

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 927**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/61** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2015 PCT/EP2015/055639**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140198**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2015 E 15710775 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3119747**

54 Título: **Método para la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetano-1-amina mediante alquilación de 2,2-difluoroetilamina**

30 Prioridad:

**21.03.2014 EP 14161110**

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

**13.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MORADI, WAHED AHMED;  
SCHLEGEL, GÜNTER y  
SCHNATTERER, ALBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 699 927 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).

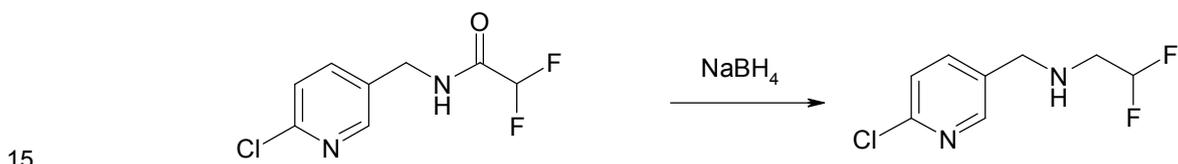
## DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetano-1-amina mediante alquilación de 2,2-difluoroetilamina

5 La presente invención se relaciona con un novedoso proceso económicamente y ecológicamente eficiente para la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina a partir de 2,2-difluoroetilamina y 2-cloro-5-(clorometil)piridina (CCMP), en presencia de una base inorgánica, en donde la base inorgánica es NaOH, La N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina es un intermediario importante en la preparación de ingredientes activos agroquímicos (véase el documento WO-A-2007/115644). Se han descrito diversos procesos para preparar N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina. Sin embargo, los procesos existentes tienen diversos inconvenientes como se describe a continuación.

10 Por ejemplo, el documento WO-A-2009/036900 divulga un proceso para la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina por hidrogenación de amida de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroacetamida (esquema 1).

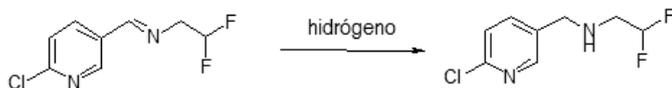
Esquema 1:



La desventaja de este proceso es que emplea hidruros complejos y muy costosos, tales como borohidruro de sodio, que requiere medidas de seguridad altamente elaboradas.

El documento WO 2009/036901 describe la reducción de N-(6-cloropiridin-3-il)metilen-2,2-difluoroetanamina con hidrógeno (esquema 2).

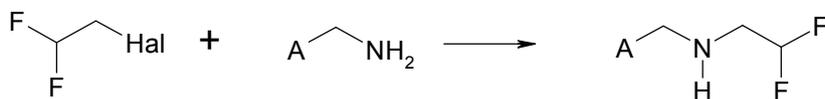
20 Esquema 2:



La desventaja de este proceso es que emplea hidrógeno, ya que aquí también el uso de hidrógeno requiere medidas de seguridad altamente elaboradas.

25 El documento WO-A-2011/157650 describe la preparación de derivados de 2,2-difluoroetanamina a partir de 2,2-difluoro-1-haloethanes y aminas primarias en presencia de bases orgánicas (esquema 3).

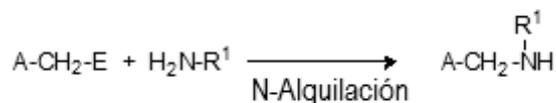
Esquema 3:



La desventaja de este proceso es que la reacción necesita llevarse a cabo en un aparato de alta presión.

30 La publicación de patente WO-A-2007/115644, en relación con la preparación de compuestos 4-aminobut-2-enolido activos como insecticidas, describe la preparación de compuestos de fórmula general A-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>1</sup>, donde A representa heterociclos específicos y R<sup>1</sup> representa haloalquilo, por alquilación del nitrógeno (esquema 4).

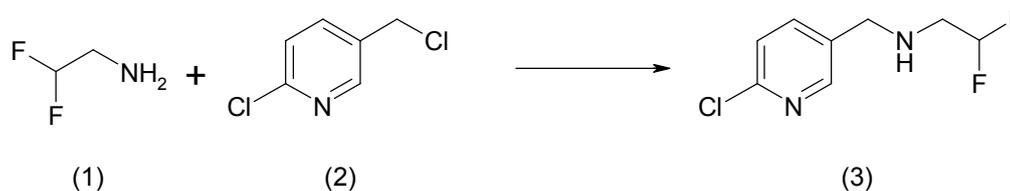
Esquema 4:



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

5 Específicamente, el documento WO-A-2007/115644 describe la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (3)) que se sintetiza a partir de CCMP (compuesto (2)) y 2,2-difluoroetan-1-amina (compuesto (1)) en presencia de trietilamina (véase el esquema 5). Los compuestos (1), (2) y trietilamina se emplean en cantidades equimolares. El producto deseado se obtiene con un rendimiento de 53%.

Esquema 5:



10 El proceso descrito en el documento WO-A-2007/116544 para la preparación de compuestos de fórmula A-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>1</sup>, donde A representa heterociclos específicos y R<sup>1</sup> representa haloalquilo, es desventajoso puesto que la polialquilación del nitrógeno se puede producir durante la reacción. Esto conduce a la pérdida de rendimiento que es también evidente en el rendimiento del ejemplo citado específicamente. El rendimiento fue de solo del 53%. Estas polialquilaciones pueden reducirse solamente mediante el uso de un gran exceso de amina. Sin embargo, la recuperación por destilación de la costosa amina es generalmente laboriosa y conduce a pérdidas.

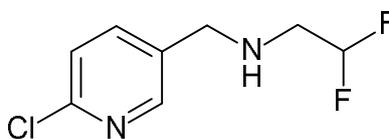
15 El documento WO-A-2014/001245 describe un proceso para preparar N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina en presencia de N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig). Sin embargo, el documento WO-A-2014/001245 no divulga la realización de la reacción en presencia de una base inorgánica tal como NaOH, por ejemplo.

20 La base de Hünig es una base muy costosa que es difícil de obtener en una gran escala industrial y que se emplea en cantidades equimolares en el proceso de acuerdo con el documento WO-A-2014/001245. Después de la reacción, la base está presente en la fase acuosa en forma de clorhidrato de amina. Con el fin de recuperar la base libre, es necesario mezclar la fase acuosa con una base inorgánica, separar las fases y someter la fase orgánica a una manipulación por destilación. La recuperación por destilación de la valiosa base de Hünig es generalmente laboriosa y conduce a pérdidas. La fase acuosa comprende además del mismo modo la base de Hünig, es decir, en  
25 concentraciones típicas de aproximadamente 1% en peso como base libre de Hünig. Esto conduce a pérdidas adicionales. La base libre de Hünig contamina además las aguas residuales, y las aguas residuales requieren así de tratamiento posterior adicional.

30 Sin embargo, debido a la importancia de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina como un bloque de construcción en la síntesis de ingredientes activos agroquímicos es necesario encontrar un proceso que se pueden emplear de manera económica y a gran escala industrial. También es deseable obtener N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina en alto rendimiento y pureza, de tal manera que el compuesto objetivo preferiblemente no necesite ser sometido a ninguna - potencialmente compleja - purificación adicional.

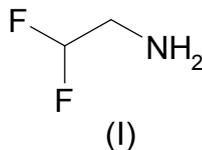
35 Ahora se ha encontrado un proceso para preparar N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina que evita las desventajas de los procesos existentes, es, además, muy simple, económico y amigable con el medio ambiente para llevar a cabo y así se puede emplear en una gran escala industrial. En particular, el novedoso proceso de acuerdo con la invención evita el uso de la base de Hünig.

La presente invención se relaciona así con un procesos para la preparación de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina de fórmula (III)

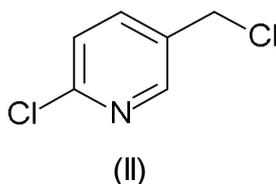


(III)

en donde 2,2-difluoroetilamina de fórmula(I)



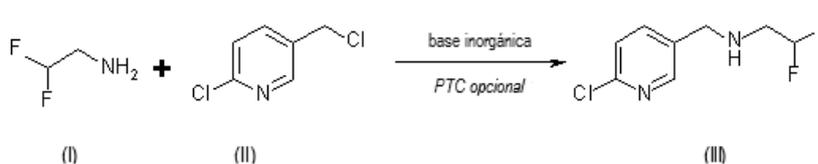
se hace reaccionar con 2-cloro-5-(clorometil)piridina de fórmula(II)



5 en presencia de una base inorgánica, en donde la base inorgánica es NaOH.

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

Esquema 6:



10 El proceso de acuerdo con la invención ofrece la N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina deseada de fórmula (III) en muy buenos rendimientos y alta pureza.

15 Esto es sorprendente, ya que los expertos en la técnica no podrían suponer que la 2,2-difluoroetilamina empleada de fórmula (I) es estable en presencia de NaOH. Por el contrario, era de esperarse que la base inorgánica podría desprotonar la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) en el átomo de carbono fluorado para efectuar una reacción de eliminación y que el derivado de 2,2-difluoroetilamina experimentaría entonces polimerización, ciclización o alguna otra reacción.

El proceso de acuerdo con la invención produce el compuesto deseado en una pureza que generalmente hace innecesaria una manipulación extensiva del producto de reacción. El proceso da como subproducto el cloruro del metal alcalino empleado con la base inorgánica, en concreto NaCl cuando se usa NaOH como base inorgánica. Esta es una gran ventaja sobre los procesos descritos en el documento WO-A-2014/001245 y WO-A-2007/115644.

20 El proceso de acuerdo con la invención hace adicionalmente posible lograr, usando la base inorgánica económica, rendimientos que sean comparables con, o incluso superiores a los obtenidos usando los procesos descritos en los documentos WO-A-2007/115644 y WO-A-2014/001245, en donde la trietilamina (WO-A-2007/115644) y la base de Hünig (WO-A-2014/001245), respectivamente, se emplean como base de nitrógeno terciario. Este es el caso cuando se usa NaOH como base inorgánica.

25 El proceso de acuerdo con la invención se efectúa en presencia de NaOH.

La base inorgánica se emplea preferiblemente pura o como una solución acuosa en el proceso de acuerdo con la invención. La mezcla de reacción es así preferiblemente bifásica. Sorprendentemente, la base inorgánica es efectiva a pesar de la condición bifásica del sistema de reacción.

30 El uso de la base inorgánica en el proceso de acuerdo con la invención tiene la ventaja de que prácticamente toda la 2,2-difluoroetilamina (I) no consumida puede así ser destilada con facilidad y devuelta una vez más al proceso como reactivo. El proceso puede así ser llevado a cabo de una manera que es particularmente económica en términos de costes y recursos.

35 El uso de NaOH hace que sea posible alcanzar rendimientos más altos que los obtenidos usando otras bases inorgánicas. Esto también se desprende de los ejemplos. Es por lo tanto se emplea NaOH en el proceso de acuerdo con la invención.

La reacción de 2,2-difluoroetilamina con CCMP es exotérmica y por lo tanto la reacción se efectúa así preferiblemente bajo temperaturas de reacción relativamente moderadas por razones de seguridad del proceso.

Se ha encontrado que, sorprendentemente, en presencia adicional de un catalizador de transferencia de fase (PTC), la reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones relativamente moderadas. De acuerdo con lo anterior, esta versión alternativa del proceso también forma parte de la materia objeto de la invención.

En el proceso de acuerdo con la invención, la relación molar de la base inorgánica (basado en OH<sup>-</sup>) a la CCMP empleado de fórmula (II) está preferiblemente en el rango de 10: 1 a 0,1: 1. Está más preferiblemente en el rango de 5: 1 a 0,5: 1 y lo más preferiblemente en el rango de 2: 1 a 1: 1. El uso de mayores cantidades de base inorgánica es posible en principio, pero en general es poco rentable. La base inorgánica puede también usarse en cantidades catalíticas.

En el proceso de acuerdo con la invención, la 2,2-difluoroetilamina de fórmula (I) se usa preferiblemente en exceso. La relación molar de CCMP de fórmula general (II) a la 2,2-difluoroetilamina empleada está preferiblemente en el rango de 1:1.5 a 1:20, más preferiblemente en el rango de 1:2 a 1:10 y más preferiblemente de 1:2.5 a 1:5.

Puesto que los reactivos son líquidos, el proceso de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo sin un solvente de reacción adicional. Se apreciará que la reacción también se puede llevar a cabo en presencia de un solvente.

La reacción de acuerdo con la invención puede llevarse a cabo sobre un amplio rango de temperaturas (por ejemplo, en el rango de 1°C a 100°C). La reacción se lleva a cabo preferiblemente sobre un rango de temperatura de 30°C a 60°C.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a presión atmosférica (esto es, 950-1050 mbar absoluto). Sin embargo, el proceso también puede, en principio, llevarse a cabo a presión elevada o presión reducida.

El tiempo de reacción es corto y está preferiblemente en el rango de 0.5 a 5 horas. Un mayor tiempo de reacción es posible, pero en general, económicamente inviable.

Para la manipulación de la mezcla de reacción, el exceso de 2,2-difluoroetilamina (DFEA) empleado es recuperado preferiblemente por destilación y puede ser reutilizado.

Después de la destilación de DFEA, la mezcla de reacción puede ser opcionalmente y preferiblemente, mezclada con un solvente inerte - por ejemplo, tolueno, xileno, butironitrilo o n-butanol - y con agua y la DFEA puede ser separada subsecuentemente.

Después del ajuste de pH opcional de la solución, preferiblemente a un valor en el rango de 5.5-6, la N-[(6-cloropiridin-3-il) metil]-2,2-difluoroetan-1-amina se separa. El derivado de 2,2-difluoroetilamina de fórmula (III) puede ser aislado subsecuentemente a presión atmosférica o bajo presión reducida, preferiblemente por destilación.

La base inorgánica se emplea preferiblemente pura o como una solución acuosa. De acuerdo con lo anterior, en una realización preferida, el proceso de acuerdo con la invención se lleva a cabo en presencia de agua y en la presencia adicional de un catalizador de transferencia de fase (PTC).

Los catalizadores de transferencia de fase (PTC) son en principio conocidos para un experto en la técnica. Es preferible cuando precisamente se emplea un catalizador de transferencia de fase. Sin embargo, también es posible emplear dos o aún más catalizadores de transferencia de fase diferentes. Los catalizadores de transferencia de fase particularmente útiles y preferiblemente empleados son sales orgánicas de amonio o de fosfonio, sales de tetraalquilamonio en particular, sales de benciltrialquilamonio, sales de tetraalquifosfonio, sales de benciltrialquifosfonio y mezclas de los mismos.

Entre estos, se da preferencia a sales orgánicas de amonio, en particular sales de tetraalquilamonio, sales de benciltrialquilamonio. Las sales de este tipo incluyen, por ejemplo, cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio, hidrogenosulfato de tetra-n-butilamonio, cloruro o bromuro de tri-n-butilmetilamonio, hidrogenosulfato de tri-n-butilmetilamonio, cloruro o bromuro de benciltrietilamonio, hidrogenosulfato de benciltrietilamonio, cloruro o bromuro de trioctilmetilamonio e hidrogenosulfato de trioctilmetilamonio.

Se da preferencia particular al uso de cloruro o bromuro de tetra-n-butilamonio disponibles comercialmente y cloruro de trioctilmetilamonio disponible comercialmente.

El catalizador de transferencia de fases se emplea en cantidades catalíticas y los expertos en la técnica pueden seleccionar dicho catalizador de transferencia de fase y determinar las concentraciones útiles de los mismos por medio de experimentos de rutina.

No obstante es ventajoso cuando la cantidad del catalizador de transferencia de fase empleado está en el rango de 0.01 a 30% en moles con base en la CCMP de fórmula (II). Dicha cantidad está preferiblemente en el rango de 0.05 a 5% en moles, más preferiblemente en el rango de 0.1 a 3% en moles, con base en la CCMP de fórmula (II).

El uso de un catalizador de transferencia de fase hace que sea posible llevar a cabo la reacción bajo condiciones de reacción relativamente moderadas. Esto puede ser un requisito de seguridad del proceso y también tiene la ventaja de formación reducida de componentes secundarios. La mezcla de reacción se puede manipular con más facilidad lo que a su vez puede llevar a mayores rendimientos del producto objetivo deseado.

- 5 El uso de un catalizador de transferencia de fase hace que sea posible llevar a cabo el proceso bajo condiciones de reacción relativamente moderadas y así hace al proceso económicamente más ventajoso.

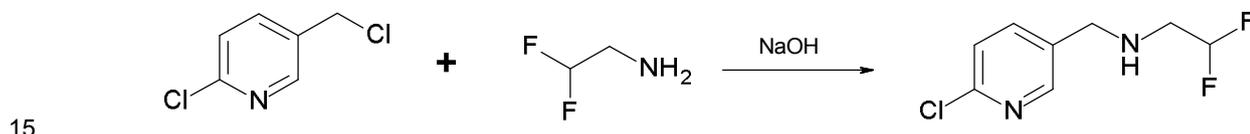
En otra realización preferida, el proceso se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Es sorprendente que el proceso también se pueda llevar a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase a pesar de la condición bifásica del sistema de reacción.

10 **Ejemplos:**

La presente invención se describe más particularmente con referencia a los ejemplos que siguen sin estar limitada a los mismos.

**A. Procedimiento experimental**

Ejemplo 7 (experimento 7, de la invención)

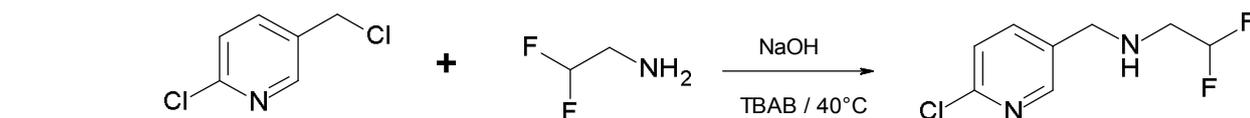


3684.7 g (45.0 mol) de 2,2-difluoroetilamina (DFEA, contenido de GC: 99%) y 1931.1 g de NaOH (15.45 mol; 32%) se calientan hasta 55°C. Se agregan gota a gota 496 g de una fusión de CCMP (CCMP, 3 mol, contenido de GC: 98%) a esta mezcla durante 0.5 horas a aproximadamente 55°C. La mezcla de reacción se agita inicialmente durante unas 2 horas adicionales a 55°C. Se agregan entonces unos 1983.9 g adicionales de CCMP (CCMP, 12 mol, 98%) gota a gota durante 2 horas. La suspensión se agita durante unas 2 horas adicionales a aproximadamente 55°C. El exceso de DFEA se separa por destilación bajo presión reducida a aproximadamente 55°C y entre 325 y 120 mbar, se agregan 1968 g de butanol y 1750 g de agua y la fase orgánica se separa. Esto produce 5420.8 g de una solución de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina en n-butanol con una pureza de GC de 55.7 % en peso. El rendimiento químico de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina determinado por GC usando un estándar externo y con base en la CCMP empleada es de 97.40%.

20

25

Ejemplo 6 (experimento 6, de la invención con TBAB)



121.60 g (1.50 mol) de 2,2-difluoroetilamina (DFEA, contenido de GC: 98%), 1.21 g de bromuro de tetra-n-butilamonio (TBAB, 3.75 mmol) y 64.37 g de NaOH (0.52 mol; 32%) se calientan hasta 40°C. Se agregan gota a gota 16.29 g de CCMP (0.1 mol, contenido de GC: 99.5%, CCMP destilado) a esta mezcla durante 0.5 horas a aproximadamente 40°C. La mezcla de reacción se agita inicialmente durante unas 2 horas adicionales a 40°C. Se agregan entonces gota a gota unos 65.16 g adicionales de CCMP (0.4 mol, contenido de GC: 99.5%, CCMP destilado) durante 2 horas. La suspensión se agita durante unas 2 horas adicionales a aproximadamente 40°C. El exceso de DFEA se separa por destilación bajo presión reducida a aproximadamente 40°C, se agregan 89.8 g de butironitrilo y 75 g de agua y la fase orgánica se separa. Esto produce 212 g de una solución de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina en butironitrilo con una pureza de GC de 44.9%. El rendimiento químico de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina determinado por GC usando un estándar externo y con base en la CCMP empleada es de 92.12%.

35

Solamente el Ejemplo 6 se llevó a cabo bajo condiciones relativamente moderadas de 40°C, y la reacción fue detenida antes de que hubiera finalizado. Los rendimientos obtenidos son por lo tanto más bajos que en los Ejemplos 7-14 en los que se emplea NaOH asimismo como base inorgánica

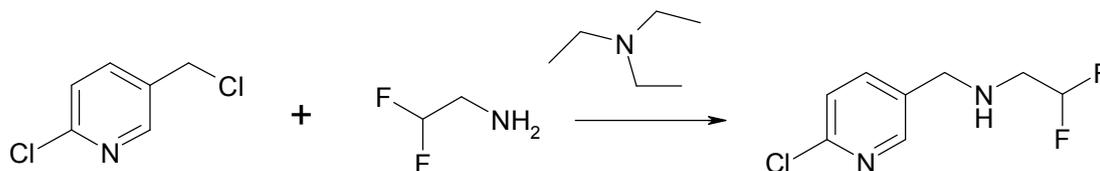
40

Ejemplos 1-5 y 8-15 y 17

Todos los otros ejemplos llevados a cabo con y sin TBAB y la base correspondiente (Ejemplos 1-5, 8-15 y 17) se llevaron a cabo de manera análoga a la del Ejemplo 7 y en los experimentos con TBAB la mezcla de reacción inicial comprendió DFEA, la base y TBAB y se calentó a 55°C.

45

Ejemplo 16 (de acuerdo con WO-A-2007/115644) usando trietilamina como base



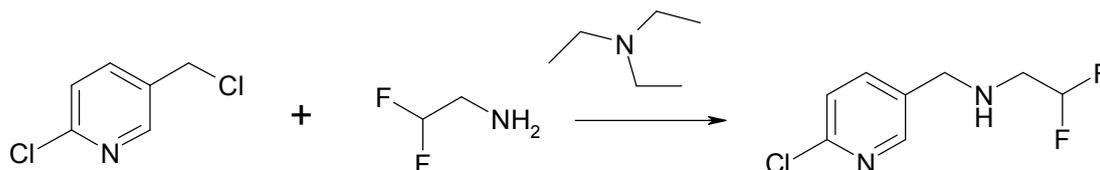
5 74.4 g (0.90 mol) de 2,2-difluoroetilamina (contenido: 98%) y 48.5 g (0.48 mol) de trietilamina (contenido: 99%) se calientan hasta 55°C. Se agregan gota a gota 49.5 g (0.30 mol) de CCMP (contenido: 98%) a esta mezcla durante 2.5 horas a esta temperatura. La solución de color amarillo se agita durante 2 horas adicionales a esta temperatura y se destilan entonces 74.0 g de una mezcla de 2,2-difluoroetilamina y trietilamina.

De acuerdo con GC utilizando un estándar externo la recuperación del exceso de 2,2-difluoroetilamina es 0.50 mol (83%) la recuperación del exceso de trietilamina es 0.11 mol (60%).

10 El residuo se mezcla con 217 g de tolueno y 55 g de agua, se enfrió hasta 20°C y se agrega ácido clorhídrico al 20% para establecer un pH de 6. La fase acuosa inferior se separa y el solvente se elimina por destilación de la fase orgánica.

El rendimiento químico de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina determinado por HPLC usando un estándar externo y con base en la CCMP empleada es de 62%.

Ejemplo 17 utilizando trietilamina como base (no es de la invención)



15 86.0 g (1.05 mol) de 2,2-difluoroetilamina (DFEA, contenido de GC: 99%) y 36.85 g de trietilamina (0.36 mol; 99%) se calientan hasta 55°C. Se agregan gota a gota 11.57 g de una fusión de CCMP (CCMP, 0.07 mol, contenido de GC: de una fusión de CCMP (CCMP, 3 mol, contenido de GC: 98%) a esta mezcla durante 0.5 horas a aproximadamente 55°C. La mezcla de reacción se agita inicialmente durante 2 horas adicionales a 55°C. Se agregaron entonces gota a gota 46.29 g adicionales de CCMP (CCMP, 0.28 mol, 98%) durante 2 horas. La suspensión se agita durante unas 2 horas adicionales a aproximadamente 55°C. El exceso de DFEA es separado por destilación bajo presión reducida a aproximadamente 55°C y entre 325 y 120 mbar, se agregan butanol y agua y la fase orgánica se separa. Esto produce 211 g de una solución de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina en n-butanol con una pureza de GC de 27.94 % en peso. El rendimiento químico de N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina determinado por GC usando un estándar externo y con base en la CCMP empleada es de 81.87%.

## B. Resultados:

(Los experimentos 1-5, 15, 16 y 17 no son de la invención, los experimentos 6-14 son de la invención)

Tabla 1

Experimento	Base	Catalizador de transferencia de fase [mol%]	Solvente	Agente de extracción	Rendimiento [% de GC estand,]
1	base de Hünig	ninguno	n-PrCN	n-PrCN	92,9
2	ninguno	ninguno	4 eq, DFEA	ninguno	88,7
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ninguno	agua/DFEA	n-PrCN	72,4
4	KOH	3 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	84,5

30

(continuación)

Experimento	Base	Catalizador de transferencia de fase [mol%]	Solvente	Agente de extracción	Rendimiento [% de GC estand.]
5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	82,5
6 <sup>40°C</sup>	NaOH	0,75 mol% de TBAB	ninguno	n-PrCN	93,1
7	NaOH	ninguno	ninguno	n-butanol	97,4
8	NaOH	ninguno	n-PrCN	n-PrCN	98,4
9	NaOH	ninguno	xileno	xileno	97,2
10	NaOH	2 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	96,7
11	NaOH	1 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	96,0
12	NaOH	0,5 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	95,2
13	NaOH	0,5 mol% de TBAB	ninguno	n-butanol	95,2
14	NaOH	0,75 mol% de TBAB	ninguno	n-PrCN	98,8
15	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ninguno	agua/DFEA	n-PrCN	72,4

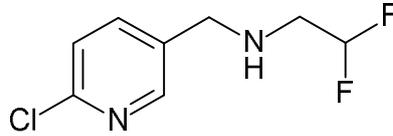
TBAB: bromuro de tetra-n-butilamonio (catalizador de transferencia de fase),  
 Base de Hünig: N,N-diisopropiletilamina (base de WO-A-2014/001245),  
 n-PrCN: butironitrilo,  
 KOH (85 % en peso)  
 DFEA: 2,2-difluoroetilamina,  
 eq.: equivalentes,

Los resultados (experimentos 1-17) muestran que

- 5 • la reacción puede llevarse a cabo con buenos rendimientos utilizando bases inorgánicas lo que hace que sea posible evitar simultáneamente todas las desventajas asociadas con el uso de la base de Hünig (difícil de obtener a gran escala industrial, manipulación laboriosa y recuperación etc.),
- la reacción se puede llevar a cabo usando NaOH para conseguir rendimientos claramente superiores a los alcanzados usando trietilamina como base (los Ejemplos 16 y 17 de acuerdo con el documento WO-A-2007/115644),
- 10 • utilizando NaOH como base inorgánica hizo posible alcanzar rendimientos claramente superiores a los alcanzados mediante otras bases inorgánicas (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Los rendimientos obtenidos utilizando NaOH o KOH como base inorgánica estaban entre 93.1% y 98.8% (Ejemplos 6-14), mientras que los rendimientos alcanzados utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o KOH como base inorgánica estaban solamente en la región del 72.4% y 84.5% (Ejemplos 3, 4, 5 y 15).
- 15 • Se lograron los más altos rendimientos utilizando NaOH como base inorgánica (93.1% -98.8%),
- la reacción es exitosa tanto en presencia como en ausencia de un catalizador de transferencia de fase (TBAB).

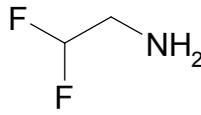
**REIVINDICACIONES**

1. Proceso para preparar N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,2-difluoroetan-1-amina de fórmula(III)



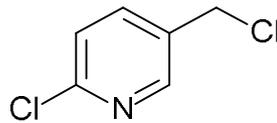
(III)

5 en el que se hace reaccionar 2,2-difluoroetilamina de fórmula(I)



(I)

con 2-cloro-5-(clorometil)piridina de fórmula(II)



(II)

10

en presencia de una base inorgánica, en donde la base inorgánica es NaOH.

2. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

15 3. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de amonio o de fosfonio orgánica.

4. Proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo en ausencia de un catalizador de transferencia de fase.

5. Proceso de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 4, en el que la 2,2-difluoroetilamina no consumida de fórmula (I) se separa por destilación después de la reacción y a continuación se devuelve al proceso como reactivo.