



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0032537  
(43) 공개일자 2015년03월26일

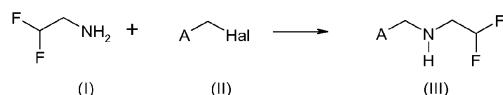
(51) 국제특허분류(Int. Cl.)	(71) 출원인
<i>C07D 213/61</i> (2006.01) <i>C07D 213/60</i> (2006.01)	바이엘 크로프사이언스 아게
(21) 출원번호	독일 40789 몬하임 알프레드-노벨-스트라세 50
(22) 출원일자(국제)	2013년06월24일
심사청구일자	없음
(85) 번역문 제출일자	2014년12월23일
(86) 국제출원번호	PCT/EP2013/063116
(87) 국제공개번호	WO 2014/001245
국제공개일자	2014년01월03일
(30) 우선권주장	(뒷면에 계속)
12174277.9 2012년06월29일	(74) 대리인
유럽특허청(EPO)(EP)	양영준, 안철균

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 2,2-디플루오로에틸아민의 알킬화에 의한 2,2-디플루오로에틸아민 유도체의 제조 방법

### (57) 요약

본 발명은 화학식 I의 2,2-디플루오로에틸아민을 3급 질소 염기의 존재 하에 화학식 II의 할라이드와 반응시키는 것인, 화학식 III의 2,2-디플루오로에틸아민의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 화학식 II 및 III에서,  $\text{Hal}$  및  $\text{A}$ 는 명세서에 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

바르시츠, 라파엘

독일 45136 에센 아르펠트슈트라쎄 27

슈나테레르, 알베르트

독일 51373 레버쿠젠 하베르슈트라쎄 75

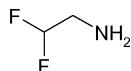
---

## 특허청구의 범위

## 청구항 1

하기 화학식 I의 2,2-디플루오로에틸아민을 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 하기 화학식 III의 할라이드와 반응시키는 것인, 하기 화학식 III의 2,2-디플루오로에틸아민의 제조 방법.

## <화학식 I>

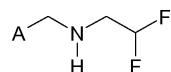


## <화학식 II>



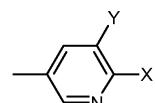
여기서,  $\text{Hal}$ 은 염소, 브로민 또는 아이오딘이다.

### <화학식 III>



화학식 II 및 III에서,

A는, 각각 6-위치에서 플루오린, 염소, 브로민, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시에 의해 치환될 수 있는 피리드-2-일, 피리드-4-일 또는 피리드-3-일 라디칼이거나, 또는 6-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 치환될 수 있는 피리다진-3-일이거나, 또는 각각 2-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 치환될 수 있는 피라진-3-일, 2-클로로피라진-5-일 또는 1,3-티아졸-5-일 라디칼이거나, 또는 플루오린; 염소; 브로민; 시아노; 니트로; 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된  $C_1-C_4$ -알킬; 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된  $C_1-C_3$ -알킬티오; 또는 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된  $C_1-C_3$ -알킬술포닐에 의해 치환될 수 있는 피리미디닐, 피라졸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴 또는 1,2,5-티아디아졸릴 라디칼이거나, 또는 하기 화학식의 피리드-3-일이고,



## 여기서

X는 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘,  $C_1-C_6$ -알킬 또는  $C_1-C_6$ -할로알킬이고,

Y는 플루오린, 염소, 브로민, 아이오딘,  $C_1-C_6$ -알킬,  $C_1-C_6$ -할로알킬,  $C_1-C_6$ -할로알콕시, 아지도 또는 시아노이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 사용되는 화학식 II의 할라이드에 대한 디이소프로필에틸아민의 몰비가 10 내지 0.5의 범위인 방법

### 첨구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 사용되는 화학식 II의 할라이드 대 2,2-디플루오로에틸아민의 몰비가 약 1:1.5 내지 약 1:20의 범위인 반응

## 첨구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 방법의 완료 후에 과량으로 존재하는 디이소프로필에틸아민 및 2,2-디플루오로에틸아민을 회수하여 방법에 다시 공급하는 것인 방법.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II의 할라이드로서 2-클로로-(5-클로로메틸)피리딘을 사용하여 화학식 III의 N-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민을 제조하는 것인 방법.

### 명세서

#### 기술분야

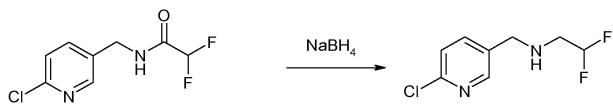
[0001] 본 발명은 2,2-디플루오로에틸아민으로부터 출발하여 특정 2,2-디플루오로에틸아민 유도체를 제조하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 2,2-디플루오로에틸아민 유도체는 농약 활성 성분의 제조시 중간체로서 유용하다 (WO 2007/115644 참조). 2,2-디플루오로에틸아민 유도체를 제조하는 여러 가지 방법이 공지되어 있다.

[0003] 예를 들어, WO 2009/036900은 N-[(6-클로로피리딘-3-일)메틸]-2,2-디플루오로아세트아미드를 아미드 수소화하여 2,2-디플루오로에틸아민 유도체를 제조하는 방법을 기재하고 있다 (반응식 1).

[0004] <반응식 1>



[0005] 이러한 방법은 나트륨 보로하이드라이드와 같은 착수소화물을 사용하는데, 이러한 수소화물은 사용하기에 고가이며 또한 안전 문제도 야기하고 있으므로 바람직하지 않다.

[0007] WO 2009/036901은 N-(6-클로로피리딘-3-일)메틸렌-2,2-디플루오로에탄아민을 수소로 환원시키는 것을 기재하고 있다 (반응식 2).

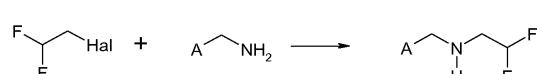
[0008] <반응식 2>



[0010] 이 방법은 수소를 사용하는데, 수소는 상당한 안전상의 문제점을 가지므로 바람직하지 않다.

[0011] WO 2011/157650은 2,2-디플루오로-1-할로에탄으로부터 출발하여 유기 염기의 존재 하에 1급 아민과 반응시켜 2,2-디플루오로에탄아민 유도체를 제조하는 방법을 기재하고 있다 (반응식 3).

[0012] <반응식 3>

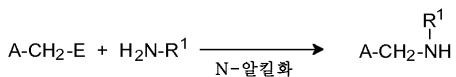


[0014] 이 방법의 단점은 반응이 고압 장치 (오토클레이브) 중에서 수행되어야 한다는 것이다.

[0015] 국제 출원 공개 WO 2007/115644는 살균충 활성이 있는 4-아미노부트-2-에놀리드 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 질소의 알킬화에 의해 화학식 A-CH2-NH-R<sup>1</sup>의 화합물 (여기서, A는 특정 헤테로사이클이고, R<sup>1</sup>은 할로알킬임)을 제조하는 방법을 기재하고 있다 (반응식 4).

[0016]

### <반응식 4>



E = Hal, 예를 들어, 염소, 브로민, 아이오딘; O-토실, O-메실

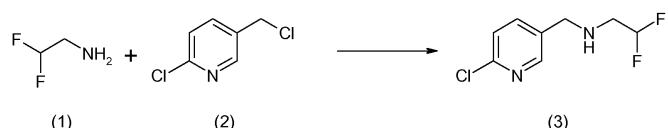
[0017]

[0018]

WO2007/115644는 N-[6-(2-디플루오로에탄-1-아민)-3-일메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민(화합물(3))의 제조 방법을 구체적으로 기재하고 있으며, 이 화합물은 트리에틸아민의 존재 하에 2-클로로-5-클로로메틸페리딘(화합물(2)) 및 2,2-디플루오로에탄-1-아민(화합물(1))으로부터 합성된다(반응식 5). 이 경우에, 화합물(1), (2) 및 트리에틸아민은 동물량으로 사용된다. 기재된 생성물은 수율 53%로 수득된다.

[0019]

### 〈발음식 5〉



[0020]

[0021]

WO 2007/116544에 기재된 화학식 A-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>1</sup>의 화합물 (여기서, A는 특정 헤테로사이클이고, R<sup>1</sup>은 할로알킬임)의 제조 방법은 반응 중에 질소의 폴리알킬화가 일어날 수 있다는 단점이 있다. 이는 수율의 손실로 이어지며, 이는 특별히 언급된 실시예의 수율에서도 볼 수 있다. 수율은 단지 53%였다. 이러한 폴리알킬화는 아민을 아주 과량으로 사용하는 경우에만 감소될 수 있다. 그러나, 고가 아민의 종류를 통한 회수는 일반적으로 노동 집약적이고, 손실이 일어나지 않을 수 없다.

〔0022〕

농약 활성 성분의 합성을 위한 빌딩 블록으로서 2,2-디플루오로에틸아민 유도체의 중요성으로 인해, 산업적 규모로 경제적으로 사용될 수 있는 방법을 찾는 것이 필요하다. 또한, 특정 2,2-디플루오로에틸아민 유도체를 고수율 및 고순도로 수득함으로써, 표적 화합물이 복잡할 수도 있는 추가의 정제 과정을 거치지 않아도 되는 것이 또한 바람직하다.

## 발명의 내용

## 해결하려는 과제

[0023]

공지된 방법의 단점을 가지지 않으며, 간편하고 경제적으로 수행될 수 있어 산업적으로 사용될 수 있는, 특정 2,2-디풀루오로에틸아민 유도체의 제조 방법이 본 발명에 이르리 밝혀졌다.

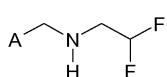
## 과제의 해결 수단

[0024]

따라서, 본 발명의 방법은 화학식 III의 특성 2,2-디플루오로에틸아민 유통체를 제조하는 방법에 관한 것으로,

[0025]

### <한하시 III>



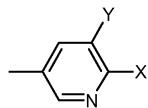
[0026]

(상기 식에서,

[0028]

A는, 각각 6-위치에서 플루오린, 염소, 브로민, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시에 의해 치환될 수 있는 피리드-2-일, 피리드-4-일 또는 피리드-3-일 라디칼이거나, 또는 6-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 치환될 수 있는 피리다진-3-일이거나, 또는 각각 2-위치에서 염소 또는 메틸에 의해 치환될 수 있는 피라진-3-일, 2-클로로피라진-5-일 또는 1,3-티아졸-5-일 라디칼이거나, 또는 플루오린; 염소; 브로민; 시아노; 니트로; 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬; 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬티오; 또는 플루오린 및/또는 염소에 의해 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬술포닐에 의해 치환될 수 있는 피리미디닐, 피라졸릴, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴

또는 1,2,5-티아디아졸릴 라디칼이거나; 또는 하기 화학식의 피리드-3-일이고,



[0029]

여기서,

[0030]

X는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬) 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-할로알킬 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬)이며,

[0031]

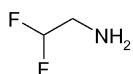
Y는 할로겐, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-할로알킬 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알킬), C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-할로알콕시 (바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-할로알콕시), 아지도 또는 시아노임)

[0032]

이 방법은 화학식 I의 2,2-디플루오로에틸아민을 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 화학식 II의 할라이드와 반응시키는 것이다.

[0033]

<화학식 I>



[0034]

<화학식 II>



[0035]

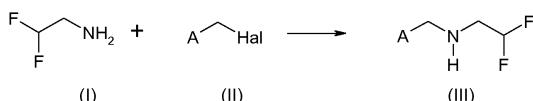
(상기 식에서, Hal은 Cl, Br 또는 I임)

[0036]

본 발명에 따른 반응은 반응식 6에 나타나 있다.

[0037]

<반응식 6>



[0038]

### 발명의 효과

[0039]

화학식 III의 원하는 2,2-디플루오로에틸아민 유도체는 본 발명에 따른 방법에 의해 우수한 수율과 고순도로 수득된다. 원하는 화합물은 일반적으로 반응 생성물의 전반적 마무리 처리 과정을 필요로 하지 않는 순도로 수득된다.

[0040]

본 발명에 따른 방법에 의해, 3급 질소 염기로서 트리에틸아민을 사용하는 WO2007/115644에 기재된 방법에 비하여 상당히 개선된 수율이 얻어질 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041]

본 발명에서, 유도체란 제시된 유기 염기 골격 (빌딩 블록)으로부터 유도된 물질과 유사한 구조를 이르며, 즉, 2,2-디플루오로에틸아민 유도체는 특히 2,2-디플루오로에틸아민 빌딩 블록을 함유하는 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.

[0042]

바람직하게는, Hal이 염소 또는 브로민인 화학식 II의 화합물이 사용된다. 특히 바람직한 것은 Hal이 염소인 화학식 II의 화합물이다.

[0043]

또한, 본 발명에 따른 방법에 바람직하게 사용되는 화학식 II의 화합물은 라디칼 A가 6-플루오로피리드-3-일, 6-클로로피리드-3-일, 6-브로모피리드-3-일, 6-메틸피리드-3-일, 6-트리플루오로메틸피리드-3-일, 6-트리플루오로메톡시피리드-3-일, 6-클로로-1,4-피리다진-3-일, 6-메틸-1,4-피리다진-3-일, 2-클로로-1,3-티아졸-5-일 또는 2-메틸-1,3-티아졸-5-일, 2-클로로피리미딘-5-일, 2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일, 5,6-디플루오로피리드-3-일, 5-클로로-6-플루오로피리드-3-일, 5-브로모-6-플루오로피리드-3-일, 5-아이오도-6-플루오로피리드-3-일,

5-플루오로-6-클로로페리드-3-일, 5,6-디클로로페리드-3-일, 5-브로모-6-클로로페리드-3-일, 5-아이오도-6-클로로페리드-3-일, 5-플루오로-6-브로모페리드-3-일, 5-클로로-6-브로모페리드-3-일, 5,6-디브로모페리드-3-일, 5-플루오로-6-아이오도페리드-3-일, 5-클로로-6-아이오도페리드-3-일, 5-브로모-6-아이오도페리드-3-일, 5-메틸-6-플루오로페리드-3-일, 5-메틸-6-클로로페리드-3-일, 5-메틸-6-브로모페리드-3-일, 5-메틸-6-아이오도페리드-3-일, 5-디플루오로메틸-6-플루오로페리드-3-일, 5-디플루오로메틸-6-클로로페리드-3-일, 5-디플루오로메틸-6-브로모페리드-3-일 및 5-디플루오로메틸-6-아이오도페리드-3-일로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물이다.

[0047] 바람직한 라디칼 A는 6-플루오로페리드-3-일, 6-클로로페리드-3-일, 6-브로모페리드-3-일, 6-클로로-1,4-페리다진-3-일, 2-클로로-1,3-티아졸-5-일, 2-클로로페리미딘-5-일, 5-플루오로-6-클로로페리드-3-일, 5,6-디클로로페리드-3-일, 5-브로모-6-클로로페리드-3-일, 5-플루오로-6-브로모페리드-3-일, 5-클로로-6-브로모페리드-3-일, 5,6-디브로모페리드-3-일, 5-메틸-6-클로로페리드-3-일, 5-메틸-6-브로모페리드-3-일, 5-메틸-6-아이오도페리드-3-일 및 5-디플루오로메틸-6-클로로페리드-3-일이다.

[0048] 특히 바람직한 라디칼 A는 6-클로로페리드-3-일, 6-브로모페리드-3-일, 6-클로로-1,4-페리다진-3-일, 2-클로로-1,3-티아졸-5-일, 5-플루오로-6-클로로페리드-3-일 및 5-플루오로-6-브로모페리드-3-일이다.

[0049] 2-클로로-(5-클로로메틸)페리딘이 화학식 II의 화합물로서 바람직하게 사용되며, 따라서 N-[(6-클로로페리드-3-일)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민이 수득된다.

[0050] 본 발명에 따른 방법은 3급 질소 염기 디이소프로필에틸아민의 존재 하에 수행된다.

[0051] 본 발명의 방법은 3급 질소 염기 (즉, 1종 이상의 3급 질소 염기)의 존재 하에 수행된다. 적절한 3급 아민은 디이소프로필에틸아민, 트리시클로헥실아민 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬이미다졸 (예를 들어, 메틸이미다졸 및 부틸이미다졸)이며, 디이소프로필에틸아민이 본 발명에 따라 사용된다. 본 발명에 따른 반응에 이러한 염기를 사용하는 것은 전환이 이루어진 후에도 반응 용액이 균질하게 남으며, 따라서, 미사용된 2,2-디플루오로에틸아민 (I)이 용이하고도 실질적으로 완전하게 증류되어 방법에 다시 공급될 수 있다는 것이다. 따라서, 본 발명의 방법은 특히 원료-절약 및 경제적인 방식으로 수행될 수 있다.

[0052] 3급 질소 염기로서 디이소프로필에틸아민을 사용함으로써 다른 3급 아민을 사용하는 것에 비하여 매우 높은 수율을 달성할 수 있다. 이는 실시예로부터도 명백하다.

[0053] 마찬가지로, 3급 질소 염기로서 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬이미다졸을 사용함으로써 트리에틸아민을 사용하는 경우 (WO-A-2007/115644) 보다 높은 수율을 달성할 수 있다. 따라서, 이와 같은 변형에도 본 발명의 주제이다.

[0054] 사용되는 화학식 II의 할라이드에 대한 3급 질소 염기 (디이소프로필에틸아민)의 몰비는, 예를 들어, 약 10 내지 약 0.5의 범위일 수 있다. 이 비율은 바람직하게는 약 8 내지 약 1의 범위, 특히 바람직하게는 약 6 내지 약 1.1의 범위이다. 원칙적으로 더 많은 양의 3급 질소 염기를 사용할 수 있으나, 경제적이지 않다.

[0055] 본 발명에 따라서, 2,2-디플루오로아민은 과량으로 사용된다. 사용되는 화학식 II의 할라이드 대 2,2-디플루오로에틸아민의 몰비는 일반적으로 약 1:1.5 내지 약 1:20의 범위이다. 이 몰비는 바람직하게는 약 1:2 내지 약 1:10, 특히 바람직하게는 약 1:2.5 내지 약 1:5의 범위이다.

[0056] 반응물이 액체이므로, 본 발명에 따른 방법은 반응을 위한 추가의 용매없이 사용될 수 있다. 반응은 또한 용매의 존재 하에 수행될 수 있다.

[0057] 본 발명에 따른 반응은 넓은 온도 범위 (예를 들어, 20°C 내지 100°C 범위)에서 수행될 수 있다. 반응은 바람직하게는 35°C 내지 60°C의 온도 범위에서 수행된다.

[0058] 반응은 일반적으로 대기압에서 수행된다.

[0059] 반응 시간은 짧으며, 약 0.5시간 내지 약 5시간의 범위이다. 보다 긴 시간이 가능하나, 경제적으로 가치있는 것은 아니다.

[0060] 반응 혼합물의 마무리 처리 과정으로, 사용된 과량의 2,2-디플루오로에틸아민 및 3급 질소 염기 (디이소프로필에틸아민)가 증류에 의해 회수되어 추가의 반응에 이용될 수 있으며, 즉, 그들은 다음 차례의 배치에 사용될 수 있다. 증류 후, 반응 혼합물은 통상적으로는 툴루엔 또는 부티로니트릴과 같은 불활성 용매에 용해되어 물과 혼합된다. 용액의 pH를 5.5 내지 6으로 조정한 다음, 상을 분리한다. 화학식 III의 2,2-디플루오로에틸아민

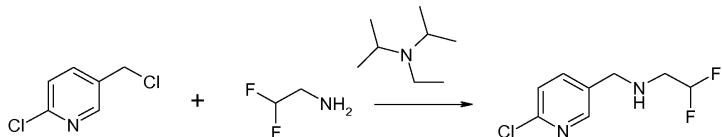
유도체는 이어서 대기압 또는 감압하에, 바람직하게는 증류에 의해 단리될 수 있다. 또 다른 방식으로, 화학식 III의 원하는 아민이 존재하는 유기상이 다음 반응에 직접 사용될 수 있다.

[0061] 3급 아민, 즉, 3급 질소 염기 (디이소프로필에틸아민)는 그의 염산염을 무기 염기와 반응시킴으로써 염으로부터 이탈시켜 다시 사용될 수 있다. 무기 염기는, 예를 들어, NaOH이다.

[0062] <실시예>

[0063] 본 발명은 하기 실시예에 보다 상세히 설명되어 있으나, 이로써 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

[0064] 실시예 1 (본 발명의 실시예)



[0065]

[0066] 74.4 g (0.90 mol)의 2,2-디플루오로에틸아민 (함량: 98%)과 62.6 g (0.48 mol)의 N,N-디이소프로필에틸아민 (함량: 99%)을 55°C로 가열하였다. 이 혼합물에, 49.5 g (0.30 mol)의 2-클로로-(5-클로로메틸)페리딘 (함량: 98%)을 이 온도에서 2.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 황색 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 72.6 g의 2,2-디플루오로에틸아민과 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물을 증류제거하였다.

[0067]

외부 표준을 사용한 GC 방법에 따르면, 과량의 2,2-디플루오로에틸아민의 회수량은 0.559 mol (95%)에 해당하고, 과량의 N,N-디이소프로필에틸아민의 회수량은 0.17 mol (93%)에 해당하였다.

[0068]

잔류물을 237 g의 툴루엔 및 55 g의 물과 혼합한 다음, 20°C로 냉각시키고, 32% 강도 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 하부의 수상을 제거하고, 용매를 유기상으로부터 증류에 의해 제거하였다.

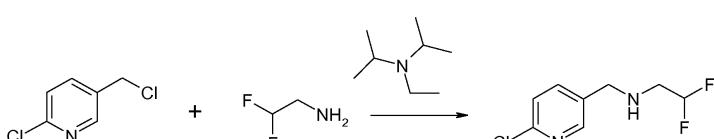
[0069]

외부 표준을 사용한 HPLC 방법에 따르면, 사용된 2-클로로-(5-클로로메틸)페리딘을 기준으로 하여, N-[(6-클로로페리딘-3-yl)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민이 90%의 화학적 수율로 수득되었다.

[0070]

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 5.5 – 5.9 (m, 1H), 2.94 – 3.1 (m, 2 H), 1.26 (br m, NH<sub>2</sub>).

[0071] 실시예 2 (본 발명의 실시예)



[0072]

[0073] 74.4 g (0.90 mol)의 2,2-디플루오로에틸아민 (함량: 98%)과 62.6 g (0.48 mol)의 N,N-디이소프로필에틸아민 (함량: 99%)을 55°C로 가열하였다. 이 혼합물에, 49.5 g (0.30 mol)의 2-클로로-(5-클로로메틸)페리딘 (함량: 98%)을 이 온도에서 2.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 황색 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 72.6 g의 2,2-디플루오로에틸아민과 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물을 증류제거하였다.

[0074]

외부 표준을 사용한 GC 방법에 따르면, 과량의 2,2-디플루오로에틸아민의 회수량은 0.559 mol (93%)에 해당하고, 과량의 N,N-디이소프로필에틸아민의 회수량은 0.17 mol (94%)에 해당하였다.

[0075]

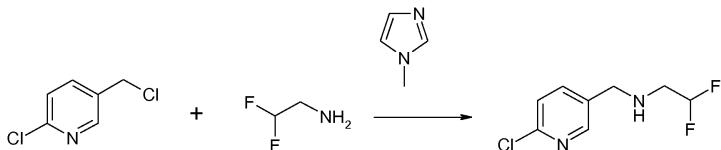
잔류물을 218 g의 툴루엔 및 55 g의 물과 혼합한 다음, 20°C로 냉각시키고, 32% 강도 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 하부의 수상을 제거하고, 용매를 유기상으로부터 증류에 의해 제거하였다.

[0076]

외부 표준을 사용한 HPLC 방법에 따르면, 사용된 2-클로로-(5-클로로메틸)페리딘을 기준으로 하여, N-[(6-클로로페리딘-3-yl)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민이 89%의 화학적 수율로 수득되었다.

[0077]

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 5.5 – 5.9 (m, 1H), 2.94 – 3.1 (m, 2 H), 1.26 (br m, NH<sub>2</sub>).

[0078] 실시예 3 (본 발명의 변형예)

[0079]

74.4 g (0.90 mol)의 2,2-디플루오로에틸아민 (함량: 98%)과 39.8 g (0.48 mol)의 1-메틸-1H-이미다졸 (함량: 99%)을 55°C로 가열하였다. 이 혼합물에, 49.5 g (0.30 mol)의 2-클로로-(5-클로로메틸)파리딘 (함량: 98%)을 이 온도에서 2.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 황색 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 48.4 g의 2,2-디플루오로에틸아민을 중류제거하였다.

[0080]

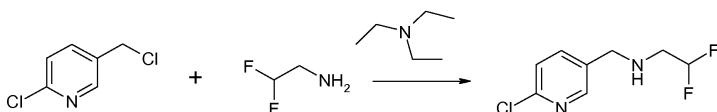
외부 표준을 사용한 GC 방법에 따르면, 과량의 2,2-디플루오로에틸아민의 회수량은 사용된 과량의 95.6%였다.

잔류물을 217 g의 부티로니트릴 및 55 g의 물과 혼합한 다음, 20°C로 냉각시키고, 20% 강도 염산으로 pH 6으로 조정하였다. 하부의 수상을 제거하고, 용매를 유기상으로부터 중류에 의해 제거하였다.

[0081]

외부 표준을 사용한 HPLC 방법에 따르면, 사용된 2-클로로-(5-클로로메틸)파리딘을 기준으로 하여, N-[(6-클로로파리딘-3-일)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민이 71%의 화학적 수율로 수득되었다.

[0082]

[0083] 실시예 4 (WO-A-2007/115644에 따른 방법)

[0084]

74.4 g (0.90 mol)의 2,2-디플루오로에틸아민 (함량: 98%)과 48.5 g (0.48 mol)의 트리에틸아민 (함량: 99%)을 55°C로 가열하였다. 이 혼합물에, 49.5 g (0.30 mol)의 2-클로로-(5-클로로메틸)파리딘 (함량: 98%)을 이 온도에서 2.5 시간에 걸쳐 적가하였다. 황색 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 74.0 g의 2,2-디플루오로에틸아민과 트리에틸아민의 혼합물을 중류제거하였다.

[0085]

외부 표준을 사용한 GC 방법에 따르면, 과량의 2,2-디플루오로에틸아민의 회수량은 0.50 mol (83%)에 해당하고, 과량의 트리에틸아민의 회수량은 0.11 mol (60%)에 해당하였다.

[0086]

잔류물을 217 g의 툴루엔 및 55 g의 물과 혼합한 다음, 20°C로 냉각시키고, 20% 강도 염산으로 pH 6으로 조정하였다. 하부의 수상을 제거하고, 용매를 유기상으로부터 중류에 의해 제거하였다.

[0087]

외부 표준을 사용한 HPLC 방법에 따르면, 사용된 2-클로로-(5-클로로메틸)파리딘을 기준으로 하여, N-[(6-클로로파리딘-3-일)메틸]-2,2-디플루오로에탄-1-아민이 62%의 화학적 수율로 수득되었다.

[0088]

NMR <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 5.5 – 5.9 (m, 1H), 2.94 – 3.1 (m, 2 H), 1.26 (br m, NH<sub>2</sub>).

[0089]

본 발명에 따른 방법에서 3급 질소 염기로서 디이소프로필에틸아민을 사용하여 90% 또는 89%의 매우 높은 수율을 얻었다 (실시예 1 및 2).

[0090]

이와는 대조적으로, 선행 기술 (WO-A-2007/115644)의 방법에 따라서 3급 질소 염기로서 트리에틸아민을 사용한 결과 단지 62%에 이르는 상당히 낮은 수율을 얻었다 (실시예 4).

[0091]

또 다른 3급 질소 염기로서 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-알킬이미다졸을 사용하여 71%의 수율을 얻었다 (1-메틸-1H-이미다졸을 사용한 실시예 3).