

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 582**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/08** (2006.01)

**C07C 211/15** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2010 PCT/EP2010/004434**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11012243**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2010 E 10736987 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2459512**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina**

30 Prioridad:

**28.07.2009 EP 09166574**

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

**21.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT;  
PAZENOK, SERGII y  
SHERMOLOVICH, YURIY, GRIGORIEVICH**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 602 582 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

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina partiendo de 2,2-difluoro-1-haloetano.

5 La 2,2-difluoroetilamina es un importante compuesto intermedio en la producción de principios activos. Se conocen distintos métodos de preparación para 2,2-difluoroetilamina.

Donetti y col. (J. Med. Chem. 1989, 32, 957-961) describen la síntesis de clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina partiendo de 2,2-difluoroacetamida. En este caso se prepara la amina deseada con una disolución de diborano en tetrahidrofurano (THF). El rendimiento asciende al 48 %.

10 Kluger y col. (JACS 1982, 104, 10, 2891-2897) describen la síntesis de 2,2-difluoroetilamina partiendo de la amida con boranato de sodio y eterato de trifluoruro de boro. El rendimiento asciende al 60 %.

Asimismo Kollonitsch (documento US 4.030.994) describe una síntesis de 2,2-difluoroetilamina, en concreto la reacción de etilamina con fluoroxitrifluorometano en ácido fluorhídrico con irradiación UV.

15 Swarts describe en su artículo titulado "Über einige fluorhaltige Alkylamine" (Chem. Zentralblatt, volumen 75, 1904, páginas 944-945) la preparación de 2,2-difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina, con posterior separación de ambos productos mediante destilación fraccionada o mediante conversión de los mismos en clorohidratos u oxalatos. Swarts usa 1-bromo-2,2-difluoroetano y lo calienta durante 3 días en el tubo con 2 moles de amoniaco alcohólico hasta 125-145 °C. Swarts describe la conversión completa del compuesto de partida en los compuestos difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina.

20 La preparación de 2,2-difluoroetilamina la describen también Dickey y col. (Industrial and Engineering Chemistry 1956, Nº 2, 209-213). En ese documento 2,2-difluoro-1-cloroetano se lleva a reaccionar con hidróxido de amonio al 28 %, es decir disolución acuosa de amoniaco al 28 %, en un autoclave (*rocking autoclave*). La mezcla de reacción se calienta durante 31 horas hasta temperaturas de desde 135 °C hasta 140 °C. Tras finalizar la reacción se filtra la mezcla de reacción y se separa por destilación la amina de la mezcla de reacción. Dado que aún se encuentra una cantidad de amoniaco y un poco de agua en el destilado, se destila una vez más la amina sobre hidróxido de sodio. De este modo se obtuvo la amina con un rendimiento del 65 %.

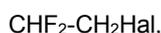
25 Este procedimiento es desventajoso, luego es necesario, al igual que el procedimiento según Swarts, un tiempo de reacción muy largo de 31 horas y el rendimiento del 65 % es más bien reducido. Al mismo tiempo, la mezcla de reacción es altamente corrosiva, dado que el amoniaco acuoso en combinación con los iones cloro y flúor presentes en la mezcla de reacción, a las altas temperaturas usadas en el procedimiento, ataca materiales metálicos.

30 Todos estos procedimientos conocidos son desventajosos, especialmente porque no pueden realizarse a gran escala de forma útil desde el punto de vista económico (industrial). El bajo rendimiento y el uso de productos químicos caros y peligrosos tales como por ejemplo boronato de sodio/BF<sub>3</sub> o diborano impiden que los procedimientos según Donetti y col. y Kluger y col. sean adecuados para la preparación a gran escala de 2,2-difluoroetilamina. El procedimiento según Kollonitsch y col. usa productos químicos peligrosos y no se obtiene 2,2-difluoroetilamina pura. El procedimiento según Dickey y col. y el procedimiento según Swarts son igualmente inadecuados o poco rentables para el uso a gran escala, puesto que necesitan tiempos de reacción muy largos y al mismo tiempo no son selectivos, de modo que los rendimientos de los procedimientos son poco satisfactorios.

35 Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina se plantea ahora la tarea de cómo poder preparar 2,2-difluoroetilamina de forma sencilla y económica. Por procedimientos económicos se entienden aquéllos que pueden realizarse sin grandes costes financieros debido a que los materiales de partida por ejemplo no son peligrosos, a que no se presentan problemas técnicos de otro tipo, por ejemplo porque la mezcla de reacción actúe de forma corrosiva, y/o a que la 2,2-difluoroetilamina deseada se obtiene con un rendimiento y una pureza suficientemente elevados porque, por ejemplo, la reacción transcurre en gran medida de forma selectiva.

40 Partiendo de 2,2-difluoro-1-haloetano se descubrió ahora un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que puede realizarse de forma sencilla y económica, especialmente, debido a que el material de partida 2,2-difluoro-1-haloetano reacciona de forma selectiva ya en condiciones de reacción comparativamente suaves y cortos tiempos de reacción para dar la 2,2-difluoroetilamina deseada.

45 Es por lo tanto objeto de la invención un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, que comprende la reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de la siguiente fórmula general (I):



en la que Hal representa Cl, Br, o yodo, con NH<sub>3</sub> (amoniaco) en un disolvente que presenta un contenido en agua de como máximo el 0,5 % en volumen y en presencia de un catalizador que acelera la reacción con amoniaco, en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en bromuros y yoduros alcalinos, bromuro de amonio y

yoduro de amonio, bromuros y yoduros de tetraalquilamonio, opcionalmente con posterior purificación, preferentemente purificación destilativa. Se prefiere 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula general (I) en la que Hal representa cloro y bromo. Se prefiere especialmente el compuesto  $\text{CHF}_2\text{-CH}_2\text{Cl}$  (2,2-difluoro-1-cloroetano).

- 5 La relación molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto al amoniaco usado  $\text{NH}_3$  se encuentra en el intervalo de 0,8 : 1 a 1 : 30, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 : 2 a aproximadamente 1 : 20, de manera especialmente preferente en el intervalo de aproximadamente 1 : 3 a aproximadamente 1 : 12.

Según la invención se usan disolventes que presentan un contenido en agua de como máximo el 0,5 % en volumen.

- 10 Los disolventes se usan generalmente en una cantidad tal que la mezcla de reacción pueda agitarse adecuadamente durante todo el procedimiento. De manera ventajosa, con respecto al 2,2-difluoro-1-haloetano usado, se usa la cantidad de disolvente de 1 a 50 veces, preferentemente la cantidad de disolvente de 2 a 40 veces, de manera especialmente preferente la cantidad de disolvente de 2 a 20 veces.

Como disolvente para la realización del procedimiento según la invención se tienen en cuenta todos los disolventes orgánicos inertes en las condiciones de reacción. Por disolventes según la invención se entienden también mezclas de disolventes puros.

- 15 Según la invención son disolventes adecuados especialmente alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol (es decir n-butanol, terc-butanol, 2-butanol), 2-(2-etoxietoxi)-etanol, dietilenglicol); éteres (por ejemplo etilpropil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexilmetil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetilglicol, difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, etilenglicoldimetil éter, isopropil éter, metil-terc-butil éter, dietilenglicoldimetil éter, trietilenglicoldimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano, y poliéter del óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y pentametilsulfona; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo pentano, hexano, heptano, octano, nonato tal como los denominados "White Spirits" con componentes con puntos de ebullición en el intervalo por ejemplo de 40 °C a 250 °C, cimol, fracciones de gasolina dentro de un intervalo de ebullición de desde 70 °C hasta 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éster de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, xileno); ésteres (por ejemplo acetato de metilo, de etilo, de butilo, de isobutilo, carbonato de dimetilo, dibutilo o de etileno, carbonato de propileno); amidas (por ejemplo triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutilformamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formilpiperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina) o mezclas de los mismos.
- 20
- 25
- 30

En el procedimiento según la invención se usan como disolvente preferentemente alcoholes, especialmente n-butanol, amidas, especialmente N-metilpirrolidina o 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, éteres, especialmente trietilenglicoldimetil éter, así como dimetilsulfóxido o tetrametilsulfóxido o mezclas de los mismos.

- 35 Para el uso en el procedimiento según la invención son adecuados todos los catalizadores que aceleran la reacción con amoniaco. También pueden concebirse mezclas de catalizadores adecuados. Según la invención son adecuados bromuros y yoduros de alquilo (por ejemplo yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio); bromuro de amonio y yoduro de amonio; bromuros y yoduros de tetraalquilamonio, (por ejemplo yoduro de tetraetilamonio); determinados

- 40 En el procedimiento según la invención se usan como catalizadores preferentemente yoduro de sodio, yoduro de potasio o bromuro de tetrabutilamonio, de manera especialmente preferente yoduro de sodio o yoduro de potasio.

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

- 45 En el procedimiento según la invención el catalizador, con respecto al 2,2-difluoro-1-haloetano usado, se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25 % en peso. En principio son posibles mayores concentraciones. Preferentemente el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 25 % en peso, de manera especialmente preferente de aproximadamente el 0,4 al aproximadamente el 20 % en peso, de manera muy especialmente preferente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso. El catalizador puede usarse en cambio también preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 3 % en peso, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 10 % en peso o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 10 % en peso.
- 50

- Los inventores han determinado que la selectividad y por lo tanto el rendimiento así como la velocidad de reacción de la reacción mediante el uso de un catalizador que acelera la reacción con amoniaco y mediante el uso de disolventes con un contenido en agua máximo del 15 % en volumen son muy ventajosos y sientan las bases para que la reacción pueda realizarse a gran escala. Asimismo, la mezcla de reacción, mediante el uso de un disolvente con un contenido en agua de como máximo el 15 % en volumen, es menos corrosivo, debido a que se eliminan
- 55

menos flúor o iones halógeno a partir del 2,2-difluoro-1-haloetano.

La reacción según la invención puede realizarse en un amplio intervalo de temperatura (por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C). Preferentemente la reacción se realiza en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 160 °C.

- 5 La reacción se realiza en principio bajo presión intrínseca en un recipiente de reacción cerrado de presión estable (autoclave). La presión durante la reacción (es decir la presión intrínseca) depende de la temperatura de reacción usada, del disolvente usado, del 2,2-difluoro-1-haloetano usado y de la cantidad de amoniaco usado. Si se desea un aumento de presión, entonces puede realizarse un aumento de presión adicional por medio de la adición de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.
- 10 La duración de reacción de la reacción es corta y se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 horas. Es posible una duración de reacción mayor, pero sin embargo no es útil desde el punto de vista económico.

15 Tal como ya se ha mencionado, la 2,2-difluoroetilamina deseada se obtiene con el procedimiento según la invención con buenos rendimientos, cortos tiempos de reacción y con elevada pureza, de modo que en general no es necesario un tratamiento extenso del producto de reacción directo. Todo esto es sorprendente, pues a partir de M. Hudlicky, Chemistry of Organofluorine Compounds, 2ª edición, 1976, p. 489-490 y Houben Weyl, E 10b/2 p. 92-98 se conoce que en condiciones básicas se forma preferentemente el fluoruro de vinilideno, que puede generarse con eliminación de HCl, HBr o HJ de 2,2-difluorohaloetano. A partir de J. Org. Chem. 2007, 72 (22) 8569 se conoce también que 2,2-difluoroetilamina es muy reactiva y puede reaccionar adicionalmente en las condiciones de reacción según la invención.

20 El procesamiento de la mezcla de reacción así como la purificación puede realizarse a través de 2,2-difluoroetilamina o a través de sus sales. Normalmente, el amoniaco que no ha reaccionado se recupera por filtración, preferentemente mediante destilación, y se separan por filtración las sales de amonio opcionalmente presentes. La 2,2-difluoroetilamina puede aislarse a presión normal o a vacío a partir de la mezcla de reacción, preferentemente mediante destilación.

25 La purificación de una sal de 2,2-difluoroetilamina, por ejemplo sales de ácidos orgánicos o inorgánicos (por ejemplo clorhidratos o acetatos), tiene lugar preferentemente mediante cristalización. Sales de 2,2-difluoroetilamina son por ejemplo el clorhidrato de 2,2-difluoroetilamina o acetato de 2,2-difluoroetilamina. Las sales solubles en agua pueden purificarse mediante extracción de las disoluciones acuosas. La amina puede liberarse por último mediante reacción bases orgánicas o inorgánicas a partir de sus sales. Bases preferidas son NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o NaOH.

30 La presente invención se explica en detalle por medio de los siguientes ejemplos.

### Ejemplos de producción:

#### Ejemplo 1



35 Se disponen 15 g (0,149 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 1,5 g de yoduro de potasio en un autoclave con 30 g de N-metilpirrolidina, que presenta un contenido en agua de 100 ppm, es decir del 0,01 % en volumen, y se mezclan con 20,2 g de amoniaco. La relación molar de 2,2-difluoro-1-cloroetano con respecto a amoniaco asciende a 1 : 8. La mezcla de reacción se calienta hasta 143 °C-145 °C y se agita durante 5,5 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta 50 °C y se separa por destilación el amoniaco en exceso. La sal de amonio precipitada se separa por filtración y se lava con 5 g de N-metilpirrolidina. A partir de las aguas madre y disolución de lavado se destila a continuación a 0,1 - 1 kPa la difluoroetilamina libre. Se obtiene un 88 % de rendimiento. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> 5,5 - 5,9 (m, 1 H), 2,94 - 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH<sub>2</sub>)

#### Ejemplo 2

45 Se disponen 25 g (0,249 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 2,5 g de yoduro de potasio en un autoclave con 250 g de dimetilsulfóxido (DMSO), que presenta un contenido en agua de 150 ppm, es decir del 0,015 % en volumen, y se mezclan con 25,4 g de amoniaco. La relación molar de 2,2-difluoro-1-cloroetano con respecto a amoniaco asciende a 1 : 6. La mezcla de reacción se calienta hasta 143-145 °C y se agita durante 4,5 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta 50 °C y se separa por destilación el amoniaco en exceso. A partir de la mezcla

de reacción se destila la difluoroetilamina a continuación a 0,1-1 kPa. El destilado, que contiene aún pequeñas cantidades de disolvente se redestila a presión normal. Se obtiene un 87 % de rendimiento.

### Ejemplo 3



- 5 Se disponen 14,5 g (0,1 mol) de 2,2-difluoro-1-brometano, 0,5 g de yoduro de potasio en un autoclave con 50 g de DMSO, que presenta un contenido en agua de 250 ppm, es decir del 0,025 % en volumen, y se mezclan con 6,8 g de amoníaco libre de agua. La relación molar de 2,2-difluoro-1-brometano con respecto a amoníaco asciende a 1 : 4. La mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C y se agita durante 1 hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta 50 °C y se separa por destilación el amoníaco en exceso. A partir de la mezcla de reacción se destila la difluoroetilamina a continuación a 0,1-1 kPa. El destilado, que contiene aún pequeñas cantidades se redestila entonces a presión normal. Se obtiene un 82 % de rendimiento.

### Ejemplo 4

Realización tal como el ejemplo 3. En lugar de yoduro de potasio se usa 1 g de yoduro de tetraetilamonio. Se obtiene un 78 % de rendimiento.

### 15 Ejemplo 5

- Se disponen 14,5 g (0,1 mol) de 2,2-difluoro-1-brometano, 0,5 g de yoduro de potasio en un autoclave con 50 g de n-butanol, que presenta un contenido en agua de 250 ppm, es decir del 0,025 %, y se mezclan con 6,8 g de amoníaco. La relación molar de 2,2-difluoro-1-brometano con respecto a amoníaco asciende a 1 : 4. La mezcla de reacción se calienta hasta 150 °C y se agita durante 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta 50 °C y se separa por destilación el amoníaco en exceso. A partir de la mezcla de reacción se destila la difluoroetilamina a continuación a 0,1-1 kPa. El destilado, que contiene aún pequeñas cantidades de disolvente se redestila entonces a presión normal. Se obtiene un 70 % de rendimiento.

### Ejemplo de comparación

- 25 Se disponen previamente 14,5 g (0,1 mol) de 2,2-difluoro-1-brometano, 1 g de yoduro de potasio en un autoclave con 50 g de DMSO y se mezclan con 27,5 g de una disolución acuosa de amoníaco al 25 %. La mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C y se agita durante 1,2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se enfría hasta 50 °C y se separa por destilación el amoníaco en exceso. A partir de la mezcla de reacción se destila la difluoroetilamina a continuación a 0,1-1 kPa. El destilado, que contiene aún pequeñas cantidades de disolvente se redestila entonces a presión normal. Se obtiene un 13 % de rendimiento.

30

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, que comprende la reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula general (I):



- 5 en la que Hal representa Cl, Br o yodo, con amoniaco en un disolvente, que presenta un contenido de agua de como máximo el 0,5 % en volumen, y en presencia de un catalizador que acelera la reacción con amoniaco, en donde el catalizador se selecciona del grupo que consiste en bromuros y yoduros alcalinos, bromuro de amonio y yoduro de amonio, bromuros y yoduros de tetraalquilamonio.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la relación molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto al amoniaco usado se encuentra en el intervalo de 0,8 : 1 a 1 : 30.
- 15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el disolvente se selecciona de entre metanol, etanol, isopropanol, butanol, 2-(2-etoxietoxi)-etanol, dietilenglicol, etilpropil éter, metil-terc-butil éter, n-butil éter, anisol, fenetol, ciclohexilmetil éter, dimetil éter, dietil éter, dimetilglicol difenil éter, dipropil éter, diisopropil éter, di-n-butil éter, diisobutil éter, diisoamil éter, etilenglicoldimetil éter, isopropil éter, metil-terc-butil éter, dietilenglicoldimetil éter, trietilenglicoldimetil éter, tetrahidrofurano, dioxano y poliéter del óxido de etileno y/u óxido de propileno, triamida del ácido hexametilfosfórico, formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina y dimetilsulfóxido.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador se forma *in situ*.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador se selecciona de entre bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio.