



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103003241 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 30

(21) 申请号 201180034593. 8

代理人 王媛 钟守期

(22) 申请日 2011. 06. 10

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 213/61 (2006. 01)

61/354, 933 2010. 06. 15 US

10166019. 9 2010. 06. 15 EP

(56) 对比文件

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

CN 101466705 A, 2009. 06. 24, 全文.

US 20060014764 A1, 2006. 01. 19, 全文.

2013. 01. 14

审查员 秦雪

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2011/059691 2011. 06. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/157650 DE 2011. 12. 22

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 N·吕 延斯-迪特马尔·海因里希

W·A·莫拉迪 C·冯克

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限

公司 11285

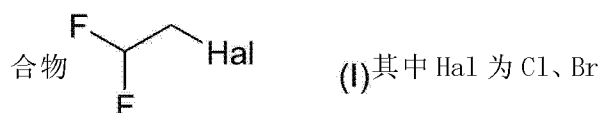
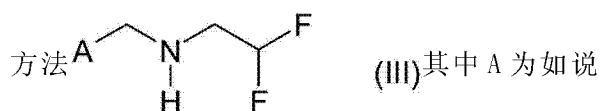
权利要求书2页 说明书7页

(54) 发明名称

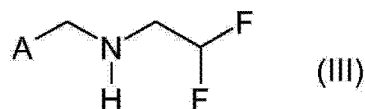
通过用 2,2- 二氟乙基 -1- 卤代乙烷烷基化制备 2,2- 二氟乙胺衍生物的方法

(57) 摘要

制备通式 (III) 的 2,2- 二氟乙胺衍生物的方法

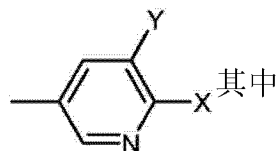


1. 制备通式(III)的 2, 2- 二氟乙胺衍生物的方法



其中

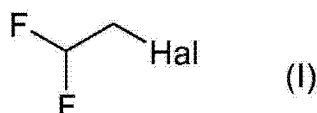
A 为任选地被取代的杂环, 所述杂环选自: 吡啶 -2- 基、吡啶 -4- 基和吡啶 -3- 基, 其任选地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基在 6 位取代, 以及选自下式的吡啶 -3- 基



X 为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 卤代烷基, 并且

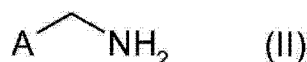
Y 为卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 卤代烷氧基、叠氮基或氰基,

所述方法通过将通式(I)的 2, 2- 二氟乙基 -1- 卤代乙烷化合物



其中 Hal 为 Cl、Br 或碘

与通式(II)的胺任选地在碱的存在下反应而进行



其中 A 为如上定义。

2. 权利要求 1 的方法, 其中使用的通式(I)的 2, 2- 二氟 -1- 卤代乙烷与通式(II)的胺的摩尔比在 1:1.5 至 20:1 的范围内。

3. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述碱选自叔氮碱、无机水性碱, 以及碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物、碳酸氢盐或碳酸盐。

4. 权利要求 3 的方法, 其中所述碱选自取代的和未取代的吡啶、取代的和未取代的喹啉以及通式(IV)的叔胺



其中

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或 C_{7-19} 芳基烷基, 或其中所述基团中的两个基团一起为 5 元至 8 元含氮杂环, 或其中所有三个基团一起为每个环具有 5-9 个环原子的 N- 杂双环或 N- 三环基团的一部分, 其中所述环可以含有其它杂原子, 例如氧或硫。

5. 权利要求 4 的方法, 其中所述碱选自三乙胺、三甲胺、二异丙基乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三正己胺、三环己胺、N- 甲基环己胺、N- 甲基吡咯烷、N- 甲基哌啶、N- 乙基哌啶、N, N- 二甲基苯胺、N- 甲基吗啉、吡啶、2- 甲基吡啶、3- 甲基吡啶、4- 甲基吡啶、2- 甲基 -5- 乙基吡啶、2, 6- 二甲基吡啶、2, 4, 6- 三甲基吡啶、4- 二甲基氨基吡啶、喹啉、喹哪啶、N, N, N, N- 四甲基乙二胺、N, N- 二甲基 -1, 4- 二氮杂环己烷、N, N- 二乙基 -1, 4- 二氮杂环己烷、1, 8- 双(二甲基氨基)萘、二氮杂二环辛烷、二氮杂二环壬烷、二氮杂二环十一烷、甲基

咪唑和丁基咪唑、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。

6. 权利要求 1 或 2 的方法, 其中所述反应在催化剂的存在下以及任选地在碱的存在下进行。

7. 权利要求 6 的方法, 其中所述催化剂选自碱金属溴化物和碱金属碘化物、溴化铵和碘化铵、四烷基溴化铵和四烷基碘化铵、四烷基卤化磷或四芳基卤化磷、四(二甲基氨基)溴化磷、四(二乙基氨基)溴化磷、四(二丙基氨基)氯化磷和四(二丙基氨基)溴化磷、以及二(二甲基氨基)[(1,3-二甲基咪唑啉-2-亚基)氨基]甲基溴化物。

8. 权利要求 6 的方法, 其中所述催化剂选自溴化钾、碘化钠、碘化钾、四丁基溴化铵和四苯基溴化磷。

通过用 2,2- 二氟乙基 -1- 卤代乙烷烷基化制备 2,2- 二氟乙胺衍生物的方法

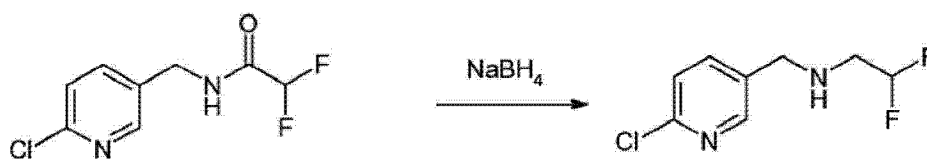
[0001] 本发明涉及由 2,2- 二氟乙基 -1- 卤代乙烷制备具体的 2,2- 二氟乙胺衍生物的方法。

[0002] 2,2- 二氟乙胺衍生物为可用于制备活性农用化学成分的中间体（参见 WO 2007/115644）。已知用于制备 2,2- 二氟乙胺衍生物的各种方法。

[0003] 例如,WO 2009/036900 描述了通过 N-[(6- 氯吡啶 -3- 基) 甲基]-2,2- 二氟乙酰胺的酰胺氢化制备 2,2- 二氟乙胺衍生物的方法（方案 1）。

[0004] 方案 1:

[0005]

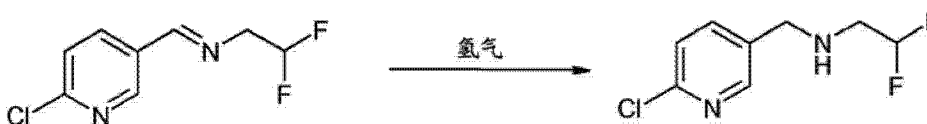


[0006] 该方法的缺点在于使用了配位氢化物（如硼氢化钠），因为氢化物昂贵并且其使用需要复杂的安全措施。

[0007] WO 2009/036901 描述了通过氢气还原 N-(6- 氯吡啶 -3- 基) 亚甲基 -2,2- 二氟乙胺（方案 2）。

[0008] 方案 2:

[0009]

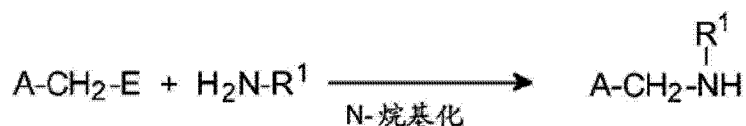


[0010] 该方法的缺点在于使用了氢气，因为该方法中使用氢气也需要非常复杂的安全措施。

[0011] 公开的申请 WO 2007/115644, 其涉及杀虫活性化合物 4-氨基丁-2-烯羟酸内酯的制备, 描述了通过氮的烷基化制备通式 A-CH₂-NH-R¹ 化合物, 其中 A 代表具体的杂环且 R¹ 代表卤代烷基（方案 3）。

[0012] 方案 3:

[0013]

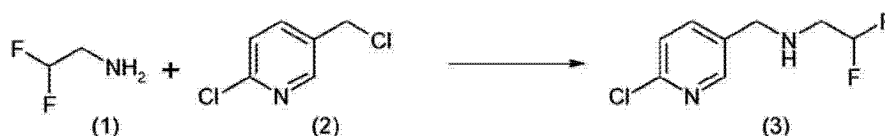


[0014] E = 卤素, 例如: 氯、溴、碘; 0- 甲苯磺酰基、0- 甲磺酰基

[0015] 具体而言, WO 2007/115644 描述了 N-[(6- 氯吡啶 -3- 基) 甲基]-2,2- 二氟乙-1- 胺（化合物 (3)）的制备, 该化合物由 2- 氯 -5- 氯甲基吡啶（化合物 (2)）和 2,2- 二氟乙-1- 胺（化合物 (1)）在三乙胺的存在下合成（见方案 4）。化合物 (1)、化合物 (2) 和三乙胺以等摩尔量使用。获得所需产物, 收率为 53%。

[0016] 方案 4:

[0017]



[0018] WO 2007/115644 还描述了以相同方法制备了化合物 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-3-氟丙-1-胺和 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2-氯-2-氟乙-1-胺。

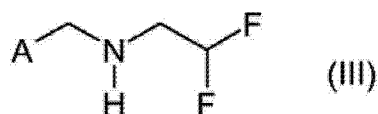
[0019] WO 2007/116544 中描述方法用于制备式 A-CH₂-NH-R¹ 化合物 (其中 A 代表具体的杂环且 R¹ 代表卤代烷基) 是不利的, 因为氮在反应过程中可被多烷基化。这导致了收率损失, 这从具体指明的实施例的收率中也是明显可见的。其收率仅为 53%。仅通过使用大过量的胺可减少这些多烷基化作用。除了胺通常非常昂贵的事实之外, 该方法还因此不经济, 因为需将已经加入的过量的并且未被转化的胺必须以复杂的方式处理或回收。

[0020] 然而, 由于 2,2-二氟乙胺衍生物作为合成活性农用化学成分用的单元的重要性, 必需发现可以工业规模并且廉价使用的方法。还希望以高收率和高纯度获得的具体的 2,2-二氟乙胺衍生物, 以使得目标化合物优选不需要经历任何其它可能复杂的纯化。但是, 上述方法不适于这一目的。

[0021] 现已发现制备具体的 2,2-二氟乙胺衍生物的方法, 该方法避免了已知方法的缺点, 此外, 该方法可简单并且廉价地实施, 使其可以工业规模使用。

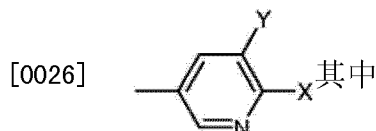
[0022] 因此, 本发明涉及制备具体的通式 (III) 的 2,2-二氟乙胺衍生物的方法

[0023]



[0024] 其中

[0025] A 为任选地被取代的杂环, 所述杂环选自: 吡啶-2-基、吡啶-4-基和吡啶-3-基, 其任选地被氟、氯、溴、甲基、三氟甲基或三氟甲氧基在 6 位取代; 和哒嗪-3-基, 其任选地被氯或甲基在 6 位取代; 和吡嗪-3-基、2-氯吡嗪-5-基和 1,3-噻唑-5-基, 其任选地被氯或甲基在 2 位取代; 和嘧啶基、吡唑基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、1,2,4-噁二唑基、异噻唑基、1,2,4-三唑基和 1,2,5-噻二唑基, 其任选地被下列取代: 氟、氯、溴、氰基、硝基、任选地被氟和 / 或氯取代的 C₁-C₄ 烷基、任选地被氟和 / 或氯取代的 C₁-C₃ 烷硫基、或任选地被氟或氯取代的 C₁-C₃ 烷基磺酰基、以及下式的吡啶-3-基



[0027] X 为卤素、C₁-C₁₂ 烷基或 C₁-C₁₂ 卤代烷基, 并且

[0028] Y 为卤素、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 卤代烷基、C₁-C₁₂ 卤代烷氧基、叠氮基或氰基,

[0029] 所述方法通过通式 (I) 的 2,2-二氟乙基-1-卤代乙烷化合物

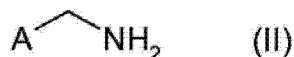
[0030]



[0031] 其中 Hal 为 Cl、Br 或碘

[0032] 与通式 (II) 的胺任选地在碱的存在下反应而进行

[0033]

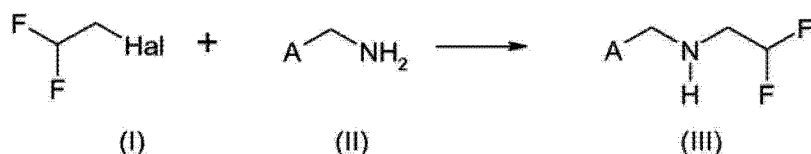


[0034] 其中 A 为如上定义。

[0035] 本发明的反应示于方案 5。

[0036] 方案 5：

[0037]



[0038] 所需的通式 (III) 的 2,2-二氟乙胺衍生物通过本发明的方法以良好的收率和高纯度获得。所需化合物以通常不必要对反应产物进行广泛后处理的纯度获得。

[0039] 使用本发明的方法,可以获得与 WO 2007/115644 中描述的方法相比更好的收率。

[0040] 在本发明上下文中,衍生物是指衍生自命名的有机碱结构(单元)并且具有相似结构的物质,即,2,2-二氟乙胺衍生物应理解为特别指包括 2,2-二氟乙胺单元的化合物。

[0041] 优选使用通式 (I) 的 2,2-二氟-1-卤代乙烷化合物,其中 Hal 为氯和溴。特别优选化合物 $\text{CHF}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ (2,2-二氟-1-氯乙烷)。

[0042] 此外,在本发明的方法中,优选使用通式 (II) 的化合物,其中 A 基团选自 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-甲基吡啶-3-基、6-三氟甲基吡啶-3-基、6-三氟甲氧基吡啶-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、6-甲基-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基或 2-甲基-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、2-三氟甲基嘧啶-5-基、5,6-二氟吡啶-3-基、5-氯-6-氟吡啶-3-基、5-溴-6-氟吡啶-3-基、5-碘-6-氟吡啶-3-基、5-氟-6-氯吡啶-3-基、5,6-二氯吡啶-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-碘-6-氯吡啶-3-基、5-氟-6-溴吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-氟-6-碘吡啶-3-基、5-氯-6-碘吡啶-3-基、5-溴-6-碘吡啶-3-基、5-甲基-6-氟吡啶-3-基、5-甲基-6-氯吡啶-3-基、5-甲基-6-溴吡啶-3-基、5-甲基-6-碘吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氟吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-氯吡啶-3-基、5-二氟甲基-6-溴吡啶-3-基和 5-二氟甲基-6-碘吡啶-3-基。优选 A 基团为 6-氟吡啶-3-基、6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、2-氯嘧啶-5-基、5-氟-6-氯吡啶-3-基、5,6-二氯吡啶-3-基、5-溴-6-氯吡啶-3-基、5-氟-6-溴吡啶-3-基、5-氯-6-溴吡啶-3-基、5,6-二溴吡啶-3-基、5-甲基-6-氯吡啶-3-基、5-氯-6-碘吡啶-3-基和 5-二氟甲基-6-氯吡啶-3-基。特别优选的 A 基团为 6-氯吡啶-3-基、6-溴吡啶-3-基、6-氯-1,4-哒嗪-3-基、2-氯-1,3-噻唑-5-基、5-氟-6-氯吡啶-3-基和 5-氟-6-溴吡啶-3-基。

[0043] 本发明的方法优选在碱的存在下发生。所使用的通式 (II) 的胺还可作为碱作用。

因此,在该情况下,必须增加通式 (II) 的胺的比例。

[0044] 本发明适合的碱为,例如,叔氮碱,如叔胺、取代的或未取代的吡啶、取代的或未取代的喹啉、取代的或未取代的咪唑、碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸氢盐或碳酸盐、以及其它无机水性碱。

[0045] 优选使用取代的和未取代的吡啶、取代的和未取代的喹啉和通式 (IV) 的叔胺

[0046] $\text{NR}^1\text{R}^2\text{R}^3$ (IV)

[0047] 其中

[0048] R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为 C_{1-12} 烷基、 C_{6-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或 C_{7-19} 芳基烷基,或其中所述基团中的两个基团一起为 5 元至 8 元含氮杂环,或其中所有三个基团一起为每个环具有 5-9 个环原子的 N- 杂双环或 N- 三环基团的一部分,其中所述环可以含有其它杂原子,例如氧或硫。

[0049] 本发明的通式 (IV) 的碱的实例为三乙胺、三甲胺、二异丙基乙胺、三正丙胺、三正丁胺、三正己胺、三环己胺、N- 甲基环己胺、N- 甲基吡咯烷、N- 甲基哌啶、N- 乙基哌啶、N, N- 二甲基苯胺、N- 甲基吗啉、吡啶、2- 甲基吡啶、3- 甲基吡啶、4- 甲基吡啶、2- 甲基 -5- 乙基吡啶、2,6- 二甲基吡啶、2,4,6- 三甲基吡啶、4- 二甲基氨基吡啶、喹啉、喹哪啶、N, N, N, N- 四甲基乙二胺、N, N- 二甲基 -1,4- 二氮杂环己烷、N, N- 二乙基 -1,4- 二氮杂环己烷、1,8- 双(二甲基氨基) 萘、二氮杂二环辛烷 (DABCO)、二氮杂二环壬烷 (DBN)、二氮杂二环十一烷 (DBU)、烷基咪唑(如甲基咪唑和丁基咪唑)。

[0050] 本发明的碱金属或碱土金属氢氧化物、碳酸氢盐或碳酸盐和其它无机水性碱的实例为氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、氢氧化钙、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾。所述无机碱任选地以浓度范围为约 10 重量%至 40 重量%的水溶液使用。

[0051] 特别优选的碱为三乙胺、三丁胺、吡啶、2- 甲基吡啶、3- 甲基吡啶、4- 甲基吡啶、2- 甲基 -5- 乙基吡啶、2,6- 二甲基吡啶、甲基咪唑、丁基咪唑、氢氧化钠或氢氧化钾。

[0052] 所使用的碱与式 (I) 的 2,2- 二氟 -1- 卤代乙烷的摩尔比可,例如,在约 10 至 0.5 的范围内。优选的范围为约 8 至 1,更优选的范围为约 6 至 1.1。使用更大量的碱原则上是可以的,但是不经济。

[0053] 本发明方法还可以在催化剂的存在下进行。合适的催化剂为那些加速与式 (II) 的胺反应的催化剂。也可为合适催化剂的混合物。本发明合适的实例为碱金属溴化物和碱金属碘化物(例如碘化钠、碘化钾、溴化钾);溴化铵和碘化铵;四烷基溴化铵和四烷基碘化铵(例如四乙基碘化铵);具体的卤化磷例如四烷基卤化磷或四芳基卤化磷(例如十六烷基三丁基溴化磷、十八烷基三丁基溴化磷、四丁基溴化磷、四辛基溴化磷、四苯基氯化磷和四苯基溴化磷)、四(二甲基氨基)溴化磷、四(二乙基氨基)溴化磷、四(二丙基氨基)氯化磷和四(二丙基氨基)溴化磷;和二(二甲基氨基)[(1,3- 二甲基咪唑啉 -2- 亚基) 氨基] 甲基溴化物。

[0054] 在本发明方法中,所使用的催化剂优选为溴化钾、碘化钠、碘化钾、四丁基溴化铵或四苯基溴化磷,更优选碘化钠或碘化钾和溴化钾。

[0055] 当 2,2- 二氟 -1- 氯乙烷用作化合物 (I) 时,特别有利的是在催化剂的存在下进行本发明的方法,因为随后反应进行得更快。

[0056] 在本发明方法中,基于所使用的式 (I) 的 2,2- 二氟 -1- 卤代乙烷计,催化剂以约

0.01 重量%至约 25 重量%的浓度使用。更高的浓度原则上是可以的。催化剂优选以约 0.2 重量%至约 25 重量%的浓度使用,更优选约 0.4 重量%至约 20 重量%,最优选约 0.5 重量%至约 15 重量%。然而,催化剂还可以优选以约 0.05 重量%至约 3 重量%,约 0.1 重量%至约 10 重量%或约 0.5 重量%至约 10 重量%的浓度使用。

[0057] 除非另作说明,在本发明上下文中,术语“烷基”——单独的或与其他术语相结合(例如卤代烷基)——的含义应理解为具有 1 至 12 个碳原子的饱和脂肪烃基团,其可以是支链的或无支链的。 C_1 - C_{12} 烷基的实例为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。在这些烷基中,特别优选 C_1 - C_6 烷基。尤其优选 C_1 - C_4 烷基。

[0058] 除非另作说明,本发明术语“芳基”的含义应理解为具有 6 至 14 个碳原子的芳族基团,优选苯基。

[0059] 除非另作说明,术语“芳基烷基”的含义应理解为本发明所定义的“芳基”与“烷基”的结合,该基团通常通过烷基连接;其实例为苄基、苯乙基或 α -甲基苄基,特别优选为苄基。

[0060] 在本发明上下文中,卤素取代的基团(例如卤代烷基)的含义应理解为被卤化一次或多于一次最高达最大可能取代基数目的基团。在多卤化的情况下,卤素原子可以相同或不同。在该情况下,卤素为氟、氯、溴或碘。

[0061] 在本文中,术语“烷氧基”——单独的或与其他术语相结合(例如卤代烷氧基)——的含义应理解为 O-烷基,其中术语“烷基”如上所定义。

[0062] 任选地被取代的基团可为单取代的或多取代的,并且在多取代的情况下取代基可以相同或不同。

[0063] 在本发明的方法中,所使用的通式 (I) 的 2,2-二氟-1-卤代乙烷与通式 (II) 的胺的摩尔比范围为约 1 : 1.5 至约 20 : 1。优选的范围为约 1 : 1 至约 10 : 1,更优选约 1 : 1 至约 3 : 1。

[0064] 本发明的方法可以不使用溶剂或使用溶剂进行。当使用溶剂时,其用量使得反应混合物在整个过程中具有良好的搅拌性。有利地是,基于所使用的式 (I) 的 2,2-二氟-1-卤代乙烷计,使用 1 至 50 倍量的溶剂,优选 2 至 40 倍量的溶剂,更优选 2 至 20 倍量的溶剂。

[0065] 可用于实施本发明方法的溶剂包括在反应条件下为惰性的所有有机溶剂。惰性溶剂为那些在各种情况下在给定条件下与潜在的反应伴侣 (reaction partner) 仅反应至难以察觉地微小程度——如果有的话——的溶剂。根据本发明,溶剂的含义还应理解为纯溶剂的混合物。

[0066] 本发明适合的溶剂特别为醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇(即正丁醇、叔丁醇、2-丁醇)、2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇、二甘醇);醚(例如乙基丙基醚、甲基叔丁基醚、正丁基醚、苯甲醚、苯乙醚、环己基甲基醚、二甲醚、二乙醚、乙二醇二甲醚、二苯醚、二丙基醚、二异丙基醚、二正丁基醚、二异丁基醚、二异戊基醚、乙二醇二甲醚、异丙基乙基醚、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四氢呋喃、二氧杂环己烷,以及环氧乙烷和/或环氧丙烷的聚醚);化合物例如四氢噻吩二氧化物和二甲基亚砷、四亚甲基亚砷(tetramethylene sulphoxide)、

二丙基亚砷、苄基甲基亚砷、二异丁基亚砷、二丁基亚砷、二异戊基亚砷；砷例如二甲基砷、二乙基砷、二丙基砷、二丁基砷、二苯基砷、二己基砷、甲基乙基砷、乙基丙基砷、乙基异丁基砷和五亚甲基砷 (pentamethylenesulphone)；脂族、脂环族或芳族烃（例如戊烷、己烷、庚烷、辛烷、壬烷、例如包括沸点范围在例如 40℃ 至 250℃ 范围内的组分的“石油溶剂”、甲基异丙基苯、沸点范围为 70℃ 至 190℃ 的石油馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、挥发油 (ligroin)、辛烷、苯、甲苯、氯苯、溴苯、二甲苯）；酯（例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯或乙酸异丁酯、碳酸二甲酯、碳酸二丁酯或碳酸亚乙酯、碳酸亚丙酯）；酰胺（例如六甲基磷酰胺、甲酰胺、N, N- 二甲基乙酰胺、N- 甲基甲酰胺、N, N- 二甲基甲酰胺、N, N- 二丙基甲酰胺、N, N- 二丁基甲酰胺、N- 甲基吡咯烷酮、N- 甲基己内酰胺、1, 3- 二甲基 -3, 4, 5, 6- 四氢 -2(1H)- 嘧啶、辛基吡咯烷酮、辛基己内酰胺、1, 3- 二甲基 -2- 咪唑啉二酮、N- 甲酰基哌啶、N, N'- 1, 4- 二甲酰基哌啶）或其混合物。

[0067] 在本发明方法中，所使用的溶剂优选为醇（特别是正丁醇）、酰胺（特别是 N- 甲基吡咯烷酮或 1, 3- 二甲基 -2- 咪唑啉二酮）、醚（特别是三甘醇二甲醚），和二甲基亚砷或四亚甲基亚砷或其混合物。

[0068] 本发明的反应可以在宽的温度范围内——例如在 50℃ 至 200℃ 的范围内进行。优选在 70℃ 至 160℃ 的温度范围内进行该反应。

[0069] 反应原则上在压力稳定的密闭的试验容器（高压釜）中在自生压力下进行。反应过程中的压力（即自生压力）取决于所使用的反应温度、所使用的溶剂和所使用的 2, 2- 二氟 -1- 卤代乙烷。当需要增大压力时，可以通过加入或供给惰性气体（例如氮气或氩气）来增加额外的压力。

[0070] 反应的反应时间短并且在约 0.5 至约 16 小时的范围内。更长的反应时间是可以的，但经济上不可行。

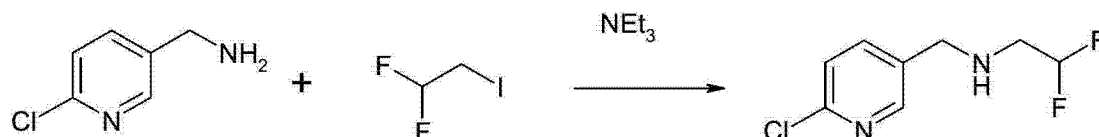
[0071] 反应混合物的后处理和纯化可以通过例如蒸馏式 (III) 的 2, 2- 二氟乙胺衍生物或通过相应的盐进行。通常，将反应混合物倒入水中并且将溶液的 pH 调节至 12。式 (III) 的 2, 2- 二氟乙胺衍生物可通过用溶剂萃取进行萃取然后在标准压力下或在减压下（优选通过蒸馏）分离。

[0072] 通式 (III) 的 2, 2- 二氟乙胺衍生物的盐，例如有机酸或无机酸的盐（例如盐酸盐或乙酸盐），优选通过结晶纯化。水溶性盐可以通过水溶液的萃取而纯化。然后胺可以最终通过与有机碱或无机碱反应而从其盐中释放出来。优选的碱为 NaHCO_3 、 Na_2CO_3 或 NaOH 。

[0073] 通过下述实施例对本发明进行详细说明，而不是对本发明进行限制。

[0074] 实施例 1

[0075]



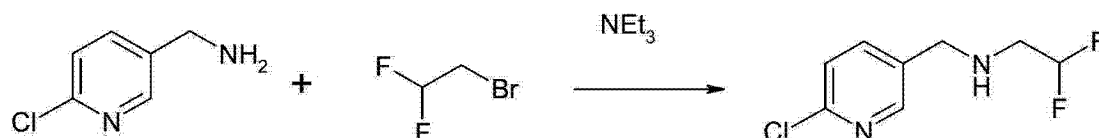
[0076] 首先向 26.3g (0.135mol) 的 2, 2- 二氟 -1- 碘乙烷、10g (0.067mol) 的 1-(6- 氯吡啶 -3- 基) 甲胺和 8.2g 的三乙胺中加入 31g 的 N- 甲基吡咯烷酮。将混合物加热至 100℃ 持续 50 分钟，然后再冷却至 80℃。在 80℃ 下减压蒸馏出 N- 甲基吡咯烷酮，将反应混合物倒入 50ml 水中。使用 3ml 的 45% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12，然后将混合物用 30ml 甲苯

萃取两次。随后将产品在减压下精细蒸馏。这样得到 11.1g 的 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺(相当于收率为 79.5%)。

[0077] NMR(d-DMSO): 1H(s, 8, 35ppm); 1H(dd, 7, 82ppm); 1H(d, 7, 46ppm); 1H(tt, 6, 02ppm); 2H(s, 3, 8ppm); 2H(td, 2, 9ppm)

[0078] 实施例 2

[0079]

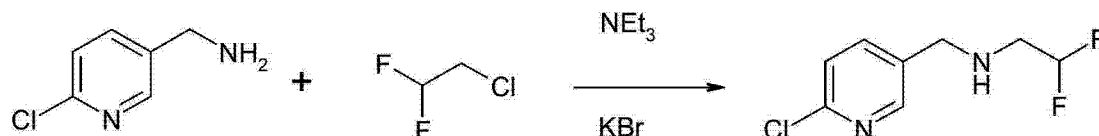


[0080] 首先向 19.9g(0.135mol) 的 2,2-二氟-1-溴乙烷、10g(0.067mol) 的 1-(6-氯吡啶-3-基)甲胺和 8.2g 的三乙胺中加入 31g 的 N-甲基吡咯烷酮。将混合物加热至 100℃ 持续 2 小时,然后再冷却至 80℃。在 80℃ 下减压蒸馏出 N-甲基吡咯烷酮,将反应混合物倒入 50ml 水中。使用 2ml 的 45% 氢氧化钠溶液调节 pH 至 12,然后将混合物用 30ml 甲苯萃取两次。随后将产品在减压下精细蒸馏。这样得到 11.5g 的 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺(相当于收率为 83.1%)。

[0081] NMR(d-DMSO): 1H(s, 8, 35ppm); 1H(dd, 7, 82ppm); 1H(d, 7, 46ppm); 1H(tt, 6, 02ppm); 2H(s, 3, 8ppm); 2H(td, 2, 9ppm)

[0082] 实施例 3

[0083]



[0084] 首先向 13.7g(0.135mol) 的 2,2-二氟-1-氯乙烷、10g(0.067mol) 的 1-(6-氯吡啶-3-基)甲胺和 8.2g 的三乙胺中加入 31g 的 N-甲基吡咯烷酮。此外,加入 4g(0.033mol) 的溴化钾。将混合物在高压釜中在自生压力下加热至 120℃ 持续 16 小时,然后再冷却至 80℃。在 80℃ 下减压蒸馏出 N-甲基吡咯烷酮,将反应混合物倒入 20ml 的 32% 盐酸中。减压下将混合物浓缩至干燥,随后用 10ml 的 45% NaOH 调节至 pH12。将混合物用 30ml 甲苯萃取三次,然后将有机相减压蒸馏。这样得到 9.8g 的 N-[(6-氯吡啶-3-基)甲基]-2,2-二氟乙胺(相当于收率为 71%)。

[0085] NMR(d-DMSO): 1H(s, 8, 35ppm); 1H(dd, 7, 82ppm); 1H(d, 7, 46ppm); 1H(tt, 6, 02ppm); 2H(s, 3, 8ppm); 2H(td, 2, 9ppm)