

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 287**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2013 PCT/EP2013/063116**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14001245**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2013 E 13730578 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2867208**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina por alquilación de 2,2-difluoroetilamina**

30 Prioridad:

29.06.2012 EP 12174277

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

24.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**FUNKE, CHRISTIAN;
LUI, NORBERT;
WARSITZ, RAFAEL y
SCHNATTERER, ALBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 603 287 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

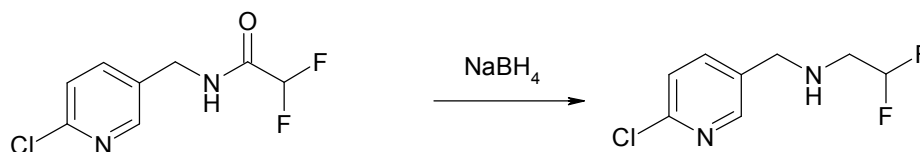
Procedimiento para preparar derivados de 2,2-difluoroetilamina por alquilación de 2,2-difluoroetilamina

La presente invención se refiere a un procedimiento (proceso) para preparar determinados derivados de 2,2-difluoroetilamina partiendo de 2,2-difluoroetilamina.

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

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

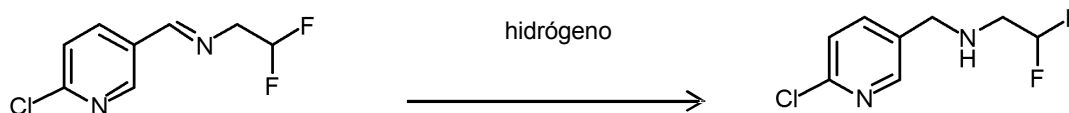
10 Esquema 1:



Este procedimiento es desfavorable debido al uso de hidruros complejos tales como el borohidruro de sodio, ya que el uso de los hidruros es caro y plantean problemas de seguridad.

- 15 En el documento WO 2009/036901 se describe la reducción de N-(6-cloropiridin-3-il)metil-2,2-difluoroetanamina con hidrógeno (esquema 2).

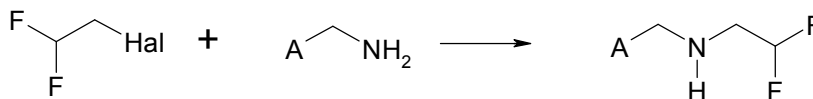
Esquema 2:



Este procedimiento es desfavorable debido al uso de hidrógeno, ya que el uso de hidrógeno plantea problemas de seguridad considerables en el mismo.

- 20 En el documento WO 2011/157650 se describe la preparación de derivados de 2,2-difluoroetanamina partiendo de 2,2-difluoro-1-haloetanos con aminas primarias en presencia de bases orgánicas (esquema 3).

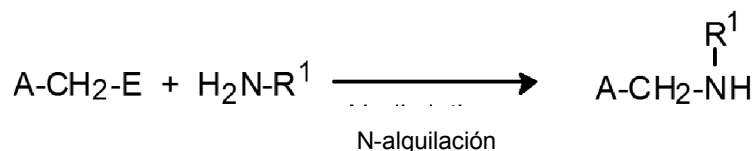
Esquema 3:



La desventaja de este procedimiento es que la reacción se ha de llevar a cabo en un aparato de presión elevada (autoclave).

- 25 En la publicación de patente WO 2007/115644, que se ocupa de la preparación de compuestos de 4-aminobut-2-enolida activos como insecticidas, se describe la preparación de compuestos de fórmula general A-CH₂-NH-R¹, en la que A representa heterociclos específicos y R¹ es haloalquilo, por alquilación del nitrógeno (esquema 4).

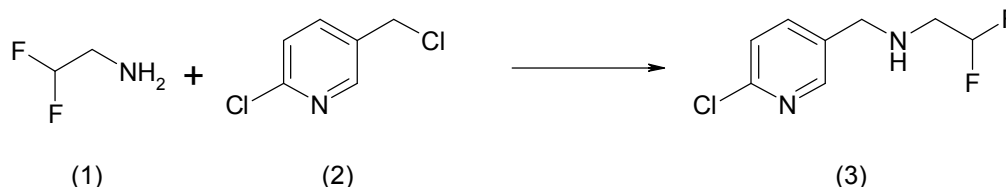
Esquema 4:



E = Hal, p. ej., cloro, bromo, yodo; O-tosilo, O-mesilo

En el documento WO2007/115644 se describe específicamente la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (3)), que se sintetiza partiendo de 2-cloro-5-clorometilpiridina (compuesto (2)) y 2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto 1)) en presencia de trietilamina (véase el esquema 5)). En este caso, los compuestos (1), (2) y la trietilamina se usan en cantidades equimolares. El producto deseado se obtiene con un rendimiento del 53 %.

Esquema 5:

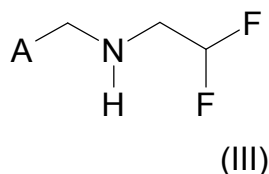


El procedimiento descrito en el documento WO 2007/116544 para preparar compuestos de fórmula $A\text{CH}_2\text{NH-R}^1$, en la que A representa heterociclos específicos y R^1 es haloalquilo, es desfavorable, ya que se puede producir la polialquilación del nitrógeno durante la reacción. Esto da lugar a la pérdida de rendimiento, lo que también se puede apreciar en el rendimiento del ejemplo citado específicamente. El rendimiento fue solamente del 53 %. Estas polialquilaciones se pueden reducir únicamente con el uso de un gran exceso de amina. Sin embargo, por lo general, la recuperación por destilación de la costosa amina es laboriosa y se producen pérdidas.

No obstante, debido a la importancia de los derivados de 2,2-difluoroetilamina como bloques constitutivos para sintetizar ingredientes agroquímicos activos, es necesario encontrar un procedimiento que se pueda usar de forma económica y a escala industrial. También es deseable obtener los derivados de 2,2-difluoroetilamina específicos con un rendimiento alto y una pureza elevada, de modo que, preferentemente, no haga falta someter el compuesto diana a ninguna purificación adicional, posiblemente compleja.

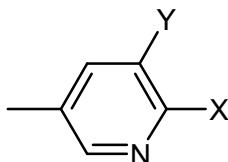
Ahora se ha descubierto un procedimiento para preparar determinados derivados de 2,2-difluoroetilamina que evita la desventajas de los procedimientos conocidos y que, por otro lado, es sencillo y barato de realizar, de modo que se puede usar de forma industrial.

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



donde

A representa un radical pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo que puede estar sustituido en cada caso en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o es piridazin-3-ilo, que puede estar sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o es un radical pirazin-3-ilo, 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo que puede estar sustituido en cada caso en la posición 2 con cloro o metilo, o es un radical pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo que puede estar sustituido con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, alquiltio C_1-C_3 dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, alquilsulfonilo C_1-C_3 dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, o es un pirid-3-ilo de la siguiente fórmula

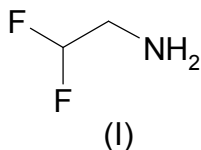


donde

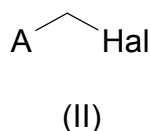
X representa halógeno, alquilo C_1-C_{12} (preferentemente alquilo C_1-C_6) o haloalquilo C_1-C_{12} (preferentemente haloalquilo C_1-C_6) e

Y representa halógeno, alquilo C_1-C_{12} (preferentemente alquilo C_1-C_6), haloalquilo C_1-C_{12} (preferentemente haloalquilo C_1-C_6), haloalcoxi C_1-C_{12} (preferentemente haloalcoxi C_1-C_6), azido o ciano,

en el que la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I)



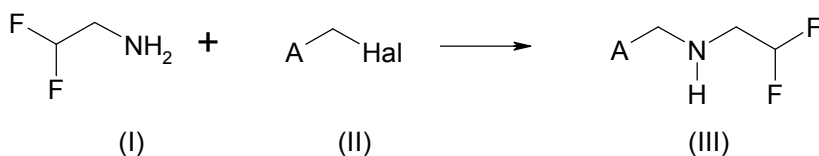
se hace reaccionar con un haluro de fórmula general (II)



- 5 donde Hal representa Cl, Br o I,
en presencia de diisopropiletilamina.

La reacción de acuerdo con la invención se muestra en el esquema 6.

Esquema 6:



- 10 Con el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen los derivados de 2,2-difluoroetilamina de fórmula general (III) deseados con rendimientos buenos y con una pureza elevada. Los compuestos deseados se obtienen con una pureza que, por lo general, no requiere un tratamiento intenso del producto de reacción.

- 15 Con el procedimiento de acuerdo con la invención, se pueden lograr rendimientos significativamente mejores que con el procedimiento descrito en el documento WO2007/115644, en el que se usa trietilamina como base nitrogenada terciaria.

En el marco de la presente invención, un derivado se refiere a una estructura similar a una sustancia derivada del esqueleto de la base orgánica (bloque constitutivo) indicada, es decir, se entiende que un derivado de 2,2-difluoroetilamina significa en particular un compuesto que comprende un bloque constitutivo de 2,2-difluoroetilamina.

- 20 Preferentemente se usa un compuesto de fórmula general (II) en el que Hal es cloro y bromo. Se da especial preferencia al compuesto de fórmula (II) en el que Hal es cloro. Además, los compuestos de fórmula (II) que se usan preferentemente en el procedimiento de acuerdo con la invención son aquellos en los que el radical A se selecciona de un grupo que consiste en 6-fluoropirid-3-ilo, 6-cloropirid-3-ilo, 6-bromopirid-3-ilo, 6-metilpirid-3-ilo, 6-trifluorometilpirid-3-ilo, 6-trifluorometoxipirid-3-ilo, 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, 6-metil-1,4-piridazin-3-ilo, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo o 2-metil-1,3-tiazol-5-ilo, 2-cloropirimidin-5-ilo, 2-trifluorometilpirimidin-5-ilo, 5,6-difluoropirid-3-ilo, 5-cloro-6-fluoropirid-3-ilo, 5-bromo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-yodo-6-fluoropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, 5,6-dicloropirid-3-ilo, 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, 5-yodo-6-cloropirid-3-ilo, 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, 5,6-dibromopirid-3-ilo, 5-fluoro-6-yodopirid-3-ilo, 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo, 5-bromo-6-yodopirid-3-ilo, 5-metil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, 5-metil-6-bromopirid-3-ilo, 5-metil-6-yodopirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-fluoropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo, 5-difluorometil-6-bromopirid-3-ilo y 5-difluorometil-6-yodopirid-3-ilo.

- 30 Son radicales A preferentes el 6-fluoropirid-3-ilo, el 6-cloropirid-3-ilo, el 6-bromopirid-3-ilo, el 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, el 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, el 2-cloropirimidin-5-ilo, el 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo, el 5,6-dicloropirid-3-ilo, el 5-bromo-6-cloropirid-3-ilo, el 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo, el 5-cloro-6-bromopirid-3-ilo, el 5,6-dibromopirid-3-ilo, el 5-metil-6-cloropirid-3-ilo, el 5-cloro-6-yodopirid-3-ilo y el 5-difluorometil-6-cloropirid-3-ilo.

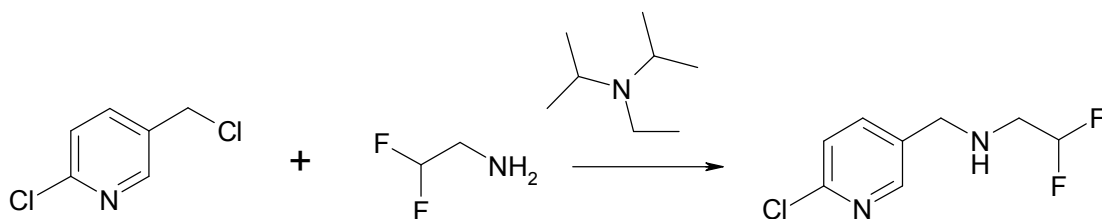
- 35 Son radicales A particularmente preferentes el 6-cloropirid-3-ilo, el 6-bromopirid-3-ilo, el 6-cloro-1,4-piridazin-3-ilo, el 2-cloro-1,3-tiazol-5-ilo, el 5-fluoro-6-cloropirid-3-ilo y el 5-fluoro-6-bromopirid-3-ilo.

Preferentemente, se usa 2-cloro-(5-clorometil)piridina como el compuesto de fórmula (II), de modo que se obtiene N-[(6-cloropiridin-3-ilo)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de la base nitrogenada terciaria diisopropiletilamina.

- 5 El procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base nitrogenada terciaria (es decir, una o más bases nitrogenadas terciarias). Las aminas terciarias adecuadas en este caso son la diisopropiletilamina, la triciclohexilamina o los alquilimidazoles C₁-C₁₂ (p. ej., el metilimidazol y el butilimidazol) y, de acuerdo con la invención, se usa diisopropiletilamina. El uso de la base en la reacción de acuerdo con la invención tiene la ventaja de que la solución de reacción permanece homogénea después de llevar a cabo la conversión y de que, de este modo, se puede retirar por destilación la 2,2-difluoroetilamina (I) sin usar de forma fácil y prácticamente por completo e introducirla de nuevo en el procedimiento. Por lo tanto, el procedimiento se puede llevar a cabo de una manera particularmente económica y con ahorro de recursos.
- 10 El uso de diisopropiletilamina como base nitrogenada terciaria permite la obtención de rendimientos mucho mayores que con otras aminas terciarias. Esto también resulta evidente a partir de los ejemplos.
- El uso de alquilimidazoles C₁-C₁₂ como base nitrogenada terciaria permite asimismo la obtención de rendimientos mayores que el uso de trietilamina (documento WO-A-2007/115644). En consecuencia, esta variante de procedimiento alternativo también es un objetivo de la invención.
- 15 La proporción molar entre la base nitrogenada terciaria (diisopropiletilamina) y el haluro de fórmula (II) empleada puede estar, por ejemplo, en el intervalo de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 0,5. Preferentemente, la proporción está en el intervalo de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 1, de forma particularmente preferente, en el intervalo de desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 1,1. En principio, el uso de cantidades mayores de base nitrogenada terciaria, es posible pero caro.
- 20 En el procedimiento de acuerdo con la invención se usa 2,2-difluoroamina en exceso. En general, la proporción molar de haluro de fórmula general (II) y la 2,2-difluoroetilamina usada está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:20. Preferentemente, la proporción está en el intervalo de desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:10, de forma particularmente preferente, en el intervalo de desde aproximadamente 1:2,5 hasta aproximadamente 1:5.
- 25 Dado que los reactivos son líquidos, el procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo sin un disolvente adicional para la reacción. Por supuesto, la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente.
- La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas amplio (p. ej., en el intervalo de desde 20 °C hasta 100 °C). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de desde 35 °C hasta 60 °C.
- 30 En general, la reacción se lleva a cabo a presión atmosférica.
- El tiempo de reacción de la reacción es corto y está en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 5 horas. El tiempo de reacción puede ser más prolongado, pero no merece la pena económicamente.
- 35 Para el tratamiento de la mezcla de reacción, se retiran los excesos de 2,2-difluoroetilamina empleada y de la base nitrogenada terciaria (diisopropiletilamina) por destilación y quedan disponibles para otra reacción, es decir, se pueden usar para el siguiente lote. Después de la destilación, normalmente se disuelve la mezcla de reacción con un disolvente inerte tal como tolueno o butironitrilo y se mezcla con agua. Después de ajustar el pH de la solución hasta 5,5-6, se separan las fases. El derivado de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (III) se puede aislar posteriormente a presión atmosférica o a presión reducida, preferentemente por destilación. De forma alternativa, se puede usar la fase orgánica, en la que está presente la amina de fórmula (III) deseada, directamente para otra reacción.
- 40 La amina terciaria, es decir, la base nitrogenada terciaria (diisopropiletilamina), se puede liberar de sus sales por medio de su clorhidrato por reacción con una base inorgánica, y usarse de nuevo. Una base inorgánica es, por ejemplo, el NaOH.
- Ejemplos:**
- 45 La presente invención se ilustra con mayor detalle mediante los ejemplos que figuran a continuación, sin que la invención quede limitada a los mismos.

Ejemplo 1 (de acuerdo con la invención)



- 5 Se calientan 74,4 g (0,90 mol) de 2,2-difluoroetilamina (contenido: 98 %) y 62,6 g (0,48 mol) de N,N-diisopropiletilamina (contenido: 99 %) hasta 55 °C. A esta mezcla se le añaden gota a gota 49,5 g (0,30 mol) de 2-cloro-(5-clorometil)piridina (contenido: 98 %) durante un periodo de 2,5 horas a esta temperatura. Se deja agitando la solución amarilla durante otras 2 horas a esta temperatura y, posteriormente, se retiran por destilación 72,6 g de una mezcla de 2,2-difluoroetilamina y N,N-diisopropiletilamina.

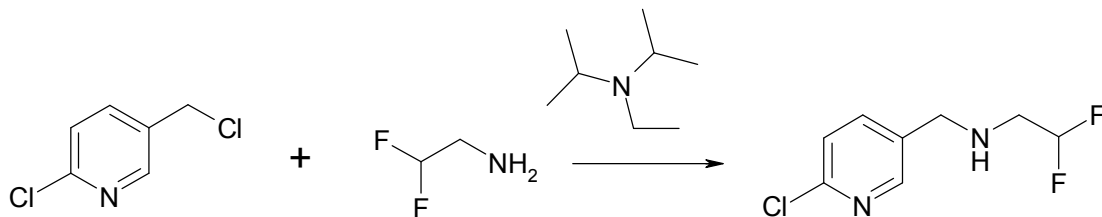
De acuerdo con los procedimientos de CG con patrón externo, la recuperación de 2,2-difluoroetilamina en exceso corresponde a 0,559 mol (el 95 %) y la recuperación de la N,N-diisopropiletilamina en exceso corresponde a 0,17 mol (el 93 %).

- 10 Se mezcla el residuo con 237 g de tolueno y 55 g de agua, se enfría hasta 20 °C y se ajusta hasta pH 6 con una solución acuosa de hidróxido de sodio con una fuerza del 32 %. Se retira la fase acuosa inferior y se retira el disolvente de la fase orgánica por destilación.

De acuerdo con procedimientos de HPLC con patrón externo, se obtiene un rendimiento del 90 % de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina, basado en la 2-cloro-(5-clorometil)piridina usada.

- 15 RMN de ^1H (CDCl_3): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH_2).

Ejemplo 2 (de acuerdo con la invención)



- 20 Se calientan 74,4 g (0,90 mol) de 2,2-difluoroetilamina (contenido: 98 %) y 62,6 g (0,48 mol) de N,N-diisopropiletilamina (contenido: 99 %) hasta 55 °C. A esta mezcla se le añaden gota a gota 49,5 g (0,30 mol) de 2-cloro-(5-clorometil)piridina (contenido: 98 %) durante un periodo de 2,5 horas a esta temperatura. Se deja agitando la solución amarilla durante otras 2 horas a esta temperatura y, posteriormente, se retiran por destilación 72,6 g de una mezcla de 2,2-difluoroetilamina y N,N-diisopropiletilamina.

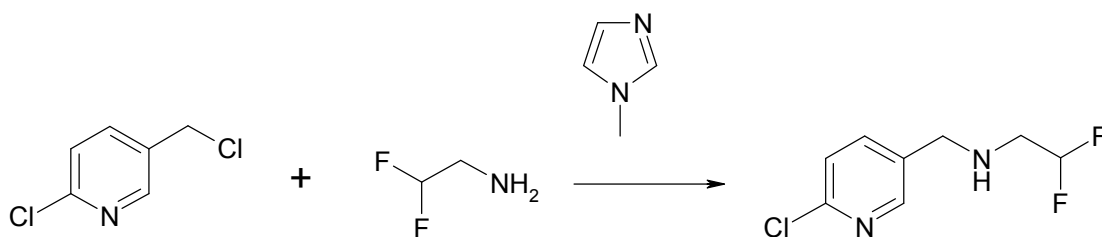
- 25 De acuerdo con los procedimientos de CG con patrón externo, la recuperación de 2,2-difluoroetilamina en exceso corresponde a 0,559 mol (el 93 %) y la recuperación de la N,N-diisopropiletilamina en exceso corresponde a 0,17 mol (el 94 %).

Se mezcla el residuo con 218 g de tolueno y 55 g de agua, se enfría hasta 20 °C y se ajusta hasta pH 6 con una solución acuosa de hidróxido de sodio con una fuerza del 32 %. Se retira la fase acuosa inferior y se retira el disolvente de la fase orgánica por destilación.

- 30 De acuerdo con procedimientos de HPLC con patrón externo, se obtiene un rendimiento del 89 % de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina, basado en la 2-cloro-(5-clorometil)piridina usada.

RMN de ^1H (CDCl_3): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH_2).

Ejemplo 3 (alternativo)



5 Se calientan 74,4 g (0,90 mol) de 2,2-difluoroetilamina (contenido: 98 %) y 39,8 g (0,48 mol) de 1-metil-1H-imidazol (contenido: 99 %) hasta 55 °C. A esta mezcla se le añaden gota a gota 49,5 g (0,30 mol) de 2-cloro-(5-clorometil)piridina (contenido: 98 %) durante un periodo de 2,5 horas a esta temperatura. Se deja agitando la solución amarilla durante otras 2 horas a esta temperatura y, posteriormente, se retiran por destilación 48,4 g de 2,2-difluoroetilamina.

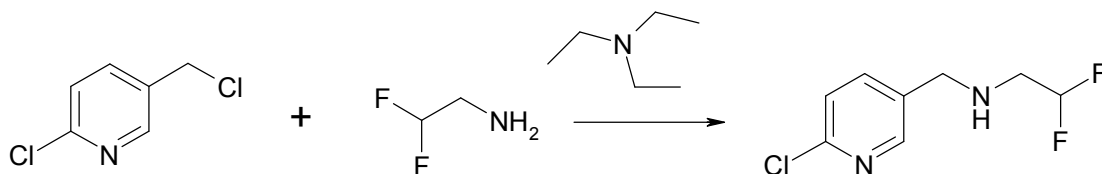
De acuerdo con los procedimientos de CG con patrón externo, la recuperación de 2,2-difluoroetilamina en exceso corresponde al 95,6 % del exceso usado.

10 Se mezcla el residuo con 217 g de butironitrilo y 55 g de agua, se enfría hasta 20 °C y se ajusta hasta pH 6 con ácido clorhídrico con una fuerza del 20 %. Se retira la fase acuosa inferior y se retira el disolvente de la fase orgánica por destilación.

De acuerdo con procedimientos de HPLC con patrón externo, se obtiene un rendimiento del 71 % de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina, basado en la 2-cloro-(5-clorometil)piridina usada.

RMN de ¹H (CDCl₃): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH₂).

15 Ejemplo 4 (de acuerdo con el documento WO-A-2007/115644)



20 Se calientan 74,4 g (0,90 mol) de 2,2-difluoroetilamina (contenido: 98 %) y 48,5 g (0,48 mol) de trietilamina (contenido: 99 %) hasta 55 °C. A esta mezcla se le añaden gota a gota 49,5 g (0,30 mol) de 2-cloro-(5-clorometil)piridina (contenido: 98 %) durante un periodo de 2,5 horas a esta temperatura. Se deja agitando la solución amarilla durante otras 2 horas a esta temperatura y, posteriormente, se retiran por destilación 74,0 g de una mezcla de 2,2-difluoroetilamina y trietilamina.

De acuerdo con los procedimientos de CG con patrón externo, la recuperación de 2,2-difluoroetilamina en exceso corresponde a 0,50 mol (el 83 %) y la recuperación de la trietilamina en exceso corresponde a 0,11 mol (el 60 %).

25 Se mezcla el residuo con 217 g de tolueno y 55 g de agua, se enfría hasta 20 °C y se ajusta hasta pH 6 con ácido clorhídrico con una fuerza del 20 %. Se retira la fase acuosa inferior y se retira el disolvente de la fase orgánica por destilación.

De acuerdo con procedimientos de HPLC con patrón externo, se obtiene un rendimiento del 62 % de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina, basado en la 2-cloro-(5-clorometil)piridina usada.

RMN de ¹H (CDCl₃): 5,5 – 5,9 (m, 1H), 2,94 – 3,1 (m, 2 H), 1,26 (m a, NH₂).

30

Resultado:

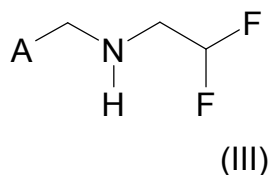
El uso de diisopropiletilamina como base nitrogenada terciaria en el procedimiento de acuerdo con la invención proporciona rendimientos muy altos, del 90 % o el 89 % (ejemplos 1 y 2).

5 En contraste, el uso de trietilamina como base nitrogenada terciaria en el procedimiento de acuerdo con la técnica anterior (documento WO-A-2007/115644) proporciona rendimientos considerablemente más bajos de tan solo el 62 % (ejemplo 4).

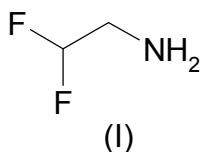
El uso de alquilimidazoles C₁-C₁₂ como otra base nitrogenada terciaria proporciona rendimientos del 71 % (ejemplo 3, usando 1-metil-1H-imidazol).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar una 2,2-difluoroetilamina de fórmula (III)

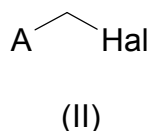


en el que la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I)



5

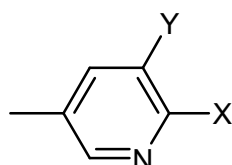
se hace reaccionar con un haluro de fórmula (II)



donde Hal representa cloro, bromo o yodo,

en presencia de diisopropiletilamina, donde en las fórmulas (II) y (III)

10 A representa un radical pirid-2-ilo, pirid-4-ilo o pirid-3-ilo de los que cada uno puede estar sustituido en la posición 6 con flúor, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi, o representa piridazin-3-ilo, que puede estar sustituido en la posición 6 con cloro o metilo, o representa un radical pirazin-3-ilo, 2-cloropirazin-5-ilo o 1,3-tiazol-5-ilo que pueden estar sustituidos en cada caso en la posición 2 con cloro o metilo, o representa un radical pirimidinilo, pirazolilo, tiofenilo, oxazolilo, isoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1,2,5-tiadiazolilo que pueden estar sustituidos con flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₄ dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, alquiltio C₁-C₃ dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, o alquilsulfonilo C₁-C₃ dado el caso sustituido con flúor y/o cloro, o representa un pirid-3-ilo de la siguiente fórmula



donde

20 X representa flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ y

Y representa flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, azido o ciano.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la proporción molar entre la diisopropiletilamina y el haluro de fórmula (II) usada está en el intervalo de desde 10 hasta 0,5.

25 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la proporción molar entre el haluro de fórmula (II) y la 2,2-difluoroetilamina usada está en el intervalo de desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:20.

4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que, después de completar el procedimiento, se retiran la diisopropiletilamina y la 2,2-difluoroetilamina presente en exceso y se introducen de nuevo en el procedimiento.

30 5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, con el que se prepara N-[(6-cloropiridin-3-ilo)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina de fórmula (III), en el que se usa 2-cloro-(5-clorometil)piridina como haluro de fórmula (II).