entre un grupo constituido por pirid-2-ilo, pirid-4-ilo y pirid-3-ilo, que están eventualmente sustituidos en posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, y piridazin-3-ilo, que está eventualmente sustituido en posición 6 con cloro o metilo, y pirazin-3-ilo, 2-cloropirazin-5-ilo y 1,3-tiazol-5-ilo, donde 1,3-tiazol-5-ilo está eventualmente sustituido en posición 2 con cloro o metilo, y pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,2,5-tiadiazolilo, que están eventualmente sustituidos con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ eventualmente sustituido con flúor y/o cloro, alquilitio C₁-C₃ eventualmente sustituido con flúor y/o con cloro, o alquilsulfonilo C₁-C₃ eventualmente sustituido con flúor y/o cloro, y un pirid-3-ilo de la siguiente fórmula

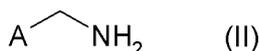


en la que

- 15 X representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂ o haloalquilo C₁-C₁₂ e
Y representa halógeno, alquilo C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂, haloalcoxi C₁-C₁₂, azido o ciano,
en el que se hace reaccionar un compuesto 2,2-difluoroetil-1-haloetano de la fórmula general (I)



en la que Hal es Cl, Br o yodo con una amina de la fórmula general (II)



- 20 en la que A tiene los significados indicados anteriormente eventualmente en presencia de una base.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción molar de 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula general (I) con respecto a la amina de la fórmula general (II) usada está en el intervalo de 1:1,5 a 20:1.
- 25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la base está seleccionada entre bases de nitrógeno terciario, bases acuosas inorgánicas e hidróxidos, hidrogenocarbonatos o carbonatos de metal alcalino o alcalinotérreo.
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la base está seleccionada entre piridinas sustituidas o sin sustituir, quinolinas sustituidas o sin sustituir y aminas terciarias de la fórmula general (IV)



en la que

- 35 R¹, R² y R³ representan independientemente entre sí alquilo C₁₋₁₂, arilo C₆₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉, o en la que dos de los restos representan conjuntamente un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 8 miembros, o en la que los tres restos representan conjuntamente parte de un resto N-heterobíciclico o N-tricíclico con 5 a 9 átomos de anillo por ciclo, pudiendo contener los ciclos otros heteroátomos tales como, por ejemplo, oxígeno o azufre.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la base está seleccionada entre trietilamina, trimetilamina, diisopropilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*n*-hexilamina, triciclohexilamina, *N*-metil-

- 5 ciclohexilamina, *N*-metil-pirrolidina, *N*-metil-piperidina, *N*-etilpiperidina, *N,N*-dimetilanelina, *N*-metil-morfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etil-piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, *N,N,N,N*-tetrametiletil-diamina, *N,N*-dimetil-1,4-diazaciclohexano, *N,N*-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano, diazabicyclononano, diazabicycloundecano, metilimidazol y butilimidazol, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico.
6. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción tiene lugar en presencia de un catalizador y, eventualmente, en presencia de una base.
- 10 7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador está seleccionado entre bromuros y yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio y yoduro de amonio, bromuros y yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo.
- 15 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador está seleccionado entre bromuro potásico, yoduro sódico, yoduro potásico, bromuro de tetrabutilamonio y bromuro de tetrafenilfosfonio.