

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 709**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/08** (2006.01)

**C07C 209/62** (2006.01)

**C07C 211/15** (2006.01)

**C07D 207/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2012 PCT/EP2012/050834**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO2012101044**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2012 E 12700495 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2668151**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina a partir de 2,2-difluoro-1-cloroetano**

30 Prioridad:

**24.01.2011 EP 11151873**

**24.01.2011 US 201161435497 P**

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

**25.05.2017**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Str., 10  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y  
HEINRICH, JENS-DIETMAR**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 613 709 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 a partir de 2,2-difluoro-1-cloroetano

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

- 5 La 2,2-difluoroetilamina es un compuesto intermedio importante en la preparación de principios activos. Se conocen distintos procedimientos de preparación de 2,2-difluoroetilamina (por ejemplo, Swarts y col., Chem. Zentralblatt, Volumen 75, 1904, páginas 944-945; Dickey y col., Industrial and Engineering Chemistry, 1956, N.º 2, 209-213). Los procedimientos conocidos son desventajosos porque requieren un tiempo de reacción muy prolongado con un rendimiento solo bajo o debido a que las mezclas de reacción son muy corrosivas, motivo por el que los procedimientos conocidos no son adecuados para el uso a gran escala.

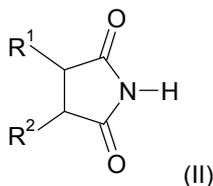
Partiendo de los procedimientos conocidos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, ahora se plantea el objetivo de preparar 2,2-difluoroetilamina de una forma sencilla y barata. Los inventores han descubierto que se puede preparar 2,2-difluoroetilamina de forma especialmente ventajosa si se prepara en primer lugar un compuesto intermedio de imida y después este se escinde.

- 15 Por tanto, el objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que comprende las siguientes etapas:

etapa (i): reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano de la fórmula (I)

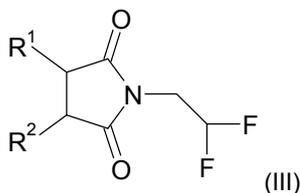


con una imida de la fórmula (II)



20

en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (III)



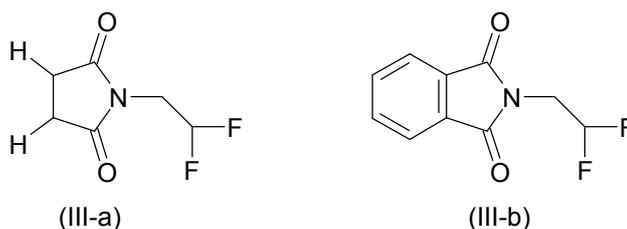
25

en el que, en los compuestos de fórmulas (II) y (III), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se refieren en cada caso, independientemente entre sí, a hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo aromático de seis miembros que está dado el caso sustituido; preferentemente, el anillo de seis miembros está dado el caso sustituido por halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>; y en el que la relación molar de base a la imida de fórmula (II) usada se encuentra en el intervalo de 0,8 a 5;

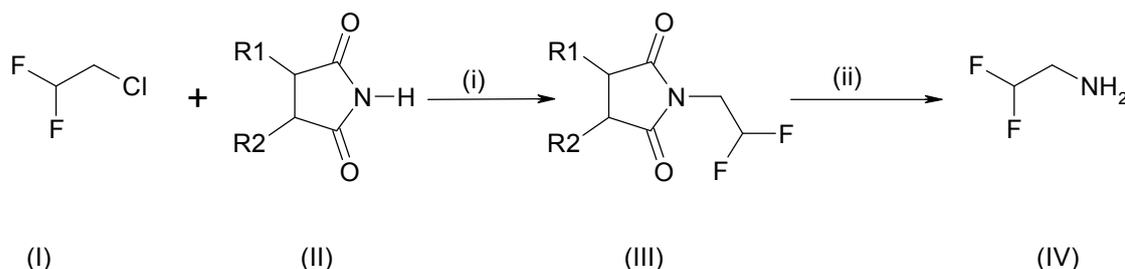
etapa (ii): escisión de 2,2-difluoroetilamina mediante la reacción del compuesto de la fórmula (III) con ácido, base o hidrazina.

- 30 La imida de la fórmula (II) usada en la etapa (i) también puede estar presente en forma de sal. Dichas sales están, en parte, disponibles en el mercado (por ejemplo, sal de potasio de ftalimida). Antes de que la sal se use en el procedimiento de acuerdo con la invención, la imida de la fórmula (II) también se puede convertir en una sal por reacción con una base adecuada. Las bases adecuadas son conocidas por el experto en la materia o comprenden las bases mencionadas en el presente documento.

- 35 Es preferible, en el procedimiento de acuerdo con la invención, usar un compuesto de fórmula (II) en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se refieren en cada caso a hidrógeno (es decir, succinimida) o en que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo aromático de seis miembros (es decir, ftalimida). Si se usa succinimida como el compuesto de fórmula (II), en la etapa (i) se obtiene el compuesto de fórmula (III-a), que es nuevo. Si se usa ftalimida como el compuesto de fórmula (II), en la etapa (i) se obtiene el compuesto de fórmula (III-b):



El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar mediante el siguiente esquema:



Aunque se sabe por *Chemistry of Organofluorine Compounds* (1976), 2ª edición, pág. 489-490 y Houben Weyl, E 10b/2, pág. 92-98 que un compuesto de 2,2-difluoro-1-haloetano reacciona en condiciones básicas con escisión de HCl, HBr o HJ para dar fluoruro de vinilideno y por ello ya no está disponible para la reacción de la etapa (i), y aunque se sabe por *J. Org. Chem.*, 2007, 72 (22), pág. 8569 que la 2,2-difluoroetilamina es muy reactiva y por ello es muy probable que la imida de fórmula (III) obtenida reaccione adicionalmente en las condiciones de reacción de acuerdo con la invención de la etapa (i), los inventores han descubierto, sorprendentemente, que la imida de fórmula (III) se obtiene con buen rendimiento y pureza. Por ello se puede prescindir de una purificación extensa. Finalmente, el compuesto objetivo 2,2-difluoroetilamina también se obtiene por ello con un muy buen rendimiento con respecto a los reactantes usados en la etapa (i).

Fue igualmente sorprendente que el 2,2-difluoro-1-cloroetano usado en la etapa (i) se pudiera convertir muy bien y con un rendimiento superior al 90 % en la imida de fórmula (III). Para ser exacto, se sabe que los cloroalcanos no son tan reactivos como los bromo- o los yodoalcanos y, por ello, no reaccionan de forma muy eficaz con las imidas, en particular con las ftalimidias sustituidas o no sustituidas.

El uso de 2,2-difluoro-1-bromoetano en la preparación de N-(2,2-difluoroetil)ftalimida (corresponde al compuesto de fórmula (III-b)) es conocido y se ha descrito por Evans, R., Milani, V., Hafner, L. S. y Skolnik, Sol. en *Journal of Organic Chemistry* (1958), 23, pág. 1077-1078. En la reacción descrita, el 2,2-difluoro-1-bromoetano se hace reaccionar con ftalimida de potasio en DMF a 210 °C, obteniéndose la N-(2,2-difluoroetil)-ftalimida con un rendimiento del 47 %.

El procedimiento descrito por Evans y col. para la preparación de N-(2,2-difluoroetil)-ftalimida es desventajoso, ya que, por un lado, debe trabajarse a temperaturas muy altas y, por otro lado, el rendimiento es solamente del 47 %. Igualmente, el procedimiento tiene un balance de material desfavorable, ya que en la reacción se pierde aproximadamente el 50 % de la masa de 2,2-difluoro-1-bromoetano usado debido al elevado peso molecular del bromo.

Por balance de material se entiende, por lo general, la contraposición, ordenada en función del tipo, de las cantidades de entrada de material (*input*) y salida de material (*output*) de un sistema productivo. Si el balance de material es bueno, la cantidad (masa) de la entrada de material corresponde a la cantidad (masa) de la salida de material.

El uso de 2,2-difluoro-1-cloroetano en la reacción de acuerdo con la invención contribuye a que la reacción tenga un mejor balance de material.

Los compuestos de fórmula (II) son conocidos, están disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos habituales.

Salvo que se indique de otra forma, el término "alquilo", aislado o combinado con otros términos, tal como, por ejemplo, mencionados en relación con los catalizadores de acuerdo con la invención, por ejemplo bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquilfosfonio, se refiere a cadenas saturadas de hidrocarburos lineales o ramificadas de hasta 12 átomos de carbono, es decir alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferentemente de hasta 6 átomos de carbono, es decir alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, muy preferentemente de hasta 4 átomos de carbono, es decir alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Ejemplos de tales alquilos son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-, i-, s- o t-butilo, n-pentilo o n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Los alquilos pueden estar sustituidos con sustituyentes adecuados, por ejemplo con halógeno.

Salvo que se indique de otra forma, el término "arilo" o la expresión "anillo aromático de seis miembros" se refiere a un anillo de fenilo.

Salvo que se indique de otra forma, "halógeno" o "hal" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

5 La reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano de fórmula (I) con una imida de fórmula (II) en la etapa (i) se puede llevar a cabo en sustancia, es decir, sin añadir un disolvente o en presencia de un disolvente.

Si se añade un disolvente a la mezcla de reacción en la etapa (i), se usa preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda agitar bien durante todo el procedimiento. Ventajosamente se usa, con respecto al volumen del 2,2-difluoro-1-cloroetano usado, una cantidad de disolvente de 1 a 50 veces, preferentemente una cantidad de disolvente de 2 a 40 veces, de forma particularmente preferente una cantidad de disolvente de 2 a 20 veces. También se entiende que disolvente significa, de acuerdo con la invención, mezclas de disolventes puros.

10 Todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción son disolventes adecuados. Los disolventes adecuados de acuerdo con la invención son, en particular, los éteres (por ejemplo, éter de etilpropilo, éter de metil-terc-butilo, éter de *n*-butilo, anisol, fenetol, éter de ciclohexilmetilo, éter de dimetilo, éter de dietilo, dimetilglicol, éter de difenilo, éter de dipropilo, éter de diisopropilo, éter de di-*n*-butilo, éter de diisobutilo, éter de diisoamilo, éter de dimetilo de etilenglicol, éter de isopropiletilo, éter de dimetilo de dietilenglicol, éter de dimetilo de trietilenglicol, tetrahydrofurano, 2-metil-tetrahydrofurano, dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahydrotiofeno y dimetilsulfóxido, tetrametilsulfóxido, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas, tales como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- y tetrametilsulfona; 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 en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno); compuestos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno); amidas (por ejemplo, triamida de ácido hexametilsulfórico, 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-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolindiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina); nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, *n*-o iso-butironitrilo o benzonitrilo); cetonas (por ejemplo, acetona) o sus mezclas.

25 30 N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, tetrametilsulfona y N-metil-pirrolidona son disolventes preferidos en la etapa (i).

En la etapa (i) dado el caso también puede estar presente/haberse añadido un catalizador. Todos los catalizadores que aceleren la reacción con el 2,2-difluoro-1-cloroetano son adecuados para el uso en el procedimiento de acuerdo con la invención. También se pueden considerar mezclas de catalizadores adecuados. 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; bromuros y yoduros de tetraalquilamonio (por ejemplo, yoduro de tetraetilamonio, bromuro de tetrabutilamonio); determinados haluros de fosfonio, tal como haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio (por ejemplo, bromuro de hexa-decil-tri-butil-fosfonio, bromuro de esteariltributilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio y bromuro de tetrafenilfosfonio), bromuro de tetrakis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetrakis(dietilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetrakis(dipropilamino)fosfonio; así como bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo son adecuados en particular de acuerdo con la invención.

Se hace uso, en el procedimiento de acuerdo con la invención, como catalizadores preferentemente de bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrafenilfosfonio, de forma particularmente preferente de bromuro de tetrabutilamonio, en particular bromuro de tetra-*n*-butilamonio, yoduro de sodio o de potasio.

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

50 En el procedimiento de acuerdo con la invención, el catalizador se usa, con respecto a la imida de fórmula (II) usada, en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 25 % en peso. En principio, son posibles concentraciones mayores. El catalizador se usa preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,2 a aproximadamente el 25 % en peso, de forma particularmente preferente de aproximadamente el 0,4 a aproximadamente el 20 % en peso, de forma muy particularmente preferente de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 % en peso. Sin embargo, el catalizador también se puede usar preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,05 a aproximadamente el 4 % en peso, de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 11 % en peso o de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 11 % en peso.

La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo ventajosamente en presencia de uno o más secuestrantes de ácido que

pueden unirse al cloruro de hidrógeno liberado en la reacción, por lo que el rendimiento aumenta.

Las bases orgánicas e inorgánicas que se pueden unir al cloruro de hidrógeno liberado son secuestrantes de ácidos adecuados. Ejemplos de bases orgánicas son bases nitrogenadas terciarias, tales como, por ejemplo, aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinolinas sustituidas o no sustituidas, trietilamina, trimetilamina, diisopropiltilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-hexilamina, triciclohexilamina, N-metil-ciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, piridina, 2-, 3- o 4-picolina, 2-metil-5-etil-piridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletilendiamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-di-etil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN), diazabicycloundecano (DBU), butilimidazol y metilimidazol.

Ejemplos de bases inorgánicas son hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidrogenocarbonatos o carbonatos y otras bases inorgánicas acuosas; se da preferencia, por ejemplo, a 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. El carbonato de potasio o de sodio se prefiere muy particularmente.

La relación molar de bases a la imida de fórmula (II) usada se encuentra preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 4, de forma particularmente preferente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3.

La relación molar de 2,2-difluoro-1-chloroetano a la imida de fórmula (II) usada se encuentra normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 30, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10, de forma particularmente preferente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 o de aproximadamente 2 a aproximadamente 4. El 2,2-difluoro-1-chloroetano también se puede usar como disolvente, en cuyo caso, las relaciones anteriormente mencionadas aumentan en correspondencia.

La imida de fórmula (II) y la base también se pueden dosificar al 2,2-difluoro-1-chloroetano. La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo, fundamentalmente, 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, de la cantidad de 2,2-difluoro-1-chloroetano y del disolvente usado, si hay algún disolvente en la etapa (i). Si se desea un aumento de presión, se puede conseguir un aumento adicional en la presión agregando un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo de forma continua o discontinua. Es igualmente imaginable llevar a cabo algunas etapas del procedimiento de acuerdo con la invención de forma continua y el resto de etapas de forma discontinua. Según el significado de la invención, etapas continuas son aquellas en las que la entrada de compuestos (reactantes) a un reactor y la salida de compuestos (productos) del reactor tienen lugar de forma simultánea, pero separada en el espacio, mientras que en las etapas discontinuas la secuencia de entrada de compuestos (reactantes), dado el caso reacción química y salida de compuestos (productos) tienen lugar uno después de otro cronológicamente.

Es preferible, al llevar a cabo la etapa (i) de la reacción, que la temperatura interna se encuentre en el intervalo desde aproximadamente 90 °C hasta aproximadamente 160 °C, de forma particularmente preferente en el intervalo desde aproximadamente 90 °C a aproximadamente 140 °C.

El tiempo de reacción de la reacción en la etapa (i) es corto y se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 20 horas. Es posible un tiempo de reacción más prolongado, pero no es razonable económicamente.

La mezcla de reacción de la etapa (i) se trata dependiendo de las propiedades físicas del producto. Si se usa ftalimida o una ftalimida sustituida como el compuesto de fórmula (II), en primer lugar se elimina el disolvente al vacío. Si se usa succinimida como el compuesto de fórmula (II), entonces en primer lugar se retiran los sólidos por filtración. Después se lleva a cabo normalmente la "dilución" de la mezcla de reacción, es decir, la adición de agua en la que están disueltas dado el caso sales. A continuación, el producto se puede aislar por filtración o se puede extraer de la fase acuosa mediante un disolvente orgánico.

En la etapa (ii), la escisión de la imida de fórmula (III) para dar 2,2-difluoroetilamina o una sal de la misma se lleva a cabo mediante la adición de ácido, base o hidrazina. Preferentemente se usa en la etapa (ii) un ácido o una hidrazina.

Las bases que se pueden usar en la etapa (ii) son conocidas por el experto en la materia o comprenden las bases denominadas en el presente caso secuestrante de ácido. Los ácidos que se pueden usar en la etapa (ii) son ácidos orgánicos o inorgánicos, usándose preferentemente ácidos inorgánicos. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos preferidos de acuerdo con la invención son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

La escisión de la imida de fórmula (III) en la etapa (ii) se lleva a cabo en un disolvente adecuado. También aquí, el disolvente se usa preferentemente en una cantidad tal que la mezcla de reacción se pueda agitar durante todo el procedimiento. Ventajosamente se usa, con respecto a la imida de fórmula (III) usada, una cantidad de disolvente de aproximadamente 1 a 50 veces (v/v), preferentemente una cantidad de disolvente de aproximadamente 2 a 40 veces, de forma particularmente preferente una cantidad de disolvente de 2 a 10 veces.

Todos los disolventes orgánicos que sean inertes en las condiciones de reacción son posibles como disolventes. También se entiende que disolvente significa, de acuerdo con la invención, mezclas de disolventes puros.

Disolventes adecuados de acuerdo con la invención en la etapa (ii) son, en particular, agua, éteres (por ejemplo, éter de etilpropilo, éter de metil-terc-butilo, éter de *n*-butilo, anisol, fenetol, éter de ciclohexilmetilo, éter de dimetilo, éter de dietilo, dimetilglicol, éter de difenilo, éter de dipropilo, éter de diisopropilo, éter de di-*n*-butilo, éter de diisobutilo, éter de diisoamilo, éter de dimetilo de etilenglicol, éter de isopropiletilo, éter de dimetilo de dietilenglicol, éter de dimetilo de trietilenglicol, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); 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 en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, xileno); ácidos carboxílicos lineales y ramificados (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico) y los ésteres de los mismos (por ejemplo, acetato de etilo y acetato de butilo), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol e iso-butanol) o mezclas de los mismos. Los disolventes preferidos de acuerdo con la invención en la etapa (ii) son metanol, etanol y agua o mezclas de los mismos.

La relación molar de ácido o hidrazina a la imida de fórmula (III) usada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 100, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, de forma particularmente preferente en el intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 10. El uso de cantidades mayores de ácido o hidrazina es posible, en principio. Si existe una posibilidad de manipulación adecuada, el ácido también se puede usar como disolvente.

La escisión en la etapa (ii) se puede llevar a cabo a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 150 °C. La temperatura interna preferentemente se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 20 °C hasta aproximadamente 130 °C; de forma particularmente preferente se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 40 °C a 110 °C.

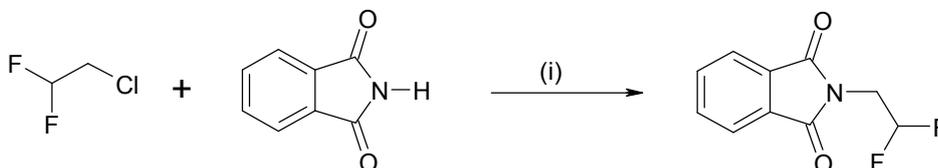
El tiempo de reacción de la escisión es corto y se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0,1 hasta 12 horas. Es posible un tiempo de reacción más prolongado, pero no es razonable económicamente.

Tras finalizar la reacción, la 2,2-difluoroetilamina obtenida se puede purificar mediante destilación. Como alternativa, la 2,2-difluoroetilamina también se puede aislar y purificar en forma de sal, por ejemplo clorhidrato. La sal de 2,2-difluoroetilamina se puede liberar posteriormente de nuevo mediante la adición de base.

La presente invención se explicará con mayor detalle en los ejemplos siguientes, sin que la invención quede limitada a este respecto a los mismos.

### Ejemplos de preparación:

#### Ejemplo 1 – Preparación de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (etapa (i))



#### **Ejemplo 1.1**

Una cantidad de 27,6 g (0,269 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 2,16 g (6,73 mmol) de bromuro de tetra-*n*-butilamonio y 20 g (0,135 mol) de ftalimida se disuelve en 95 g de *N,N*-dimetilformamida y se mezcla con 46,96 g (0,336 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y el disolvente se elimina sustancialmente al vacío. El residuo remanente se trata con 150 ml de agua y el sólido se elimina por filtración. El residuo del filtro se lava dos veces con agua y el producto se seca al vacío. Se obtiene una cantidad de 28,5 g de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con una pureza del 97,4 %. Esto corresponde a un rendimiento del 97,7 % del valor teórico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,07 (dt, 2H).

**Ejemplo 1.2**

Una cantidad de 27,6 g (0,269 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 2,16 g (6,73 mmol) de bromuro de tetra-n-butilamonio y 20 g (0,135 mol) de ftalimida se disuelve en 95 g de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 28,18 g (0,201 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y el disolvente se elimina sustancialmente al vacío. El residuo remanente se trata con 100 ml de agua y el sólido se elimina por filtración. El residuo del filtro se lava dos veces con agua y el producto se seca al vacío. Se obtiene una cantidad de 24,9 g de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con una pureza del 99,5 %. Esto corresponde a un rendimiento del 87,2 % del valor teórico.

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,07 (dt, 2H).

**Ejemplo 1.3 (ejemplo comparativo)**

Una cantidad de 21,4 g (0,214 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 20 g (0,107 mol) de ftalimida de potasio se disuelve en 95 g de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 12 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y el disolvente se elimina sustancialmente al vacío. El residuo remanente se mezcla con 100 ml de agua y el sólido se elimina por filtración. El residuo del filtro se lava dos veces con agua y el producto se seca al vacío. Se obtiene una cantidad de 22,5 g de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con una pureza solamente del 59 %. Esto corresponde a un rendimiento del 59 % del valor teórico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,07 (dt, 2H).

**Ejemplo 1.4**

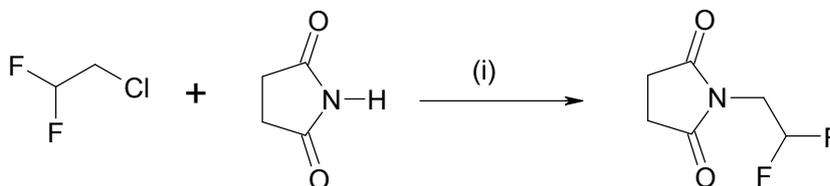
Una cantidad de 54,25 g (0,529 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 9,1 g (0,066 mol) de carbonato de potasio y 50 g (0,264 mol) de ftalimida de potasio se disuelve en 237 g de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 12 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y el disolvente se elimina sustancialmente al vacío. El residuo remanente se mezcla con 250 ml de agua y el sólido se elimina por filtración. El residuo del filtro se lava dos veces con agua y el producto se seca al vacío. Se obtiene una cantidad de 55,5 g de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con una pureza del 96,5 %. Esto corresponde a un rendimiento del 95,8 % del valor teórico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,07 (dt, 2H).

**Ejemplo 1.5**

Una cantidad de 27,6 g (0,269 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 20 g (0,135 mol) de ftalimida se disuelve en 95 g de N,N-dimetilformamida y se mezcla con 56,3 g (0,403 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y el disolvente se elimina sustancialmente al vacío. El residuo remanente se mezcla con 100 ml de agua y el sólido se elimina por filtración. El residuo del filtro se lava dos veces con agua y el producto se seca al vacío. Se obtiene una cantidad de 22,2 g de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona con una pureza del 98,4 %. Esto corresponde a un rendimiento del 77 % del valor teórico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 7,91 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,07 (dt, 2H).

**Ejemplo 2 – Preparación de 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2,5-diona (etapa (i))****Ejemplo 2.1**

Una cantidad de 204,9 g (1,9 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 3,22 g (9,9 mmol) de bromuro de tetra-n-butilamonio y 20 g (0,19 mol) de succinimida se mezcla con 83,6 g (0,599 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a continuación. El residuo del filtro se lava con diclorometano y el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene una cantidad de 36,5 g de 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2,5-diona con una pureza del 85 %. Esto corresponde a un rendimiento del 95 % del valor teórico.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 5,99 (tt, 1H), 3,89 (dt, 2H), 2,79 (s, 4H),

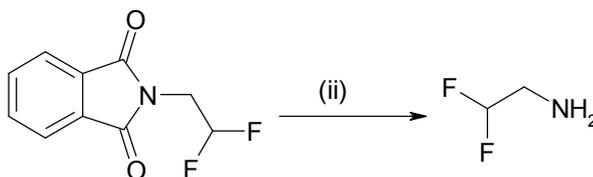
$^{19}\text{F}$ : -123,15 (dt,  $\text{CF}_2\text{H}$ ).

### Ejemplo 2.2

Una cantidad de 40,9 g (0,39 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 3,22 g (9,9 mmol) de bromuro de tetra-n-butilamonio, 95 g de N,N-dimetilformamida y 20 g (0,19 mol) de succinimida se mezcla con 83,6 g (0,599 mol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción se agita en un autoclave a presión a 120 °C durante 16 h. Tras finalizar la reacción se lleva a cabo el enfriamiento a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se filtra a continuación. El residuo del filtro se lava con diclorometano y el disolvente se elimina al vacío. El aceite se mezcla una vez más con 30 ml de agua y se extrae dos veces con 30 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan y el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene una cantidad de 27,3 g de 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2,5-diona con una pureza del 93 %. Esto corresponde a un rendimiento del 77,8 % del valor teórico.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,99 (tt, 1H), 3,89 (dt, 2H), 2,79 (s, 4H).

### Ejemplo 3 – Preparación de 2,2-difluoroetilamina (etapa (ii))



### Ejemplo 3.1

Una cantidad de 10 g (0,046 mol) de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 50 ml de etanol en un matraz de reacción se mezcla con 3,16 g (0,063 mol) de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 16 h. Se lleva a cabo el enfriamiento hasta 50 °C y la mezcla de reacción se ajusta a pH 2 con 6 ml de ácido clorhídrico al 32 %. De nuevo, se calienta a reflujo durante poco tiempo, posteriormente se enfría a temperatura ambiente y el sólido se elimina por filtración. La lejía madre se concentra hasta sequedad. Los 3,9 g de 2,2-difluoroetilamina se obtienen en forma de clorhidrato (corresponde a un valor teórico del 71,4 %).

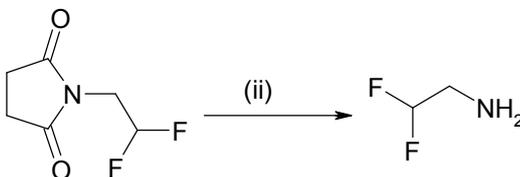
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 6,31 (tt, 1H), 3,51 (dt, 2H).

### Ejemplo 3.2

Una cantidad de 10 g (0,046 mol) de 2-(2,2-difluoroetil)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 50 ml de agua en un matraz de reacción se mezcla con 50 ml de ácido clorhídrico al 32 %. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 20 h. Posteriormente se enfría a temperatura ambiente y el sólido se elimina por filtración. La lejía madre se concentra hasta sequedad. Los 5,2 g de 2,2-difluoroetilamina se obtienen en forma de clorhidrato con un contenido del 93 % (corresponde a un valor teórico del 88 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 6,31 (tt, 1H), 3,51 (dt, 2H).

### Ejemplo 4 – Preparación de 2,2-difluoroetilamina (etapa (ii))



### Ejemplo 4.1

Una cantidad de 10 g (0,052 mol) de 1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-2,5-diona en 50 ml de agua en un matraz de reacción se mezcla con 50 ml de ácido clorhídrico al 32 %. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita a reflujo durante 22 h, posteriormente se enfría a temperatura ambiente y el sólido se elimina por filtración. La lejía madre se concentra hasta sequedad. Los 3,1 g de 2,2-difluoroetilamina se obtuvieron en forma de clorhidrato (corresponde a un valor teórico del 50 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 6,31 (tt, 1H), 3,51 (dt, 2H).

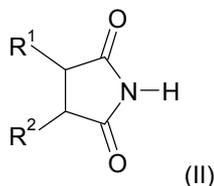
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina que comprende las siguientes etapas:

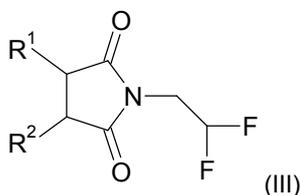
etapa (i): reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano de la fórmula (I)



5 con una imida de la fórmula (II)



en presencia de una base, para dar un compuesto de la fórmula (III)



10 en el que, en los compuestos de fórmulas (II) y (III), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se refieren en cada caso, independientemente entre sí, a hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo aromático de seis miembros que está dado el caso sustituido; y en el que la relación molar de base a la imida de fórmula (II) usada se encuentra en el intervalo de 0,8 a 5,

etapa (ii): escisión de 2,2-difluoroetilamina mediante la reacción del compuesto de la fórmula (III) con ácido, base o hidrazina.

15 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (II) está presente en forma de sal.

3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto de fórmula (II) es succinimida o ftalimida.

20 4. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base de la etapa (i) se selecciona de aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinolinas sustituidas o no sustituidas, trietilamina, trimetilamina, diisopropilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, tri-n-hexilamina, triciclohexilamina, N-metilciclohexilamina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-etilpiperidina, N,N-dimetilanilina, N-metilmorfolina, 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-tetrametilenetildiamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-di-etil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetil-amino)naftaleno, diazabicyclooctano (DABCO), diazabicyclononano (DBN), diazabicycloundecano (DBU), butilimidazol, metilimidazol, 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.

5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la base de la etapa (i) es carbonato de potasio o carbonato de sodio.

30 6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que un catalizador está adicionalmente presente en la etapa (i), seleccionándose el catalizador entre bromuros y yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros y yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquil- o tetraarilfosfonio, bromuro de tetrakis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetrakis(diethylamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetrakis(dipropilamino)fosfonio y bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metililo.

35 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el catalizador es bromuro de sodio, bromuro de potasio, yoduro de sodio, yoduro de potasio o bromuro de tetrabutilamonio.

8. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que se usan ácidos inorgánicos en la etapa (ii).

40 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico.

10. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la relación molar de ácido a la imida de fórmula (III) se encuentra en el intervalo de 0,8 a 100.