

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 636 776**

51 Int. Cl.:

C07C 209/08 (2006.01)

C07C 209/62 (2006.01)

C07C 211/15 (2006.01)

C07C 211/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2011 PCT/EP2011/069545**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12062702**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2011 E 11781782 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2638002**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina partiendo de un compuesto de bencilamina**

30 Prioridad:

12.11.2010 US 413045 P
12.11.2010 EP 10191061

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.10.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 636 776 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina partiendo de un compuesto de bencilamina

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina a través de la reacción de un compuesto de bencilamina con 2,2,-difluoro-1-haloetano.

5 La 2,2-difluoroetilamina es un producto intermedio importante en la preparación de principios activos. Se conocen varios procedimientos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina (por ejemplo el documento WO 2009/036901).

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 sentido, se prepara la amina deseada con una solución de diborano en tetrahidrofurano (THF). El rendimiento es de un 48 %.

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

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

Swarts, en el documento que lleva por título "Über einige fluorhaltige Alkylamine" [Sobre algunas alquilaminas que comprenden flúor] (Chem. Zentralblatt, volumen 75, 904, páginas 994-945) describe la preparación de 2,2-difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina, con la posterior separación de los dos productos por medio de destilación fraccionada o en forma de sales de clorhidrato o de oxalato, tras la conversión previa de los productos obtenidos. Swarts usa 1-bromo-2,2-difluoroetano como compuesto de partida y calienta el mismo durante un período de tiempo relativamente largo, concretamente 3 días, en el tubo de reacción con 2 moles de amoniaco alcohólico a temperaturas relativamente elevadas, concretamente 125-145 °C. El compuesto de partida se convierte completamente en los compuestos difluoroetilamina y tetrafluoroetilamina.

25 Aoki y col. (Tetrahedron Letters, Elsevier, Ámsterdam, NL, vol. 38, n.º 14, 7 de abril de 1997 (07/04/19977), páginas 2505 - 2506, XP004056744, ISSN 0040-4039) describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-bencil-2,2-difluoretanamina de fórmula (IV), en el que el compuesto de bencilamina se acila y entonces se reduce la amida generada.

La preparación de 2,2-difluoroetilamina también se describe por parte de Dickey y col. [Industrial and Engineering Chemistry, 1956, n.º 2, 209-213]. Se hace reaccionar 2,2-difluoro-1-cloroetano con hidróxido de amonio al 28 %, es decir una solución acuosa de amoniaco al 28 %, en un autoclave (autoclave de balanceo). Se calienta la mezcla de reacción a temperaturas de 135 °C a 140 °C durante 31 horas. Una vez que ha concluido la reacción, se filtra la mezcla de reacción y se destila la amina de la mezcla de reacción. No obstante, sin embargo, todavía queda una gran cantidad de amoniaco y algo de agua en el destilado, se seca la amina sobre hidróxido de sodio y se destila de nuevo.

Se obtuvo la amina de este modo con un rendimiento de un 65 %.

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

Todos estos procedimientos conocidos son desventajosos, en particular porque no se pueden llevar a cabo a una escala industrial (industrial) que resulte útil desde el punto de vista de la rentabilidad. Los rendimientos bajos y el uso de productos químicos caros y peligrosos, tales como, por ejemplo borohidruro de sodio/BF₃ o diborano, evitan que los procedimientos de acuerdo con Donetti y col. y Kluger y col. resulten apropiados para la preparación de 2,2-difluoroetilamina a escala industrial. El procedimiento de acuerdo con Kollonitsch y col. usa productos químicos peligrosos y no se obtiene 2,2-difluoroetilamina pura. El procedimiento de acuerdo con Dickey y col. y el procedimiento de acuerdo con Swarts son, de igual forma, inapropiados o no son rentables para su uso a escala industrial ya que requieren tiempos de reacción muy largos y al mismo tiempo no son selectivos, de manera que los rendimientos de los procedimientos no son satisfactorios.

Además, el uso de amoniaco a temperaturas elevadas es problemático ya que se necesita un equipo especial resistente a la presión, lo que resulta exigente y caro desde el punto de vista de seguridad.

Partiendo de procedimientos conocidos para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, ahora surge la cuestión de cómo se puede preparar 2,2-difluoroetilamina de manera simple y no costosa. Se entiende que la expresión

"procedimientos no costosos" significa aquellos procedimientos que se pueden llevar a cabo sin costes de financiación importantes, debido a que los materiales de partida, por ejemplo, no sean peligrosos, no surgen otros problemas técnicos, por ejemplo debidos a que la mezcla de reacción actúe de forma corrosiva, y/o se obtiene de forma satisfactoria 2,2-difluoroetilamina con un rendimiento elevado y con una pureza elevada debido, por ejemplo, a que la reacción tenga lugar en gran medida de forma selectiva.

Ahora se ha descubierto un procedimiento particularmente ventajoso para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, en el que se evitan las desventajas anteriores y que se puede llevar a cabo de manera simple a escala industrial. En el procedimiento de acuerdo con la invención, en una primera etapa, se convierte de forma selectiva un compuesto de 2,2-difluoro-1-haloetano en el compuesto deseado N-bencil-2,2-difluoroetanamina, en condiciones de reacción comparativamente moderadas y en un tiempo de reacción comparativamente corto. En una segunda etapa, se retira de nuevo el grupo bencilo por medio de hidrogenación catalítica y, por consiguiente, se obtiene la N,N-difluoroetilamina deseada.

Por lo tanto es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I)

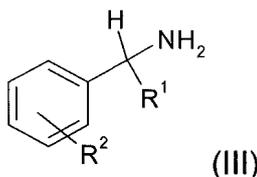


que comprende las siguientes etapas (i) y (ii):

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



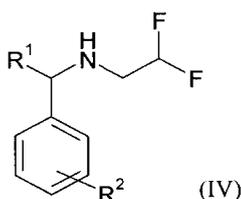
en la que Hal es cloro, bromo o yodo; Hal es preferentemente cloro o bromo, muy preferentemente cloro, con un compuesto de bencilamina de fórmula (III)



en la que:

R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente, R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆, y

R² es hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁-C₁₂ opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi-C₁-C₆ opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente, R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo-C₁-C₆ o alcoxi-C₁-C₃ (en particular metoxi), para dar un compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV)

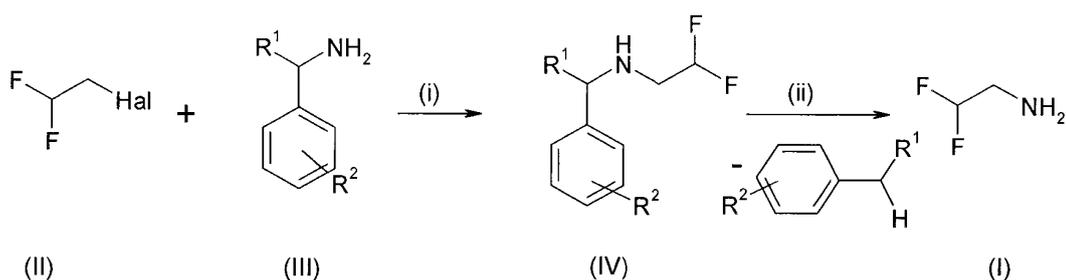


en la que R¹ y R² son como se ha definido anteriormente,

en presencia de una base orgánica o inorgánica, que es capaz de unir los compuestos de haluro de hidrógeno liberados;

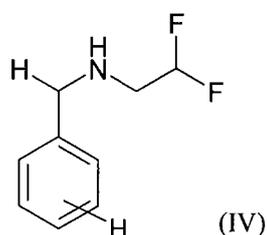
y

etapa (ii): hidrogenación catalítica del compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) obtenido en la etapa (i) para dar 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) o una sal del mismo. El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar por medio del siguiente esquema:

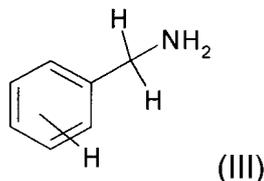


Se obtiene la 2,2-difluoroetilamina deseada, por medio del procedimiento de acuerdo con la invención, con buenos rendimientos, con tiempos de reacción reducidos y elevada pureza, motivo por el cual no resulta necesario de manera general reprocessar de forma extensiva el actual producto de reacción.

- 5 De igual modo, es objeto de la invención el procedimiento de la etapa (i) para la preparación de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV)



que comprende la reacción de 2,2-difluoro-1-cloroetano con bencilamina de fórmula (III)



- 10 en presencia de una base orgánica o inorgánica, que comprende las etapas de procedimiento, las condiciones de reacción y los reactantes descritos para la etapa (i). Se describe así mismo el uso de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) para la preparación de 2,2-difluoroetilamina, que comprende las etapas de procedimiento, las condiciones de reacción y los reactantes descritos para la etapa (ii).

- 15 Aunque que se sabe, por M. Hudlicky en "Chemistry of Organofluorine Compounds", 2ª edición, 1976, pp. 489-490, y Houben Weyl, E 10b/2, pp. 92-98, que el 2,2-difluoro-1-haloetano reacciona en condiciones básicas con eliminación de HHal (HCl , HBr o HI) dando fluoruro de vinilideno y, por consiguiente, no se encuentra disponible para la reacción en la etapa (i) y aunque se sabe, por J. Org. Chem. 2007, 72 (22), pp. 8569, que las 2,2-difluoroetilaminas son muy reactivas y es altamente probable que el compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) obtenido reaccione además en las condiciones de reacción de la etapa (i), los inventores han descubierto, de manera sorprendente, que el compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) se obtiene por medio de la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención con un buen rendimiento y una buena pureza, de manera que se puede prescindir de una purificación exhaustiva. Al final, por consiguiente, también se obtiene el compuesto 2,2-difluoroetilamina con un buen rendimiento, basándose en los materiales de partida usados en la etapa (i).

- 25 Con respecto a la alquilación de la etapa (i), los inventores han encontrado que, al contrario de la expectativa de que tendrán lugar más alquilaciones dobles o múltiples, si la suma de las cantidades molares del compuesto de bencilamina de fórmula (III) objeto de reacción y el neutralizante de ácido es menor que la cantidad molar de 2,2-difluorohaloetano de fórmula (II) usado, se consiguen rendimientos muy elevados. Si se usa el compuesto de bencilamina de fórmula (III) tanto como material de partida como neutralizante de ácido, también se aplica en el presente documento que la suma de la cantidad molar del compuesto de bencilamina de fórmula (III) que se hace reaccionar y la cantidad molar del compuesto de bencilamina de fórmula (III) que actúa como neutralizante de ácido sea menor que la cantidad molar de 2,2-difluoroetano de fórmula (II) usado.

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

- 35 En el procedimiento de acuerdo con la invención, además se hace uso preferentemente de compuestos de

bencilamina de fórmula (III) en los que

(a) R¹ se escoge entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo o i-propilo y en la que R² se escoge entre el grupo constituido por hidrógeno, metilo, cloro y metoxi; o

5 (b) R¹ se escoge entre un grupo constituido por hidrógeno y metilo y R² se escoge entre un grupo constituido por hidrógeno, metilo y cloro; o

(c) R¹ y R² son cada uno hidrógeno.

Se conocen los compuestos de bencilamina de fórmula (III). Se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos y, en algunos casos, se encuentran disponibles comercialmente.

10 Es particularmente preferida la reacción, en el procedimiento de acuerdo con la invención, de 2,2-difluoro-1-cloroetano, como compuesto de fórmula (II), con un compuesto de bencilamina de fórmula (III) en la que los radicales R¹ y R² tienen los significados mencionados anteriormente en los puntos (a), (b) o (c).

15 A menos que se indique lo contrario, el término "alquilo", solo o en combinación con otros términos, tales como por ejemplo, alcoxi, se refiere a cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas con hasta 12 átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₁₂, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₆, de forma particularmente preferida con hasta 4 átomos de carbono, es decir, alquilo-C₁-C₄. Ejemplos de dichos alquilos son metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, n-, iso-, s- o t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo. Los alquilos pueden estar sustituidos con halógeno. A menos que se indique lo contrario, "halógeno" o "Hal" es flúor, cloro, bromo o yodo.

20 La reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II) con el compuesto de bencilamina de fórmula (III) de la etapa (i) se puede llevar a cabo de forma pura, es decir, sin adición de disolvente, o en presencia de un disolvente.

25 En el caso de añadir un disolvente a la mezcla de reacción en la etapa (i), preferentemente se usa en tal cantidad que la mezcla de reacción siga siendo agitable de forma satisfactoria durante todo el procedimiento. De manera ventajosa, el uso del disolvente se lleva a cabo, basándose en el volumen de 2,2-difluoro-1-haloetano usado, en una cantidad de 1 a 50 veces, preferentemente de 2 a 40 veces y de forma particularmente preferida de 2 a 20 veces. También se entiende que el término "disolvente" significa, de acuerdo con la invención, mezclas de disolventes puros. Los disolventes apropiados son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Disolventes apropiados de acuerdo con la invención son en particular agua, éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metiloterc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, isopropiléter, dietilenglicoldimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dioxano y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno); compuestos tales como dióxido de tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, sulfóxido de dipropilo, sulfóxido de bencilo y metilo, sulfóxido de diisobutilo, sulfóxido de dibutilo o sulfóxido de diisoamilo; 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, tal como disolventes derivados de petróleo con componentes con puntos de ebullición dentro del intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de punto de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroina, benceno, tolueno o xileno); compuestos aromáticos halogenados (por ejemplo, clorobenceno o diclorobenceno); amidas (por ejemplo, hexametilfosforamida, formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dipropilformamida, N,N-dibutylformamida, N-metilpirrolidina, N-metilcaprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona, octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolidina, N-formilpiperidina o N,N-1,4-diformilpiperazina); nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo, isobutironitrilo o benzonitrilo); cetonas (por ejemplo acetona) o sus mezclas.

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

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

50 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de uno o más neutralizantes de ácido que son capaces de unirse a los compuestos de haluro de hidrógeno (es decir, HCl, HBr o HI) liberados en la reacción.

55 Neutralizantes de ácido apropiados son todas las bases orgánicas e inorgánicas que sean capaces de unirse a los compuestos de haluro de hidrógeno liberados. Ejemplos de bases orgánicas son bases de nitrógeno terciarias, tales como, por ejemplo, aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinolinas sustituidas o no sustituidas, trietilamina, trimetilamina, diisopropil-etilamina, 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-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina,

quinaldina, N,N,N,N-tetrametiletilendiamina, N,N-dimetil-1,4-diazaciclohexano, N,N-dietil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononano (DBN), diazabicicloudodecano (DBU), butilimidazol y metilimidazol.

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

10 La proporción molar de neutralizante de ácido, en particular de las bases anteriormente mencionadas, con respecto al compuesto de bencilamina de fórmula (III) usado se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3, de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3. El uso de cantidades más grandes de base resulta técnicamente posible pero, sin embargo, provoca una disminución del rendimiento.

15 Normalmente, la proporción molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto a amina de fórmula (III) usada se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:2, y de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:1.

20 En una forma de realización preferida, el compuesto de bencilamina de fórmula (III) se usa como neutralizante de ácido, de manera que no se tiene que usar un neutralizante de ácido adicional. En este caso, normalmente la proporción molar de 2,2-difluoro-1-haloetano con respecto a la amina de fórmula (III) usada se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 1:3, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 1:2,5 y de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:2.

El compuesto de bencilamina de fórmula (III) y la base también se pueden introducir en el 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II).

25 Aunque la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo de forma general sin adición de un catalizador, también se pueden utilizar catalizadores que aceleren la reacción de un compuesto de bencilamina de fórmula (III) con 2,2-difluorohaloetano en la etapa (i). Se reduce la temperatura de reacción por medio del uso de un catalizador, que también tiene como resultado una reducción de la presión intrínseca de la mezcla de reacción. Si la presión intrínseca no es demasiado elevada, la operación se puede llevar a cabo en condiciones industrialmente más simples.

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

40 De los catalizadores anteriormente mencionados, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de tetrabutilamonio y bromuro de tetrafenilfosfonio son particularmente apropiados para acelerar la reacción de la etapa (i). Se deben destacar particularmente yoduro de sodio y yoduro de potasio.

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

45 Si se encuentra presente un catalizador en la etapa (i), se usa, basándose en el 2,2-difluoro-1-haloetano de la fórmula (II), en una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente un 25 % en peso. En principio, son posibles concentraciones más elevadas. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente un 0,2 a aproximadamente un 25 % en peso, de forma particularmente preferida de aproximadamente un 0,4 a aproximadamente un 20 % en peso y de forma muy particularmente preferida de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 15 % en peso. No obstante, preferentemente el catalizador también se pueden usar en una concentración de aproximadamente un 0,05 a aproximadamente un 3 % en peso, de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 10 % en peso o de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 10 % en peso.

55 La reacción de la etapa (i) se lleva a cabo en principio a presión intrínseca en un recipiente de ensayo cerrado resistente a la presión (autoclave). La presión durante la reacción (es decir, la presión intrínseca) depende de la temperatura de reacción usada, el 2,2-difluoro-1-haloetano usado, el catalizador usado y la cantidad usada de compuesto de bencilamina de fórmula (III). De igual forma, la presión también depende del disolvente usado, si el

disolvente se encuentra presente en la etapa (i). Si se desea un aumento de presión, se puede conseguir un aumento adicional de presión por medio de la adición de un gas inerte, tal como nitrógeno o argón.

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

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

15 La duración de reacción de la reacción en la etapa (i) es corta y se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 20 horas. Es posible una duración de reacción más larga pero no resulta útil desde el punto de vista de rentabilidad.

20 La mezcla de reacción de la etapa (i) se procesa bien por medio de filtración y posterior destilación fraccionada o bien por medio de dilución (adición de agua en la cual se disuelven posibles sales) de la mezcla de reacción y posterior separación de fases, seguida de destilación fraccionada. La base o el compuesto de bencilamina de fórmula (III) se pueden volver a liberar por medio de liberación con una base adicional, por ejemplo una solución de hidróxido de sodio y, por consiguiente, se pueden retroalimentar de nuevo al procedimiento.

El compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) se somete posteriormente a la hidrogenación catalítica de la etapa (ii).

25 En la hidrogenación catalítica del compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) para dar 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) en la etapa (ii), se introduce hidrógeno gaseoso en el interior del recipiente de reacción o se produce *in situ* en el recipiente de reacción por medio del uso de ácido fórmico o hidrazina y sus derivados o sus sales.

30 Se puede hacer uso, como catalizador para la hidrogenación catalítica de acuerdo con la etapa (ii), de cualquier catalizador apropiado para la hidrogenación catalítica conocido por la persona experta en la materia. Por ejemplo, son posibles catalizadores de paladio, catalizadores de platino, catalizadores de níquel Raney o catalizadores de cobalto Raney, catalizadores de Lindlar, catalizadores de rutenio y catalizadores de rodio. Además de estos catalizadores heterogéneos, también se pueden usar catalizadores homogéneos. Preferentemente, los catalizadores apropiados comprenden uno o más metales de los Grupos 8 - 10 de la Tabla Periódica, en particular uno o más metales escogidos entre hierro, rutenio, osmio, cobalto, rodio, iridio, níquel, paladio y platino. Los metales pueden estar presentes en cualquier forma química, por ejemplo, elemental, coloidal, en forma de sales u óxidos, junto con agentes de formación de complejos tales como quelatos, o en forma de aleaciones, pudiendo también comprender las aleaciones, además de los metales listados anteriormente, otros metales, tales como, por ejemplo, aluminio. Los metales pueden estar presentes en forma sobre soporte, es decir, aplicados a cualquier soporte, preferentemente un soporte inorgánico. Carbón (grafito, carbón o carbón activo), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, carbonato de calcio, sulfato de bario y dióxido de titanio son apropiados, por ejemplo, como medios de soporte. Los catalizadores preferidos de acuerdo con la invención comprenden uno o más metales de los Grupos 8-10 de la Tabla Periódica sobre un medio de soporte inorgánico. Se otorga preferencia particular de acuerdo con la invención a catalizadores que comprenden platino y/o paladio y que se pueden aplicar a un medio de soporte inorgánico. Dichos catalizadores son, por ejemplo, PtO₂, Pd(OH)₂ sobre carbón activo (catalizador de Pearlman), catalizadores de níquel Raney y catalizadores de Lindlar. Se pueden usar los catalizadores tanto en forma humedecida con agua como en forma seca. Preferentemente, el catalizador usado se reutiliza para varias reacciones.

50 Se usa el catalizador en el procedimiento de acuerdo con la invención, basado en el compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) usado, en una concentración de aproximadamente un 0,01 a aproximadamente un 30 % en peso. Preferentemente, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente un 0,1 a aproximadamente un 12 % en peso, preferentemente desde un 0,1 a aproximadamente un 2,5 % en peso.

55 La hidrogenación catalítica de la etapa (ii) se lleva a cabo en forma pura o en un disolvente apropiado. Si la etapa (ii) se lleva a cabo en un disolvente, preferentemente en este caso el disolvente también se usa en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca agitable durante todo el procedimiento. De manera ventajosa, se hace uso del disolvente, basado en el compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) usado, en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 veces (v/v), preferentemente de aproximadamente 2 hasta 40 veces y en de forma particularmente preferida de 2 a 10 veces.

Todos los disolventes orgánicos que sean inertes en condiciones de reacción son apropiados como disolvente.

También se entiende que el término "disolvente" significa, de acuerdo con la invención, mezclas de disolventes puros.

5 Disolventes apropiados de acuerdo con la invención en la etapa (i) son, en particular, agua, éteres (por ejemplo, etilpropiléter, metilterc-butiléter, n-butiléter, anisol, fenetol, ciclohexilmetiléter, dimetiléter, dietiléter, dimetilglicol, difeniléter, dipropiléter, diisopropiléter, di-n-butiléter, diisobutiléter, diisoamiléter, etilenglicoldimetiléter, etiloisopropiléter, dietilenglicodimetiléter, trietilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano y poliésteres de óxido de etileno y/o óxido de propileno); hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos (por ejemplo, pentano, hexano, heptano, octano, nonano, tal como éteres de petróleo con componentes con puntos de ebullición dentro del intervalo, por ejemplo, desde 40 °C hasta 250 °C, cimeno, fracciones de bencina dentro de un intervalo de punto de ebullición desde 70 °C hasta 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno o xileno); ácidos carboxílicos lineales y ramificados (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido isobutírico) y sus ésteres (por ejemplo, acetato de etilo y acetato de butilo), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, n-butanol e isobutanol) o sus mezclas.

10 Se otorga preferencia a los hidrocarburos aromáticos o alifáticos, en particular tolueno y xileno, metanol, ácido acético y acetato de *n*-butilo.

15 Se puede añadir un ácido orgánico o inorgánico en la etapa (ii) para acelerar la hidrogenación catalítica. Ejemplos de ácidos orgánicos son ácidos mono-, di- y tricarboxílicos, ramificados y no ramificados, alifáticos (por ejemplo ácido acético, ácido isobutírico, ácido oxálico, ácido cítrico y ácido trifluoroacético); derivados de ácido sulfónico (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-clorosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico). Ejemplos de ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico.

20 La proporción molar de ácido con respecto a compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) usado se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10, preferentemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 y de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1. En principio, es posible el uso de cantidades mayores de ácido. Con capacidad apropiada de manipulación, también se puede usar el ácido como disolvente.

25 La hidrogenación catalítica de la etapa (ii) se puede llevar a cabo a temperaturas dentro del intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 200 °C. Preferentemente, la temperatura interna se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 150 °C; de forma particularmente preferida dentro del intervalo de aproximadamente 40 °C hasta 130 °C.

30 La duración de reacción de la hidrogenación catalítica es corta y se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a 12 horas. Es posible una duración de reacción más larga pero no resulta útil desde el punto de vista de rentabilidad.

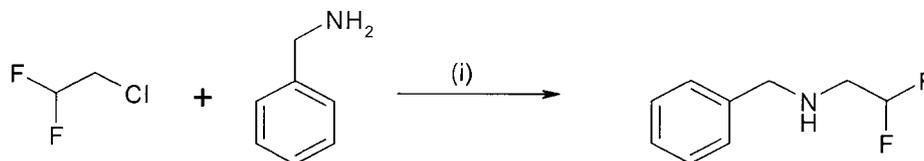
35 Se puede llevar a cabo la hidrogenación catalítica bajo sobrepresión (es decir, hasta aproximadamente 200 bar (20,0 MPa)) en un autoclave o a presión normal en una atmósfera de gas de hidrógeno. Con temperaturas de reacción elevadas en particular, puede ayudar el hecho de operar a presión elevada. Se puede conseguir el aumento (adicional) de presión suministrando un gas inerte, tal como nitrógeno o argón. Preferentemente, la hidrogenación de acuerdo con la invención se lleva a cabo a una presión dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 bar (10,0 MPa), de forma particularmente preferida a una presión dentro del intervalo de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 10 bar (aproximadamente 0,15 a aproximadamente 1,0 MPa).

40 La hidrogenación catalítica puede tener lugar como hidrogenación con bomba o en procedimiento discontinuo. En la hidrogenación con bomba, se añade de forma continua el compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV), que está disuelto en los disolventes descritos anteriormente o que se encuentra presente en forma pura, y en el procedimiento discontinuo por partes, a un autoclave. El autoclave se encuentra bajo atmósfera de hidrógeno y se introduce en el mismo al menos uno de los catalizadores anteriormente mencionados.

45 Tras el final de la reacción, se puede purificar la 2,2-difluoroetanamina de fórmula (I) obtenida, por medio de destilación. De manera alternativa, también se puede aislar y purificar la 2,2-difluoroetanamina de fórmula (I) en forma de sal, por ejemplo de clorhidrato. La sal se produce antes, durante o después de la hidrogenación catalítica, por medio de la adición de ácido. Posteriormente, se puede volver a liberar la sal por medio de la adición de una base.

50 La 2,2-difluoroetanamina de fórmula (I) se encuentra presente normalmente, tras la reacción de acuerdo con la invención, con una pureza tal que se puede usar posteriormente en el disolvente tras la filtración del catalizador.

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

Ejemplos de preparación**Ejemplo 1 - Preparación de N-bencil-2,2-difluoroetanamina (etapa (i))****Ejemplo 1.1**

- 5 Se calienta una cantidad de 1152 g (11,1 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 403 g de bencilamina (3,695 mol) en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 700 g de agua y se separa la fase acuosa. La fase acuosa contiene clorhidrato de bencilamina, que se convierte de nuevo en bencilamina libre por medio de la adición de una solución de hidróxido de sodio. En primer lugar, se destila la fase orgánica a presión normal, destilándose el 2,2-difluoro-1-cloroetano que no ha reaccionado. A continuación, se lleva a cabo de nuevo la destilación a vacío (a aproximadamente 200 mbar), destilándose el resto de trazas de 2,2-difluoro-1-cloroetano. Se obtiene una cantidad de 306 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina en forma de residuo de destilación con una pureza de un 98,9 %. Esto corresponde a un rendimiento de un 95,6 %, basado en la bencilamina que ha reaccionado. Es posible, por medio de una nueva destilación, obtener N-bencil-2,2-difluoroetanamina con una pureza mayor de un 99 %.
- 10
- 15 RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.2

- Se calienta una cantidad de 2 g (20 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 4,5 g (41 mmol) de bencilamina en 62 g de N-metilpirrolidona en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 50 g de ácido clorhídrico 1 N y se retira el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano y se ajusta a pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Posteriormente, se separan las fases y se somete a extracción de nuevo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se destila la fase orgánica. Se obtiene una cantidad de 2,4 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina, que corresponde a un rendimiento de un 66,2 %, basado en 2,2-difluoro-1-cloroetano usado.
- 20
- RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.3

- Se calienta una cantidad de 5 g (49,7 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 11,3 g (105 mmol) de bencilamina en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 100 g de ácido clorhídrico 1 N y se retira el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano y se ajusta a pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Posteriormente, se separan las fases y se somete a extracción de nuevo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se destila la fase orgánica. Se obtiene una cantidad de 3,5 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 41 %, basado en 2,2-difluoro-1-cloroetano usado.
- 30
- RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.4

- 35 Se calienta una cantidad de 10 g (92 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 5 g (46 mmol) de bencilamina y 5,2 g (51 mmol) de trietilamina en 18,7 g de N,N-dimetilacetamida en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 6 horas. Posteriormente, se añaden 100 g de ácido clorhídrico 1 N y se retira el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 30 ml de diclorometano y se ajusta a pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Posteriormente, se separan las fases y se somete a extracción de nuevo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se destila la fase orgánica. Se obtiene una cantidad de 7,1 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 90 %, basado en bencilamina.
- 40

Ejemplo 1.5

- Se calienta una cantidad de 10 g (92 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 5 g (46 mmol) de bencilamina y 5,2 g (51 mmol) de trietilamina en 20,6 g de N-metilpirrolidona en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 6 horas. Posteriormente, se añaden 100 g de ácido clorhídrico 1 N y se retira el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 30 ml de diclorometano y se ajusta a pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Posteriormente, se separan las fases y se somete a extracción de nuevo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se destila la fase orgánica. Se obtiene una cantidad de 7,3 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 93 %, basado en bencilamina.
- 45
- 50 RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.6

Se calienta una cantidad de 10 g (92 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 5 g (46 mmol) de bencilamina, 1 g de bromuro de potasio y 5,2 g (51 mmol) de trietilamina en 20,6 g de N-metilpirrolidona en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 6 horas. Posteriormente, se añaden 100 g de ácido clorhídrico 1 N y se retira el disolvente a vacío. Se disuelve el residuo en 30 ml de diclorometano y se ajusta a pH 8 con hidrogenocarbonato de sodio sólido. Posteriormente, se separan las fases y se somete a extracción de nuevo la fase acuosa con 20 ml de diclorometano. Se destila la fase orgánica. Se obtiene una cantidad de 7,4 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 94 %, basado en bencilamina.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

10 Ejemplo 1.7

Igual que Ejemplo 1.6. En lugar de 1 g de bromuro de potasio, se usan 1,5 g de yoduro de potasio. Se obtiene N-bencil-2,2-difluoroetanamina con un rendimiento de un 95 %, basado en bencilamina.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.8

15 Se calienta una cantidad de 10 g (92 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano, 5 g (46 mmol) de bencilamina y 5,2 g (51 mmol) de trietilamina en 20 g de agua en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 6 horas. Se extrae dos veces la solución de dos fases con 50 ml de diclorometano cada vez y se lavan las fases combinadas con 50 ml de agua y posteriormente se destilan. Se obtiene una cantidad de 5,2 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 66 %, basado en bencilamina.

20 RMN ¹H (CDCl₃): 7,24-7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.9

Igual que Ejemplo 1.5. Se calienta la mezcla de reacción a una temperatura interna de 140 °C durante 6 h. Se obtiene N-bencil-2,2-difluoroetanamina con un rendimiento de un 83 %, basado en bencilamina. RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

25 Se aísla el derivado dialquilado de N-bencil-N-(2,2-difluoroetil)-2,2-difluoroetanamina como componente secundario.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,25 - 7,37 (m, 5H), 5,73 (tt, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,0 (dt, 4H)

Ejemplo 1.10

30 Se calienta una cantidad de 768,1 g (7,39 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 400 g de bencilamina (3,695 mol) en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 700 g de agua y se separa la fase acuosa. Se destila la fase orgánica a presión normal y se destila el exceso de 2,2-difluoro-1-cloroetano. Se destilan las trazas restantes de 2,2-difluoro-1-cloroetano a vacío (200 mbar). Se obtiene una cantidad de 304 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina en forma de residuo con una pureza de un 97,2 %. Esto corresponde a un rendimiento de un 93,4 %, basado en bencilamina. Se puede volver a liberar el clorhidrato de bencilamina en la fase acuosa por medio de la adición de una solución de hidróxido de sodio y se puede usar de nuevo.

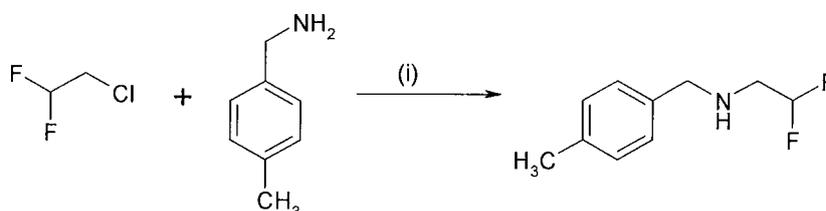
35 RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 1.11

40 Se calienta una cantidad de 757,9 g (7,39 mol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 800 g de bencilamina (7,39 mol) en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 1400 g de agua y se separa la fase acuosa. Se destila la fase orgánica a presión normal y se destila el exceso de 2,2-difluoro-1-cloroetano. Se destilan las trazas restantes de 2,2-difluoro-1-cloroetano a vacío (200 mbar). Se obtiene una cantidad de 587 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina en forma de residuo con una pureza de un 97,4 %. Esto corresponde a un rendimiento de un 93,4 %, basado en bencilamina. Se puede volver a liberar el clorhidrato de bencilamina en la fase acuosa por medio de la adición de una solución de hidróxido de sodio y se puede usar de nuevo. Otros 21 g de N-bencil-2,2-difluoroetanamina están presentes en la fase acuosa de manera que el rendimiento aumenta hasta un

45 96 %.

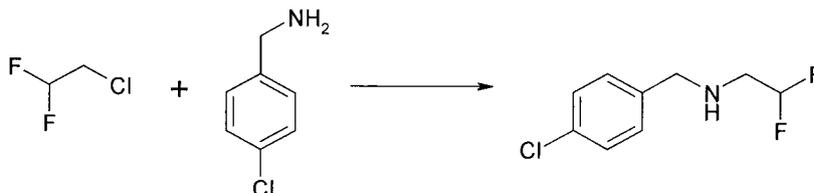
RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,35 (m, 5H), 5,84 (tt, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (dt, 2H)

Ejemplo 2 - Preparación de 2,2-difluoro-N-(4-metilbencil)etanamina (etapa (i))

Se calienta una cantidad de 26,2 g (242 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 10 g de 4-metilbencilamina (80,8 mmol) en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 50 g de agua y se separa la fase acuosa. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2,2-difluoro-1-cloroetano y se destilan las fases orgánicas combinadas como se describe en el Ejemplo 1.1. En este caso también, se puede convertir de nuevo el clorhidrato de 4-metilbencilamina que está presente en la fase acuosa en 4-metilbencilamina libre mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. Tras la destilación, se obtienen 4,3 g de 2,2-difluoro-N-(4-metilbencil)etanamina, que corresponde a un rendimiento de un 58 %, basado en la 4-metilbencilamina que ha reaccionado.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,18 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 5,82 (tt, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,93 (dt, 2H), 2,32 (s, 3H)

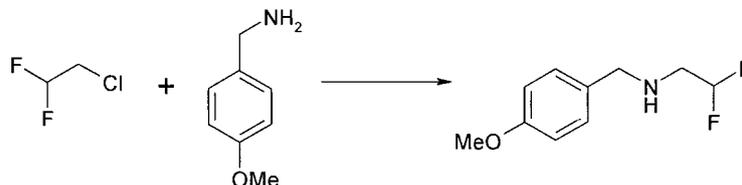
10 Ejemplo 3 - Preparación de 2,2-difluoro-N-(4-clorobencil)etanamina (etapa (i))



Se calienta una cantidad de 22,4 g (207 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 10 g (69 mmol) de 4-clorobencilamina en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 50 g de agua y se separa la fase acuosa. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2,2-difluoro-1-cloroetano y se destilan las fases orgánicas combinadas como se describe en el Ejemplo 1.1. En este caso también, se puede convertir de nuevo el clorhidrato de 4-clorobencilamina que está presente en la fase acuosa en 4-clorobencilamina libre mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. Tras la destilación, se obtienen 4,25 g de 2,2-difluoro-N-(4-clorobencil)etanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 61 %, basado en la 4-clorobencilamina que ha reaccionado.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,24 - 7,3 (m, 4H), 5,84 (tt, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,94 (dt, 2H)

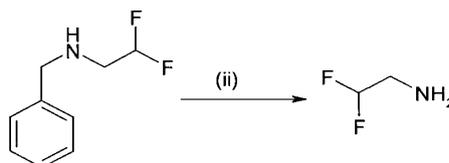
20 Ejemplo 4 - Preparación de 2,2-difluoro-N-(4-metoxibencil)etanamina (etapa (i))



Se calienta una cantidad de 23,15 g (214 mmol) de 2,2-difluoro-1-cloroetano y 10 g (71 mmol) de 4-metoxibencilamina en un autoclave a una temperatura interna de 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se añaden 50 g de agua y se separa la fase acuosa. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2,2-difluoro-1-cloroetano y se destilan las fases orgánicas combinadas como se describe en el Ejemplo 1.1. En este caso también, se puede convertir de nuevo el clorhidrato de 4-metoxibencilamina que está presente en la fase acuosa en 4-metoxibencilamina libre mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. Tras la destilación, se obtienen 4,93 g de 2,2-difluoro-N-(4-metoxibencil)etanamina. Esto corresponde a un rendimiento de un 68 %, basado en la 4-metoxibencilamina que ha reaccionado.

RMN ¹H (CDCl₃): 7,22 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,83 (tt, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (2H), 2,94 (dt, 2H)

30 Ejemplo 5 - Preparación de 2,2-difluoroetilamina (etapa (ii))



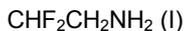
Ejemplo 5.1

Se disuelve una cantidad de 280 g (1,62 mol) de 2,2-difluoroetilbencilamina en 1260 ml de tolueno y se añaden 7,0 g de paladio sobre carbón activo (humedecido con agua, aproximadamente un 52 % en peso de agua). Tras la inertización, se aplican 600 bar de hidrógeno y se calienta la mezcla hasta 80 °C durante 10 horas. Tras la filtración del catalizador, se destila 2,2-difluoroetilamina. Se obtiene una cantidad de 109,8 g de 2,2-difluoroetilamina. Esto corresponde a un 5 rendimiento de un 84 %, basado en la 2,2-difluorobencilamina usada.

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

REIVINDICACIONES

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

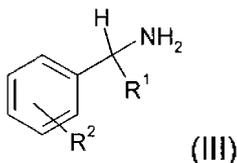


que comprende las etapas (i) y (ii):

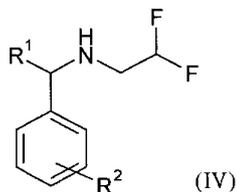
5 etapa (i): reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula (II)



con un compuesto de bencilamina de fórmula (III)



para dar un compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV)



10 en presencia de una base orgánica o inorgánica, que es capaz de unir los compuestos de haluro de hidrógeno liberados, en donde, en la fórmula (II), Hal es cloro, bromo o yodo, y, en las fórmulas (III) y (IV),

15 R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₁₂ dado el caso sustituido con halógeno, y
R² es hidrógeno, halógeno, o alquilo-C₁-C₁₂ o alcoxi-C₁-C₆ dado el caso sustituidos con halógeno;

y
etapa (ii): hidrogenación catalítica del compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV) obtenido en la etapa (i), por medio de la cual se obtiene 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) o una sal de la misma.

20 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que una parte del compuesto de bencilamina sirve como base, mientras que la otra parte del compuesto de bencilamina de fórmula (III) se hace reaccionar.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa (i), se usa trietilamina como base.

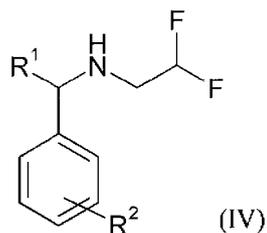
4. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, en el que en la etapa (i), la cantidad molar de 2,2-difluorohaloetano de fórmula (II) usado es mayor que la cantidad molar de base y de compuesto de bencilamina de fórmula (III) que va a reaccionar.

25 5. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa (i) se lleva a cabo sin disolvente.

30 6. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la etapa (i) se lleva a cabo en presencia de un catalizador escogido entre bromuros y yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquifosfonio, haluros de tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilio o mezclas de los mismos.

35 7. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que en las fórmulas (III) y (IV), R¹ y R² son cada uno hidrógeno y, en la fórmula (II), Hal es cloro.

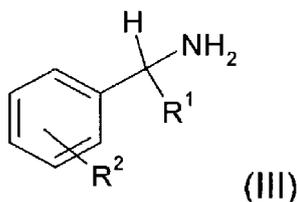
8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-bencil-2,2-difluoroetanamina de fórmula (IV)



que comprende la reacción de 2,2-difluoro-1-haloetano de fórmula general (II)



con un compuesto de bencilamina de fórmula (III)



5 en presencia de una base orgánica o inorgánica, que es capaz de unir los compuestos de haluro de hidrógeno liberados,

10 en el que, en la fórmula (II),
Hal es cloro, bromo o yodo,
y, en las fórmulas (III) y (IV),
R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₁₂ dado el caso sustituido con halógeno, y
R² es hidrógeno, halógeno, o alquilo-C₁-C₁₂ o alcoxi-C₁-C₆ dado el caso sustituidos con halógeno.

15 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8,
en el que en las fórmulas (III) y (IV)
R¹ es hidrógeno o alquilo-C₁-C₆, y
R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, alquilo-C₁-C₆ o alcoxi-C₁-C₃ o metoxi.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que, en las fórmulas (III) y (IV), R¹ y R² son cada uno hidrógeno y, en la fórmula (II), Hal es cloro.

20 11. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que una parte del compuesto de bencilamina usado sirve como base, mientras que la otra parte del compuesto de bencilamina de fórmula (III) se hace reaccionar.

12. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 10, en el que se usa trietilamina como base.

25 13. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 12, en el que la cantidad molar de 2,2-difluorohaloetano de fórmula (II) usado es mayor que la cantidad molar de base y de compuesto de bencilamina de fórmula (III) que va a reaccionar.

14. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 13, llevándose a cabo sin disolvente.

30 15. El procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 14, llevándose a cabo el procedimiento en presencia de un catalizador escogido entre bromuros y yoduros de metal alcalino, bromuro de amonio, yoduro de amonio, bromuros de tetraalquilamonio, yoduros de tetraalquilamonio, haluros de tetraalquifosfonio, haluros de tetraarilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, cloruro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio, bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilio o mezclas de los mismos.