



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 860**

51 Int. Cl.:
C07C 45/68 (2006.01)
C07C 49/577 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08854421 .8**
96 Fecha de presentación : **27.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2231575**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de productos intermedios farmacéuticos.**

30 Prioridad: **27.11.2007 HU 0700756**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.11.2011

73 Titular/es: **EGIS GYÓGYSZERGYÁR NYILVÁNOSAN
MŰKÖDŐ RÉSZVÉNYTÁRSASÁG
Keresztúri Út 30-38
1106 Budapest, HU**

72 Inventor/es: **Mezei, Tibor;
Lukács, Gyula;
Molnár, Enikő;
Barkóczy, József;
Volk, Balázs;
Porcs-Makkay, Márta;
Szulágyi, János y
Vajjon, Mária**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 368 860 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 productos intermedios farmacéuticos.

5 La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de ciclopropil-bencil-cetona de fórmula general (II) mediante la reacción del reactivo de Grignard preparados a partir de compuestos de fórmula (V) y compuestos de dialquilamida del ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula (IV) que se puede aplicar preferentemente a escala industrial.

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos de ciclopropil-bencil-cetona de fórmula general (II) son los compuestos de partida importantes de derivados de tetrahidro-tienopiridina, que se utilizan en terapia farmacéutica. Uno de los representantes más importantes de los derivados de tetrahidro-tienopiridina es el compuesto de fórmula (I), es decir, el acetato de 5-[2 -
15 ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]-piridina-2-ilo, que presenta la denominación internacional no registrada de prasugrel, utilizado para la prevención y el tratamiento de la trombosis y el tromboembolismo.

El inhibidor de plaquetas prasugrel, sus derivados, y el procedimiento para su preparación fue descrito por primera vez por la patente húngara nº 218.785 y la patente húngara nº 211.876. El objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de ciclopropil-bencil-cetona de fórmula (II) de alta pureza, que constituyen una muy parte importante de la estructura de los compuestos mencionados anteriormente. El procedimiento se puede aplicar muy bien a escala industrial.

25 En el procedimiento de preparación del prasugrel, y los compuestos inhibidores de plaquetas eficaces que presentan una estructura química similar, los productos intermedios clave son los compuestos cetónicos de fórmula general (II), que pueden presentar diferentes sustituyentes en el anillo aromático. Los representantes más importantes de estos compuestos son los derivados halogenados sustituidos, especialmente los sustituidos por átomos de cloro o flúor. En la bibliografía sólo unos pocos procedimientos de preparación de estos derivados es conocido que son
30 estrictamente aplicables a escala industrial.

Según el procedimiento de preparación descrito en la patente húngara nº 218.785 y la patente húngara nº 211.876 los compuestos ciclopropil-bencil-cetona de fórmula (II) se preparan por la reacción del bromuro de 2-fluorobencil magnesio o del bromuro de 2-clorobencil magnesio y ciclopropanocarbonitrilo. La reacción se lleva a cabo en el
35 punto de ebullición del éter dietílico, y el complejo obtenido se enfría con cloruro amónico acuoso, se extrae el producto y se purifica por cromatografía en columna. El rendimiento del proceso es del 70% o 69%, respectivamente.

La patente húngara nº 21.876 describe también otro proceso, en el que el compuesto de halogenuro de 2-fluorobencil-magnesio se hace reaccionar, en vez del ciclopropanocarbonitrilo, con un cloruro de ácido, por ejemplo cloruro de ciclobutanocarbonilo. La reacción se lleva a cabo a una temperatura muy baja (-70 ° C), y el producto puro se obtiene por extracción y purificación por cromatografía en columna. El rendimiento del proceso es muy bajo, 39%.

45 En las reacciones de Grignard mencionadas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (II) es posible que los reactivos del éster, nitrilo o cloruro de ácido reaccionen con dos equivalentes del reactivo de Grignard, en lugar de uno. Estas reacciones reducen el rendimiento del proceso de fabricación, y algunos subproductos, que contienen un grupo hidroxilo, pueden originarse en el proceso.

50 En los procedimientos de preparación descritos en las patentes húngaras nº 218.785 y nº 211.876, los reactivos de Grignard se obtienen a partir de los derivados de bromo. Según la presente invención, en el procedimiento de preparación de los compuestos de ciclopropil-bencil-cetona de fórmula (II), el reactivo de Grignard se obtiene a partir del cloruro de 2-fluorobencil más adecuado y más económico en lugar del bromuro de 2-fluorobencil. Entre los derivados halogenados, la utilización de derivados de cloro es más económica, porque son más baratos y la
55 cantidad aplicada es inferior, porque presentan un peso molecular más bajo que los derivados de bromo.

Los procedimientos de preparación descritos en la patente húngara nº 211.876 no son adecuados para la preparación de un fármaco a escala industrial, debido a que la purificación se lleva a cabo por cromatografía en columna y este proceso de purificación no es adecuado para la preparación de una gran cantidad del producto final. Se necesita una gran cantidad de reactivos para la purificación por lo tanto, el proceso es más caro y además muy contaminante para el medio ambiente.

Otra desventaja de las reacciones conocidas en la bibliografía es la de los derivados de ácido carboxílico, a saber, los cloruros de ácido y anhídridos, véase la descripción de la patente húngara nº 211.876, reaccionan con bromuro de bencilmagnesio a una temperatura muy baja, entre -70 y -50°C. Por lo tanto, estos procesos, más allá de las dificultades causadas por la purificación de cromatografía en columna, son apenas aplicables a escala industrial y
65

son reacciones consumidoras de energía y costosas.

5 En la patente US nº 5.874.581 se describe un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (III), en la que dos equivalentes de cloruro de 2-propil-magnesio reaccionan con el ácido 2-fluoroacético en tetrahidrofurano, en el punto de ebullición del disolvente. El complejo obtenido se hace reaccionar a una temperatura de 5°C con ciclopropanocarboxilato de etilo o metilo. La mezcla de reacción se agita durante tres horas y el ácido clorhídrico se añade, a continuación, la mezcla se neutraliza, se extrae, se evapora, y finalmente se obtienen las fracciones al vacío.

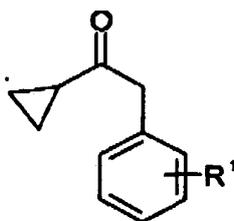
10 La desventaja del procedimiento de preparación descrito en la patente US nº 5.874.581 es que en la síntesis se utilizan materiales de partida muy costosos y más de dos equivalentes del reactivo de Grignard. El rendimiento de la reacción es del 56%, la pureza del producto final no se menciona.

15 El objetivo de la presente invención consiste en evitar las desventajas de los procesos anteriores y desarrollar un procedimiento de preparación sencillo y económico con buen rendimiento, que evite la purificación por cromatografía en columna y que puede ser aplicado ventajosamente a escala industrial.

El procedimiento de preparación de la presente invención alcanza los objetivos mencionados anteriormente.

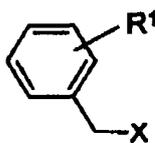
20 Sumario de la invención

El objeto de la presente invención es un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (II):



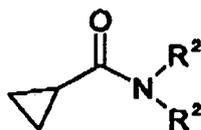
II

25 en la que R¹ representa un átomo de flúor, cloro o un grupo alcoxi C₁₋₄, en el que el reactivo de Grignard, se obtiene a partir del compuesto de fórmula general (V),



V

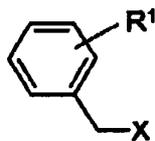
30 en la que X representa un átomo de cloro, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (IV),



IV

35 en la que R² representa un grupo alquilo C₁₋₄, que presenta una cadena lineal o ramificada.

Según la presente invención para la preparación del reactivo de Grignard se utiliza preferentemente un compuesto de fórmula (V),



5 en la que X representa un átomo de cloro, y se utilizan 1,0 a 1,5 moles equivalentes, preferentemente 1,0 a 1,3 moles equivalentes de magnesio, calculados sobre el compuesto de fórmula (V), después el reactivo de Grignard se hace reaccionar con 0,7 a 1,1 moles equivalentes del compuesto de fórmula (IV).

El grupo alcoxi C_{1-4} en la presente memoria significa dicho grupo funcional alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono que se une a un átomo de oxígeno.

10 En el procedimiento entre los derivados de dimetilamida se utiliza preferentemente un compuesto de fórmula (IV) cuando R^2 representa preferentemente un grupo metilo.

15 Según la presente invención la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter, por ejemplo, en éter dietílico, en éter metil terc-butílico, en éter diisopropílico, en éter dibutílico, en tetrahidrofurano o en dioxano, preferentemente la reacción se lleva a cabo en éter dietílico, éter metil terc-butílico o en éter diisopropílico, a una temperatura entre 20 y 100°C, preferentemente en el punto de ebullición del disolvente de tipo éter.

Descripción detallada de la invención

20 La reacción de los reactivos de Grignard con un derivado del ácido carboxílico es un método bien conocido y utilizado a menudo para la preparación de derivados de cetonas. La reacción de Grignard procede por un mecanismo de radicales, por lo tanto durante la reacción de una gran cantidad de subproductos se preparan, por ejemplo, derivados de dibencilo y por lo general algunos otros productos (derivados de tolueno, alcohol, etc.) también se obtienen por reducción. Según el estado de la técnica, existe una posibilidad de que los reactivos éster, 25 nitrilo o cloruro de ácido reaccionen con dos equivalentes del reactivo de Grignard en lugar de uno. Esto reduce significativamente el rendimiento de la reacción y se preparan subproductos que contienen el grupo hidroxilo.

30 Se descubrió sorprendentemente que cuando una dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula (IV), en la que R^2 representa un grupo metilo, se hace reaccionar con cloruro de 2-fluorobencil-magnesio, la cantidad de productos secundarios que surgen de la reacción con el segundo reactivo de Grignard, es significativamente menor. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse con rendimiento casi cuantitativo.

35 Según la presente invención, el reactivo de Grignard se prepara a partir del derivado de cloruro de 2-fluorobencilo más económico, en lugar del derivado de bromo y este reactivo proporciona un buen rendimiento en la reacción de las dialquilamidas del ácido ciclopropanocarboxílico. Según los experimentos en el contexto de la presente invención con otros derivados del ácido ciclopropanocarboxílico, el producto de la reacción sólo puede obtenerse con un rendimiento de 5,17%. En la reproducción de la reacción de las patentes húngaras nº 218.785 y nº 211.876 40 (descritas en el ejemplo 10), en la que el reactivo de bromuro de 2-fluorobencil magnesio se reemplazó por el cloruro de 2-fluorobencil-magnesio, se descubrió que la reacción del reactivo de Grignard en éter con cloruro de ciclopropanocarbonilo a una temperatura de -70°C sólo se obtuvo el 5% del producto por mediciones de GC/MS. En el ejemplo 11 haciendo reaccionar con el reactivo de ciclopropanocarbonitrilo en las mismas condiciones, pero a una temperatura más alta, sólo se obtuvo el 16,5% del producto, junto a una gran cantidad de diferentes productos secundarios.

45 Por lo tanto otra ventaja del presente procedimiento al preparar un compuesto de fórmula (II) a partir de la dialquilamida del ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula (IV) es que el reactivo de Grignard se prepara a partir del derivado de cloruro de bencilo más económico. La preparación del reactivo de Grignard a partir del cloruro de bencilo adecuado de fórmula (V) y la reacción del reactivo de Grignard con esta dialquilamida del ácido 50 ciclopropanocarboxílico, el rendimiento de las reacciones se duplica cuando se compara con la reacción llevada a cabo con el derivado bromado del reactivo de Grignard.

55 Si el reactivo de Grignard se obtiene a partir del cloruro de 2-fluorobencilo, entonces el rendimiento más alto se puede obtener con la dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico entre todos los derivados de la dialquilamida del ácido ciclopropanocarboxílico de fórmula (IV).

60 Se ha examinado si las dimetilamidas del ácido ciclopropanocarboxílico más adecuadas con diferentes sustituyentes en el anillo aromático, presentan una reacción similar con los cloruros de bencil-magnesio. Se descubrió que la reacción podría llevarse a cabo con un rendimiento alto con todos los cloruros de bencilo sustituidos examinados de fórmula general (V) [$X=Cl$, $R^2=F$, Cl o OMe], independientemente de la posición (orto-, meta- o para-) del sustituyente.

El rendimiento del proceso de preparación de la presente invención para la síntesis de los compuestos de fórmula general (II) es aproximadamente de 80%.

5 La reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter. Dichos disolventes de tipo éter pueden ser los siguientes: éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano. Se observó que el disolvente más adecuado es el éter dietílico.

10 La reacción también puede llevarse a cabo fácilmente en éter metil tert-butílico, éter diisopropílico y éter dibutílico que son menos inflamables.

15 El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo simplemente a escala de planta, se puede realizar a escala fácilmente y no necesita condiciones o aparatos especiales. El procedimiento de preparación de la presente invención puede llevarse a cabo de forma óptima a escala de planta, las condiciones de la reacción no son extremas. Otra ventaja de la presente invención es que la utilización de reactivos tóxicos, ambientalmente peligrosos, corrosivos se evita con las tecnologías que necesitan grandes cantidades de disolventes (por ejemplo, la cromatografía en columna) o una temperatura muy baja (por ejemplo -78°C).

20 El producto final de la presente invención, compuesto de fórmula (III), que está comprendido en el alcance de la fórmula general (II), es un compuesto de partida importante de los derivados de tetrahidro-tienopiridina farmacéuticamente aplicables.

25 El prasugrel, compuesto de la fórmula (I) se prepara a partir del compuesto de fórmula (III), se sintetiza según el procedimiento de la presente invención, mediante la cloración o bromación del compuesto de fórmula (III) y el compuesto obtenido se hace reaccionar a continuación con 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina, según el procedimiento de preparación descrito en la patente húngara nº HU 211.876. En la posición 2 del anillo de tiofeno, el grupo oxo se obtiene por los métodos conocidos en la técnica y prasugrel de fórmula (I) se obtiene finalmente por O-acetilación en condiciones básicas y, si se desea, se convierte en sus sales de ácido adicionales.

30 Ejemplos

La invención se describe con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes.

35 Ejemplo 1

Preparación de la dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico [compuesto de fórmula (intervalo), R²=Me]

40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se añaden cloruro de tionilo (110 ml, 1,5 moles) y dimetilformamida (1,5 ml) y en agitación entre 25 y 30 °C, se añade gota a gota cloruro de ciclopropanocarbonilo (90 ml, 1,14 moles) a la solución durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas, hasta el cese de la formación de gas. Sin más preparación y purificación el cloruro de ácido bruto se añade gota a gota durante 1,5 horas a la mezcla de hielo triturado (300 g), hidróxido de sodio acuoso (300 ml, 40% p/p) e hidrocloreuro de dimetilamina (186 g, 2,3 moles). La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 25 °C. El producto obtenido se extrae con diclorometano (2x200 ml) y la capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se destila y el residuo se fracciona al vacío a una presión de 10 mm Hg.

45

Punto de ebullición:	44 °C/10 mm Hg
Rendimiento:	104,9 g (81,4%) aceite incoloro
Contenido (medido por CG):	98,4%
50 Índice de refracción:	[n _D ²⁰] = 1,4708

IR (película): 3.529, 3.011, 2.935, 1.645, 1.501, 1.420, 1.337, 1.265, 1.204, 1.140, 1.060.

55 ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 3,18 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,75 (m, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,75 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): 173,3, 37,0, 35,7, 10,9, 7,2.

Ejemplo 2

60 Preparación de la dietilamida del ácido ciclopropanocarboxílico [compuesto de fórmula (IV), R²=Et]

El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de hidrocloreuro de dimetilamina se añade a la mezcla de reacción hidrocloreuro de dietilamina (252,1 g, 2,3 moles).

65

Punto de ebullición:	54 °C/5 mm Hg
Rendimiento:	54,5 g (33,9%) aceite incoloro

Contenido (medido por CG): 97,4%
Índice de refracción: $[n_D^{20}] = 1,4593$

Ejemplo 3

5 Preparación de la diisopropilamida del ácido ciclopropanocarboxílico [compuesto de fórmula (IV), $R^2=i\text{-Pr}$]

El proceso de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de hidrocloreto de dimetilamina se añade a la mezcla de reacción hidrocloreto de diisopropilamina (252,1 g, 2,3 moles).

10 Punto de ebullición: 60°C/2,5 mm Hg
Rendimiento: 71,5 g (37,1%) aceite incoloro
Contenido (medido por GC): 98,2%
15 Punto de ebullición: 18-20°C

Ejemplo 4

Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

20 Un matraz de fondo redondo de 1.000 ml se llena de magnesio (10,7 g, 0,44 moles). Se sublima yodo (0,2 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (240 ml) y a reflujo, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (47,8 ml, 0,4 moles) y éter dietílico (80 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y a esta temperatura se añaden una solución de dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (36,2 g, 0,32 moles), preparada según el ejemplo 1, y tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se agita durante media hora y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (160 ml, 1:1). La capa orgánica se seca y el residuo se fracciona al vacío.

30 Punto de ebullición: 61°C/0,2 mm Hg
Rendimiento: 46,6 g (79,8%) aceite incoloro
Contenido (medido por CG): 97,7%
Índice de refracción: $[n_D^{20}] = 1,5169$

IR (película): 3.010, 1.704, 1.587, 1.494, 1.457, 1.384, 1.234, 1.072, 1.025.

35 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,25 (dd, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,10 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 3,87 (s, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,06 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

40 $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 206,9 (d, J = 1,0 Hz), 161,0 (d, J = 246,1 Hz), 131,6 (d, J = 4,4 Hz), 128,8 (d, J = 8,3 Hz), 124,1 (d, J = 3,4 Hz), 121,8 (d, J = 16,6 Hz), 115,3 (d, J = 21,5 Hz), 43,5 (d, J = 2,4 Hz), 20,0 (d, J = 1,0 Hz), 11,2.

Ejemplo 5

45 Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

50 Un matraz de fondo redondo de 1.000 ml se llena de magnesio (10,7 g, 0,44 moles). Se sublima yodo (0,2 g) para el magnesio, se añade a continuación éter metil-terc-butílico (240 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (47,8 ml, 0,4 moles) y éter metil-terc-butílico (80 ml). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y a esta temperatura se añaden una solución de dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (36,2 g, 0,32 moles), preparada según el ejemplo 1, y tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se agita durante media hora y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (160 ml, 1:1). La capa orgánica se seca y el residuo se fracciona al vacío.

55 Rendimiento: 35,6 g (60,9%) aceite incoloro
Contenido (medido por CG): 97,7%
Índice de refracción: $[n_D^{20}] = 1,5167$

Ejemplo 6

60 Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

65 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se llena de magnesio (2,67 g, 0,11 moles) y se sublima yodo (0,1 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (60 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (11,9 ml, 0,1 moles) y éter dietílico (20 ml). La mezcla se hierve durante 2 horas y a esta temperatura se añaden una solución de dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (11,3 g, 80 mmoles), preparada según el ejemplo 2, y tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de reacción se agita durante media

hora y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (40 ml, 1:1). La capa orgánica se seca y el residuo se fracciona al vacío.

5	Rendimiento:	6,94 g (48,7%) aceite incoloro		
	Punto de ebullición:	60°C/0,2 mm Hg		
	Contenido (medido por CG):	96,9%		
	Índice de refracción:	$[n_D^{20}] = 1,5165$		

Ejemplo 7

10 Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

15 El proceso de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 6, con la diferencia de que el reactivo de Grignard se prepara según el ejemplo 3, con una solución de diisopropilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (13,5 g, 80 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml), en lugar de dietilamida del ácido ciclopropanocarboxílico. La mezcla de reacción se agita durante dos horas y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (40 ml, 1:1). La fase orgánica se seca y el residuo se fracciona al vacío por microdestilación.

20	Rendimiento:	3,2 g (22,5%) aceite incoloro		
	Contenido (medido por CG):	90,9%		
	Índice de refracción:	$[n_D^{20}] = 1,5169$		

Ejemplo 8

25 Preparación de ciclopropil-4-clorobencil-cetona [compuesto de fórmula (II), $R^1 = 4\text{-Cl}$]

30 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se llena de magnesio (5,8 g, 0,24 moles) y se sublima yodo (0,1 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (120 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 4-clorobencilo (32,2 ml, 0,20 moles) y éter dietílico (40 ml). La mezcla se hierve durante 1 hora y a esta temperatura se añaden una solución de dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (18,1 g, 0,16 moles) y tetrahidrofurano (80 ml). La mezcla de reacción se agita durante media hora y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (80 ml, 1:1). La capa orgánica se seca y el residuo (32 g) se fracciona al vacío.

35	Punto de ebullición:	96°C/0,4 mm Hg		
	Rendimiento:	25,2 g (76,0%) aceite incoloro		
	Contenido (medido por CG):	97,2%, cristalizado en n-hexano		
	Punto de ebullición:	38-40°C, cristales blancos		
	Análisis de $C_{11}H_{11}ClO$ (194,7):			
40	Calculado:	C 67,87	H 5,70	Cl 18,21
	Obtenido:	C 67,41	H 5,72	Cl 17,95

IR (KBr): 3.442, 3.011, 1.693, 1.492, 1.378, 1.073, 1.015.

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7,29 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,15 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 3,80 (s, 2H), 1,95 (m, 1 H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz): 207,7, 132,8, 132,8, 130,8, 128,7, 49,7, 20,2, 11,4.

50 Ejemplo 9

Preparación de ciclopropil-3-metoxibencil-cetona [compuesto de fórmula (II), $R^1 = 3\text{-MeO}$]

55 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se llena de magnesio (4,9 g, 0,20 moles) y se sublima yodo (0,1 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (100 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 3-metoxibencilo (11,9 ml, 0,1 moles) y éter dietílico (40 ml). La mezcla se hierve durante una hora y a esta temperatura se añaden una solución de dimetilamida del ácido ciclopropanocarboxílico (16,6 g, 0,15 moles) y tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla de reacción se agita durante media hora y bajo enfriamiento se añade gota a gota a la mezcla cloruro de hidrógeno acuoso (80 ml, 1:1). La capa orgánica se seca y el residuo (32 g) se fracciona al vacío.

65	Rendimiento:	20,6 g (72,2%) aceite incoloro		
	Punto de ebullición:	103°C/0,3 mm Hg		
	Índice de refracción:	$[n_D^{20}] = 1,5369$		
	Análisis de $C_{12}H_{14}O_2$ (190,2):			
	Calculado:	C 75,76	H 7,42	

Obtenido: C 75,23 H 7,51

IR (película): 3.539, 3.008, 2.940, 2.836, 1.695, 1.600, 1.491, 1.438, 1.491, 1.454, 1.383, 1.259, 1.151, 1.071.

5 ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 7,23 (t, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 3,77 (m, 5H), 1,96 (m, 1H), 1,02 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

Ejemplos comparativos

10 Ejemplo 10

Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

15 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se llena de magnesio (2,67 g, 0,11 moles) y se sublima yodo (0,1 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (60 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (11,9 ml, 0,1 moles) y éter dietílico (20 ml). La mezcla se hierve durante dos horas, se enfría a continuación a -70°C y se añaden una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (8,36 g, 80 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente.

20 Se tomó una muestra de la mezcla de reacción y se lavó con cloruro amónico acuoso y se examinó con mediciones de CG/EM. El contenido de la mezcla de reacción fue el siguiente:

11,5%	ácido ciclopropanocarboxílico
10,8%	alcohol 2-fluorobencílico
25,2%	2-fluorotolueno
4,8%	compuesto de fórmula (III).

Ejemplo 11

30 Preparación de ciclopropil-2-fluorobencil-cetona [compuesto de fórmula (III)]

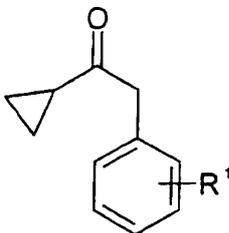
35 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se llena de magnesio (2,67 g, 0,11 moles) y se sublima yodo (0,1 g) para el magnesio, se añade a continuación éter dietílico (60 ml) y a ebullición, se añade a la mezcla de reacción una solución de cloruro de 2-fluorobencilo (11,9 ml, 0,1 moles) y éter dietílico (20 ml). La mezcla se hierve durante dos horas, se enfría a continuación a -50°C y se añaden una solución de ciclopropanocarbonilo (5,4 g, 80 mmoles) y tetrahidrofurano (50 ml), y la mezcla de reacción se calienta al punto de ebullición y se hierve durante media hora.

40 Se toma una muestra de la mezcla de reacción y se lava con ácido clorhídrico acuoso y se examina con mediciones de CG/EM. El contenido de la mezcla de reacción fue el siguiente:

14,6%	2-fluorotolueno
24,4%	alcohol 2-fluorobencílico
16,5%	compuesto de fórmula (III).

REIVINDICACIONES

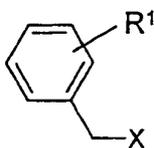
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (II):



II

5

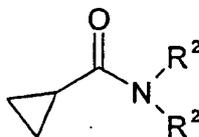
en la que R^1 representa flúor, cloro o un grupo alcoxi C_{1-4} , caracterizado porque el reactivo de Grignard obtenido a partir del compuesto de fórmula general (V),



V

10

en la que X representa un átomo de cloro, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (IV),



IV

15

en la que R^2 representa un grupo alquilo C_{1-4} , que presenta una cadena lineal o ramificada.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación del reactivo de Grignard se utilizan 1,0 a 1,5 moles equivalentes de magnesio, calculados para el compuesto de fórmula (V).

20

3. Procedimiento según la reivindicación 2, en el que se utilizan 1,0 a 1,3 equivalentes de magnesio.

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en el compuesto de fórmula (IV) R^2 representa un grupo metilo.

25

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el reactivo de Grignard se hace reaccionar con 0,7 a 1,1 moles equivalentes del compuesto de fórmula (IV).

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo éter, éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano.

30

7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en éter dietílico, éter metil terc-butílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, tetrahidrofurano o dioxano como disolvente de tipo éter.

35

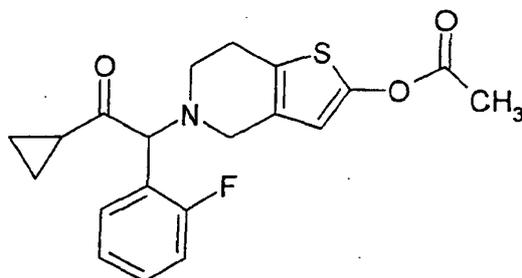
8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en éter dietílico, en éter metil terc-butílico o en éter diisopropílico.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 20 y 100°C.

40

10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en el punto de ebullición del disolvente de tipo éter.

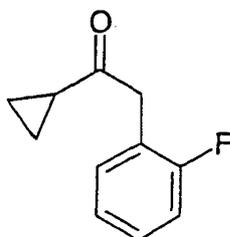
11. Procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de fórmula (I)



I

5

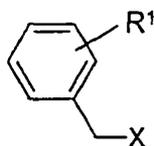
mediante el compuesto de fórmula (III), que está dentro del alcance de la fórmula (II)



III

10

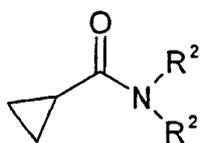
caracterizado porque el reactivo de Grignard, obtenido a partir de un compuesto de fórmula general (V),



V

15

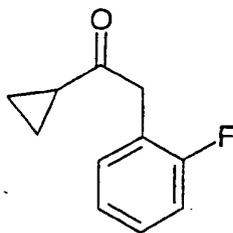
en la que X representa un átomo de cloro, se hace reaccionar con el compuesto de fórmula general (IV),



IV

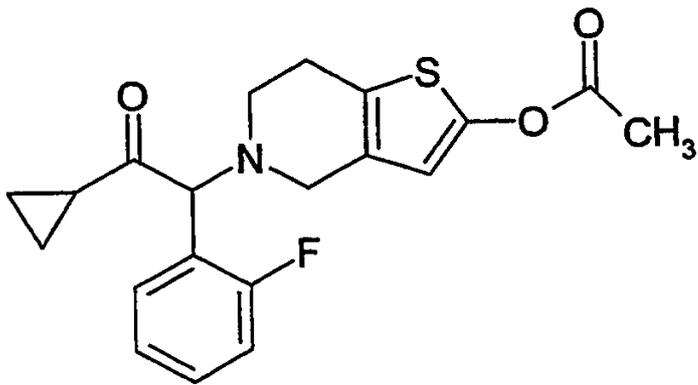
en la que R² representa un grupo alquilo C₁₋₄, que presenta una cadena lineal o ramificada y a partir del compuesto obtenido de fórmula (III)

20

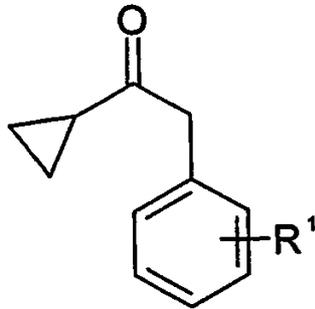


III

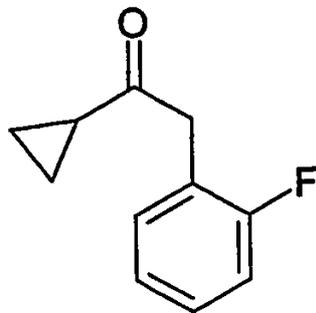
se prepara una base de prasugrel o una sal de adición de ácido de la misma.



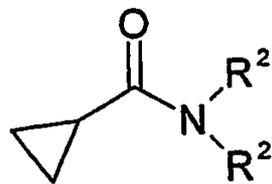
I



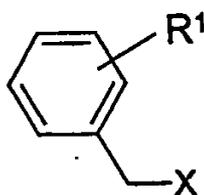
II



III



IV



V