

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 787**

51 Int. Cl.:
C07C 45/63 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07C 49/567 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08853527 .3**
96 Fecha de presentación: **27.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2242736**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS FARMACÉUTICOS.**

30 Prioridad:
27.11.2007 HU 0700757

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.02.2012

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, Mireia**

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).

ES 2 374 787 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de productos intermedios farmacéuticos.

La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de feniletanonas de 2-halógeno-1-ciclopropil-2-sustituidas de fórmula (III) mediante la halogenación de feniletanonas de 1-ciclopropil-2-sustituidas de fórmula general (II) en las que la halogenación se lleva a cabo en la mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de un disolvente miscible en agua o en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o la halogenación se realiza en la mezcla de ácidos sulfúrico y una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso. El procedimiento puede aplicarse preferentemente a escala industrial.

Antecedentes de la invención

Los compuestos de feniletanona 2-halógeno-1-ciclopropil-2-sustituída de fórmula general (III) son compuestos de partida importantes de derivados de tetrahydro-tienopiridina que se utilizan en la terapia farmacéutica. Uno de los representantes más importantes de los derivados de tetrahydro-tienopiridina es el compuesto de fórmula (I) a saber el acetato de 5-[2-ciclopropil-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil]-4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-c]piridin-2-ilo, que presenta la denominación internacional no comercial 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 en la patente húngara nº 218.785 y en la patente húngara nº 211.876 y en sus equivalentes. El objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de feniletanona 2-halógeno-1-ciclopropil-2-sustituída de fórmula general (III), que constituyen una parte estructural muy importante de los compuestos mencionados anteriormente. El procedimiento de la invención se puede aplicar muy bien a escala industrial y permite la preparación de compuestos de fórmula general (III) con gran pureza.

En el procedimiento de preparación de prasugrel, y el de otros compuestos inhibidores de plaquetas eficaces con una estructura química similar, los productos intermedios clave son compuestos de feniletanona 2-halógeno-1-ciclopropil-2-sustituídos de fórmula general (III), que pueden tener diferentes sustituyentes en el anillo aromático. El representante más importante de éstos es el compuesto de fórmula (IV), que está sustituido por un átomo de flúor en posición 2. En la bibliografía se conocen solamente unos pocos procedimientos de preparación para la síntesis de compuestos de fórmula general (III) y estos procedimientos son estrictamente aplicables a escala industrial.

Según el procedimiento de preparación descrito en la patente húngara nº 218.785 y en la patente húngara nº 211.876 los compuestos de ciclopropilo de fórmula general (III) se preparan por bromación de compuestos de ciclopropilbencilcetona de fórmula (II) en tetracloruro de carbono, con una cantidad aproximadamente equimolar de *N*-bromosuccinimida, en presencia de peróxido de dibenzoilo en ebullición durante 8 horas. El rendimiento del procedimiento es del 83%, cuando se prepara un compuesto de fórmula general (III), en la que R representa el átomo de cloro en la posición 2 y X representa el átomo de bromo.

En la solicitud de patente US nº 2003/134872 se describe un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (IV) en condiciones similares, en la que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene por purificación usando cromatografía en columna y el rendimiento de la reacción es del 68%.

El inconveniente de los procedimientos de preparación mencionados anteriormente es que la *N*-bromosuccinimida se descompone parcialmente durante la bromación, conduciendo a la formación de bromo elemental. El bromo es una molécula muy corrosiva, por lo tanto la utilización del bromo requiere condiciones especiales y materiales estructurales especiales. Incluso la menor contaminación con hierro puede aumentar la cantidad de los subproductos obtenidos durante la halogenación.

Según el procedimiento de preparación descrito en la patente US nº 5.874.581 mediante la activación del compuesto de fórmula (II), en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, se obtiene el compuesto de fórmula (III), en la que X se sustituye por un átomo de cloro. La reacción se lleva a cabo en diclorometano, a una temperatura de 5°C con cloruro de sulfurilo o con cloro gaseoso. Después de la preparación, la pureza del producto en bruto obtenido es del 80% según las mediciones por CG, éste se utiliza a continuación para la preparación de prasugrel sin purificación. El inconveniente del procedimiento es que el cloruro de sulfurilo reacciona muy fácilmente con agua y el cloro gaseoso formado durante la reacción es tóxico y explosivo. Tanto el cloruro de sulfurilo como el cloro pueden manipularse en las reacciones químicas solamente en un aparato especial y con requisitos de seguridad muy estrictos.

Los inconvenientes comunes de los procedimientos mencionados anteriormente son que la halogenación se lleva a cabo en hidrocarburos clorados (en tetracloruro de carbono o diclorometano). Estos disolventes, especialmente el tetracloruro de carbono, son disolventes muy tóxicos y su aplicación a escala industrial casi nunca resulta permisible.

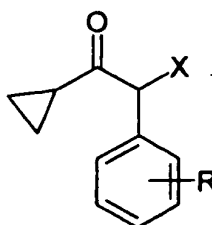
Otro inconveniente de los procedimientos es que la purificación del producto en bruto se lleva a cabo por cromatografía en columna. Este procedimiento de purificación no es adecuado para la preparación de una gran cantidad de producto final a escala industrial. Se necesita una gran cantidad de reactivos para la purificación, por lo tanto el procedimiento es más costoso y también presenta inconvenientes para el medio ambiente.

El objetivo de la presente invención consiste en evitar los inconvenientes de los procedimientos anteriores y desarrollar un procedimiento de preparación económico y sencillo con buen rendimiento, que pueda aplicarse de manera ventajosa a escala industrial. El objetivo adicional de la presente invención consiste en desarrollar un procedimiento de preparación, en el que se evite la utilización de disolventes clorados y otros reactivos, que son contaminantes para el medio ambiente y para desarrollar un procedimiento, que transcurre sin purificación por cromatografía en columna.

Los objetivos mencionados anteriormente se alcanzan mediante el procedimiento de preparación de la presente invención.

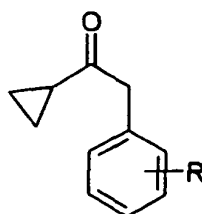
Sumario de la invención

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



III

en la que R representa un átomo de flúor o de cloro, y X representa un átomo de cloro o de bromo, a partir de ciclopropil-bencil-cetona de fórmula general (II),



II

en la que R representa un átomo de flúor o cloro, por halogenación. La halogenación se lleva a cabo en la mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de un disolvente miscible en agua o en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o en la mezcla de ácido sulfúrico y una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso y de peróxido de hidrógeno acuoso.

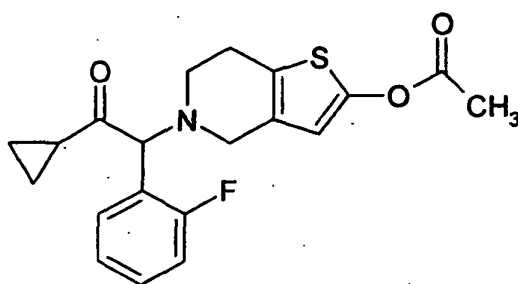
La halogenación según la presente invención, en la que se lleva a cabo en una mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y de peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de 1 a 5 equivalentes molares preferentemente de 2 a 4 equivalentes molares de haluro de hidrógeno acuoso, y de 1 a 10 equivalentes molares preferentemente 4 a 6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno acuoso. En la reacción, se utiliza la solución de bromuro de hidrógeno acuoso o la solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o bromuro de hidrógeno gaseoso, preferentemente solución de bromuro de hidrógeno acuoso al 48% p/p y una solución de peróxido de hidrógeno acuoso, preferentemente una solución de peróxido de hidrógeno acuoso del 25 al 40% p/p. La solución miscible en agua utilizada en la halogenación, que se lleva a cabo en una mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y de peróxido de hidrógeno acuoso, es preferentemente dioxano, ácido acético, tetrahidrofurano o alcohol C₁₋₄, con una cadena lineal o ramificada, preferentemente alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico.

Cuando el procedimiento de preparación de la presente invención se lleva a cabo sin adición de disolvente, el catalizador de transferencia de fase aplicado es sal de amonio cuaternario, preferentemente cloruro de benciltietrilamonio, cloruro de tetrabutylamonio, bromuro de benciltietrilamonio o bromuro de tetrabutylamonio.

La reacción según la presente invención, en la que la halogenación del compuesto de fórmula general (III) se lleva a cabo en la mezcla de ácido sulfúrico y de una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso, la sal de metal alcalino es preferentemente bromuro sódico, cloruro sódico, bromuro potásico o cloruro potásico. En el procedimiento se utilizan preferentemente 1 a 5 equivalentes molares de sales de metal alcalino y 2 a 10 equivalentes molares de solución de peróxido de hidrógeno acuoso.

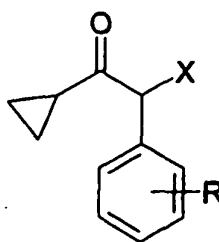
Los procedimientos de halogenación de la presente invención se llevan a cabo una temperatura entre 20 y 100°C. A temperatura ambiente la reacción se completa en unos pocos días y la pureza del producto en bruto obtenido es de aproximadamente 90%, por lo tanto puede aplicarse sin purificación adicional. A una temperatura entre 70 y 100°C la reacción se completa en unas pocas horas, pero en este caso, el producto en bruto necesita más purificación, que puede realizarse fácilmente por destilación.

Otra forma de realización de la presente invención es un procedimiento para la preparación de la fórmula (I)



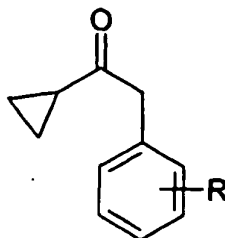
I

a partir del compuesto de fórmula (III),



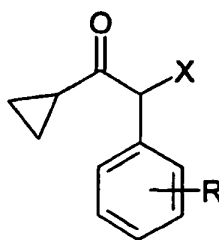
III

en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, y X representa un átomo de cloro o de bromo en el que el compuesto ciclopropilbencilcetona de fórmula (II)



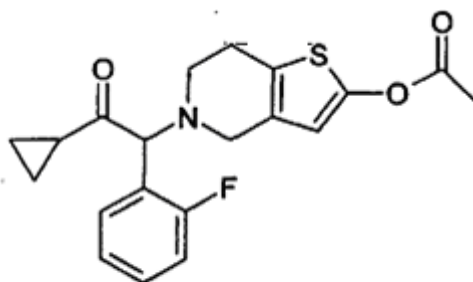
II

en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, se halogena en una mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de un disolvente miscible en agua o en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o la halogenación se realiza en una mezcla de ácido sulfúrico y una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso, después el compuesto de fórmula (III),



III

en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, y X representa un átomo de cloro o de bromo se convierte en un compuesto de fórmula (I)



I

o una sal de adición de ácido del mismo según los procedimientos conocidos.

Descripción detallada de la invención

La esencia de la invención consiste en que la halogenación se lleva a cabo sin moléculas de halógeno elemental, tales como cloro o bromo, o sin la mayoría de los agentes halogenantes utilizados a menudo conocidos en la bibliografía y preparados a partir de halógenos por ejemplo *N*-bromosuccinimida, bromodioxano, cloruro de sulfurilo, etc.

Una ventaja especial de la invención es que se evita la utilización de agentes halogenantes peligrosos para el medio ambiente y al mismo tiempo, no es necesario aplicar ningún aparato especial, el procedimiento puede llevarse a cabo en un aparato normalmente utilizado. El disolvente utilizado en la reacción es agua y un disolvente miscible en agua, por ejemplo ácido acético, dioxano, tetrahidrofurano o alcoholes, con una cadena de carbono corta. Estos disolventes miscibles en agua o un catalizador de transferencia de fase aseguran la disolución de la mayor parte de los compuestos de fórmula (III) en la mezcla de reacción.

Experimentos comparativos

Preparación del compuesto de fórmula (IV) a partir de ciclopropil-2-fluorobencil cetona

Para demostrar las ventajas del procedimiento de preparación reivindicado se llevaron a cabo unas pocas reacciones de halogenación, bien conocidas en la bibliografía.

Una de estas halogenaciones es una reacción realizada con bromo, en la que el compuesto de partida del procedimiento es un compuesto de fórmula (II), en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2. Se llevaron a cabo varias reacciones en diferentes condiciones de reacción y se compararon los rendimientos de las reacciones y las impurezas.

1. Preparación del compuesto de fórmula (IV) con bromo

Se hizo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con una cantidad equimolar de bromo en diclorometano, a temperatura ambiente durante 12 horas, hasta que desapareció el color del bromo. Según la medición por CG/MS la mezcla de reacción contenía

15%	compuesto de fórmula (IV),
35%	compuesto monobromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano,
17%	compuesto dibromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano, y

19% compuesto de partida sin reaccionar.

Al añadir piridina a la mezcla de reacción, la cantidad obtenida de compuesto de fórmula (IV) aumentó hasta el 30%, pero la relación de los compuestos en la mezcla era similar a la composición descrita anteriormente.

La misma reacción se llevo a cabo en ácido acético. Según la medición por CG/MS la mezcla de reacción contenía solamente 3,5% de compuesto de fórmula (intervalo). El contenido de la mezcla fue el siguiente:

3,5%	compuesto de fórmula (IV),
15%	compuesto monobromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano,
47%	compuesto dibromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano, y
31%	compuesto de partida sin reaccionar.

La conclusión de los experimentos es que los compuestos de fórmula (IV) no puede prepararse con bromo con buen rendimiento.

2. Preparación del compuesto de fórmula (IV) con *N*-bromosuccinimida

Se reprodujo el procedimiento descrito en la solicitud de patente US nº 2003/134872, en la que la bromación se llevó a cabo con *N*-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono y el producto en bruto se midió por el método CG/MS. Según la medición por CG/MS la mezcla de reacción contenía

68,5%	compuesto de fórmula (IV),
5,8%	compuesto monobromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano,
5,5%	compuesto dibromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano, y
16%	compuesto de partida sin reaccionar.

El cromatograma CG de la figura 1 demuestra la cantidad significativa de impurezas en el producto en bruto.

La misma reacción se llevó a cabo en diclorometano, en lugar de tetracloruro de carbono, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. La cantidad de impurezas obtenida fue casi la misma.

La purificación eficiente del compuesto de fórmula (IV) preparado por las reacciones anteriores es prácticamente imposible. La destilación es un proceso adecuado para la separación de compuestos que tienen puntos de ebullición significativamente diferentes. Entre los productos, obtenidos en las reacciones anteriores, el compuesto de fórmula (IV) puede separarse bien del compuesto de partida y del compuesto dibromado, porque sus pesos moleculares son significativamente diferentes. Las impurezas monobromadas procedentes de la apertura del anillo de ciclopropano que constituyen una cantidad total del 5,8% no pueden separarse del compuesto de fórmula (IV), porque sus pesos moleculares son idénticos y sus puntos de ebullición son también casi los mismos que los del producto final. Por otra parte, estos isómeros monobromados reaccionan igualmente que el compuesto de fórmula (IV) en las etapas siguientes de la reacción química, formándose por lo tanto varios subproductos en la siguiente etapa de reacción.

La purificación de la mezcla de reacción por cromatografía en columna no se consigue porque las diferentes impurezas del producto son isómeros entre sí, con estructuras químicas muy similares, por consiguiente sus características cromatográficas son muy parecidas entre sí.

3. Preparación del compuesto de fórmula (IV) según la presente invención

Inesperadamente se observó que mediante los procedimientos de preparación según la presente invención, el compuesto de fórmula (IV) puede obtenerse con gran pureza en comparación con los procedimientos descritos anteriormente (cromatograma de CG de la figura II).

Se llevó a cabo la bromación con una mezcla de peróxido de hidrógeno y bromuro de hidrógeno en dioxano, a temperatura ambiente durante unos pocos días. Según la medición por CG/MS la mezcla de reacción contiene

90,0%	compuesto de fórmula (IV),
0,1-0,2%	compuesto monobromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano,
1,3%	compuesto dibromado, derivado de la apertura del anillo de ciclopropano, y
7,2%	compuesto de partida sin reaccionar.

Los compuestos monobromados con un anillo de ciclopropano abierto se obtuvieron sólo en una cantidad de un 0,1 a 0,2%, el rendimiento del producto fue del 90% y la mezcla de reacción contenía sólo 1,3% de compuesto dibromado con un anillo de ciclopropano abierto. La cantidad del compuesto de partida sin reaccionar fue de 7,2%.

Por consiguiente el producto en bruto obtenido está contaminado por los compuestos que pueden separarse fácilmente del producto por destilación. El compuesto de partida (II) como impureza, no tiene un sustituyente

halógeno en la posición del bencilo, por consiguiente no reacciona en las etapas siguientes de la reacción, no produciendo por lo tanto contaminación.

Se llevaron a cabo mediciones cuantitativas con un aparato Agilent 6890N Net Work del sistema CG/MS.

En el procedimiento de la invención, la bromación se lleva a cabo en dioxano. Este disolvente puede reemplazarse por otros disolventes miscibles en agua, por ejemplo en alcoholes, por ejemplo etanol, 2-propanol o con ácido acético y éteres, por ejemplo tetrahydrofurano, etc.

Los compuestos de fórmula general (II) no pueden disolverse en agua, por consiguiente es aconsejable añadir un disolvente orgánico miscible en agua o un catalizador de transferencia de fase a la mezcla de reacción para favorecer el mezclado, como catalizador de transferencia de fase, pueden utilizarse sales de amonio cuaternario, preferentemente cloruro de benciltetralil-amonio, cloruro de tetrabutil-amonio, bromuro de benciltetralil-amonio o bromuro de tetrabutil-amonio.

La aplicación de la invención se incrementa más por el hecho, de que en la reacción, los halogenuros de hidrógeno (por ejemplo cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno) puede sustituirse por halogenuros de metales alcalinos, por ejemplo por bromuro de sodio, bromuro de potasio, cloruro de sodio o cloruro de potasio. Cuando en la reacción se utilizan halogenuros de metales alcalinos, la mezcla de reacción debería acidificarse mediante la adición de por ejemplo ácido sulfúrico.

Inesperadamente se descubrió que en los experimentos llevados a cabo con el reactivo bromuro de metales alcalinos (bromuro de potasio o bromuro de sodio), la cantidad de producto obtenido es superior al 90% y la contaminación por dibromo disminuyó hasta el 2%. En la reacción realizada con bromuro de potasio, el rendimiento del producto era del 94,0%, la del material de partida sin reaccionar era del 3,2%, aparte del 2,3% de compuestos dibromados, que se obtuvo por la apertura del anillo de ciclopropano.

Inesperadamente se descubrió además que puede obtenerse un producto en bruto más puro en la preparación del derivado clorado del compuesto de fórmula (III), en la que X representa el átomo de cloro y R representa el átomo de flúor en posición 2, cuando se utilizan derivados de cloruro de metales alcalinos en la halogenación en lugar de derivados de bromuro de metales alcalinos. En este caso el derivado monoclorado obtenido por apertura del anillo de ciclopropano no contamina el producto en bruto y la contaminación por dicloro es inferior al 2,0%.

Los resultados mencionados anteriormente se presentan en la tabla siguiente, en la Tabla I:

Tabla I

Reactivos	Compuesto de fórmula (III)	Compuesto de partida	Compuestos monobromados y monoclorados con anillo abierto	Compuestos dibromados y diclorados con anillo abierto
reacción con <i>N</i> -bromo-succinimida	68,5%	16,0%	5,8%	5,5%
sistema peróxido de hidrógeno-bromuro de hidrógeno	90,0%	7,2%	0,1-0,2%	1,3%
sistema peróxido de hidrógeno-cloruro de hidrógeno	95,3%	3,7%	0,1-0,2%	2,3%
sistema peróxido de hidrógeno-ácido sulfúrico-bromuro de metal alcalino	94,0%	3,2%	0,1-0,2%	0,5%
sistema peróxido de hidrógeno-ácido sulfúrico-cloruro de metal alcalino	93,2%	3,4%	0,0%	1,9%

El producto de la invención, los compuestos de fórmula (III) son compuestos de partida importantes de los derivados de tetrahydro tienopiridina farmacéuticamente aplicables. El prasugrel, compuesto de fórmula (I) se prepara a partir del compuesto de fórmula (III), en la que X representa el átomo de cloro o el átomo de bromo y R representa el átomo de flúor en la posición 2, por bromación del compuesto de fórmula (II) según uno de los procedimientos de la presente invención, y posterior reacción del compuesto de bromo obtenido con 4,5,6,7-tetrahydro-tieno[2,3-c]piridina de fórmula (V), según el procedimiento del fabricante descrito en la patente húngara n° HU 211 876. En la posición 2 del anillo de tiofeno, el grupo oxo se obtiene por los procedimientos conocidos en la materia y prasugrel de fórmula

(I) se obtiene por último por *O*-acetilación en condiciones básicas, y si se desea, se convierte en sus sales de adición de ácido.

Ejemplos

La invención se explica con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes no limitativos del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

En un matraz de fondo redondo de 1000 ml se añaden una solución de ciclopropil-2-fluorobencil cetona (44,6 g, 0,25 moles), dioxano (500 ml), solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30% p/p, 125 ml, 1,22 moles) y solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% p/p, 71,3 ml, 0,63 moles). La mezcla de reacción se calienta a 50°C y se agita durante 2 horas a una temperatura entre 80 y 85°C. A la solución incolora se le añade sulfato sódico (20 g) a 25°C, se agita hasta disolución, se extrae y se lava la capa orgánica con bicarbonato sódico acuoso (5% p/p, 150 ml), se separa y se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora.

Producto obtenido: 59,2 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 82,9%

Contenido (medido por CG): 87,1%. Según los resultados del examen por CG, contiene 7,5% del compuesto de partida, 2,5% de impureza de monobromo y 1,3% de derivados dibromados. El producto se purifica por destilación al vacío.

Punto de ebullición: 90°C/39,9966 Pa (0,3 mm Hg)

Producto obtenido tras la destilación: 49,1 g de aceite incoloro

Contenido del producto del título obtenido (medido por CG) tras la destilación: 97,5%

IR (film): 3405, 3011, 1713, 1614, 1587, 1491, 1458, 1380, 1235, 1196, 1068, 1023.

¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz): 7,49 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (t, 1H), 5,96 (s, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,11 (m, 1H), 1,02 (m, 1H), 0,94 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz): 200,5, 159,7 (d, J = 249,0 Hz), 131,1 (d, J = 2,4 Hz), 130,8 (d, J = 8,3 Hz), 124,7 (d, J = 3,9 Hz), 123,4 (d, J = 13,2 Hz), 115,6 (d, J = 22,0 Hz), 48,3 (d, J = 2,9 Hz), 18,7, 12,7, 12,6.

Ejemplo 2

2-bromo-1-ciclopropil-2-(4-clorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (III) R=4-Cl]

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añaden una solución de ciclopropil-4-clorobencil cetona (9,74 g, 50 mmoles), dioxano (100 ml), solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso, 25 ml, 0,23 moles) y solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 14,7 ml, 0,13 moles). La mezcla de reacción se agita durante dos horas a una temperatura entre 60 y 65°C. A la solución incolora se le añade sulfato sódico (20 g) a 25°C, se agita hasta disolución, se extrae y se seca la capa orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora.

Producto obtenido: 15,6 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 87,2%

Contenido (medido por CG): 87,5%. Según los resultados del examen por CG/MS, contiene 3,7% del compuesto de partida y 0,5% de contaminación por dibromados. El producto se purifica por destilación al vacío.

Punto de ebullición: 116°C/39,9966 Pa (0,3 mm Hg)

Producto obtenido tras la destilación: 11,0 g de aceite, que cristaliza durante el reposo. Cristaliza en *n*-hexano.

Punto de fusión: 38-40°C, cristales blancos, según las mediciones por CG es 99,5%.

IR (KBr): 2978, 1699, 1492, 1415, 1381, 1074, 1016.

^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz): 7,40 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 5,56 (s, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 2H).

5 ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 50 MHz): 201,3, 135,1, 134,0, 130,3, 129,1, 54,9, 18,7, 13,0, 12,9.

Ejemplo 3

2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

10 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añaden una solución de ciclopropil-2-fluorobencil cetona (8,91 g, 50 mmoles), ácido acético (50 ml), solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30% p/p, 15 ml, 0,14 moles) y solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (33% p/p, 14,7 ml, 0,13 moles). La mezcla de reacción se agita durante una hora a una temperatura de 95°C. La solución incolora se diluye con agua (150 ml), se extrae con tolueno (100 ml) y la capa orgánica se separa, se seca y se evapora al vacío.

Producto obtenido: 11,4 g de aceite amarillo claro

20 Rendimiento: 75,4%

Contenido (CG/MS): 85,0%, está contaminado con 5,2% del compuesto de partida y 7,5% de derivados dibromados. El producto se purifica por destilación al vacío.

Punto de ebullición: 95°C/53,3288 Pa (0,4 mm Hg)

25 Producto obtenido tras la destilación: 8,3 g de aceite incoloro

Contenido del producto del título obtenido (medido por CG) tras la destilación: 98,5%

30 Ejemplo 4

2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil) etanona [compuesto de fórmula (IV)]

35 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añade una solución de ciclopropil-2-fluorobencil cetona (8,91 g, 50 mmoles), etanol (50 ml), solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso, 30 ml, 0,29 moles) y solución acuosa de bromuro de hidrógeno (48% en peso, 22,6 ml, 0,20 moles). La mezcla de reacción hierve durante media hora y evapora la solución incolora. Al agua residual (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) se añaden a 25°C, se separan las fases y la fase orgánica es secada y evaporada.

40 Producto obtenido: 9,4 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 73,8%

45 Contenido (medido por CG/MS): 83,4% del producto del título, que está contaminado con 15,2% de compuesto de partida y 0,5% de derivado dibromado.

Ejemplo 5

2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

50 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añaden una solución de ciclopropil-2-fluorobencil cetona (8,91 g, 50 mmoles), bromuro de *N*-bencil-trietil-amonio (2,0 g), solución de peróxido de hidrógeno acuoso (30% en peso, 40 ml, 0,39 moles) y solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 28,3 ml, 0,25 moles). La mezcla de reacción se agita intensamente durante 2 horas a 85°C y se extrae el producto dos veces con acetato de etilo (2x50 ml) y las fases unidas de acetato de etilo se secan y evaporan.

55 Producto obtenido: 10,2 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 67,1%

60 Contenido (medido por CG/MS): 83,4% del producto del título, que está contaminado con 7,1% de compuesto de partida y 7,5% de derivado dibromado.

Ejemplo 6

65 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que la solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 71,3 ml, 0,63 moles) se añade gota a gota a la mezcla de reacción de partida a 25°C con enfriamiento y con agitación intensa. La mezcla obtenida se agita durante 5 días a temperatura ambiente y el producto se prepara según el ejemplo 1.

5	Producto obtenido:	59,2 g de aceite amarillo claro
	Rendimiento:	82,9%
10	Contenido (medido por CG/MS):	90,0%. Según la medición por CG el producto en bruto contiene 7,2% de producto de partida y sólo 1,3 % de derivado dibromado, que es inferior al del derivado bromado obtenido en el ejemplo 1. El producto, si es necesario, puede purificarse por destilación.
15	Punto de ebullición:	90°C/39,9966 Pa (0,3 mm Hg)
	Producto obtenido después de la destilación:	49,1 g de aceite incoloro
20	Contenido de (CG) tras la destilación:	97,5%

Ejemplo 7

2-cloro-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (III) X=Cl, R=2-F]

25	El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de bromuro de hidrógeno, se añade a la mezcla de reacción solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (105 ml, 1,24 moles). Esta solución se añade gota a gota a la mezcla de reacción de partida a 25°C bajo enfriamiento y agitación intensa. La mezcla obtenida se agita durante 3 días a temperatura ambiente y el producto se procesa según el ejemplo 1.	
30	Producto obtenido:	51,0 g de aceite incoloro
	Rendimiento:	82,9%
35	Contenido (medido por CG/MS):	94,5%. Según la medición por CG/MS el producto en bruto contiene 3,5% de producto de partida y 1,4 % de derivado diclorado, por lo tanto no es necesaria una purificación posterior.

Ejemplo 8

40 2-cloro-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (III) X=Cl, R=2-F]

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añaden una solución de ciclopropil-2-fluorobencil cetona (9,74 g, 50 mmoles), dioxano (100 ml), solución acuosa de peróxido hidrógeno (30% en peso, 25 ml, 0,23 moles) y solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (11,0 ml, 0,13 moles). La mezcla de reacción se agita durante dos horas a 45 80°C, a continuación se enfría y la solución incolora de sulfato sódico (20 g) y acetato de etilo (50 ml) se añade a la mezcla de reacción. La capa orgánica superior se extrae con bicarbonato sódico acuoso; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora.

50	Producto obtenido:	10,3 g de aceite incoloro
	Rendimiento:	86,1%
55	Contenido (medido por CG):	95,3%. Según la medición por CG el producto en bruto contiene 3,7% de producto de partida y 0,5% de contaminación por dicloro. El producto en bruto, si es necesario, puede purificarse por destilación al vacío.
	Punto de ebullición:	85°C/26,6644 Pa (0,2 mm Hg)
60	Producto obtenido después de la destilación:	8,2 g de aceite incoloro
	Contenido de (CG) tras la destilación:	98,5%.

Ejemplo 9

65 2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 71,3 ml, 0,63 moles), se añaden bromuro de potasio (75,0 g, 0,63 moles) y lentamente ácido sulfúrico (30,0 g, 0,30 moles) se añaden a la mezcla de reacción de partida. El producto del título se prepara según el ejemplo 1.

Producto obtenido: 48.8 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 86.3%

Contenido (medido por CG): 94,0%. Según la medición por CG el producto en bruto contiene 3,2% de producto de partida y 2,3 % de derivado dibromado.

Ejemplo 10

2-bromo-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (IV)]

El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 71,3 ml, 0,63 moles), se añaden bajo enfriamiento bromuro de potasio (52,0 g, 0,50 moles) a 25°C y lentamente ácido sulfúrico (30,0 g, 0,30 moles) a la mezcla de reacción de partida. La mezcla de reacción de partida se agita durante 3 días a temperatura ambiente y el producto del título se trata según el ejemplo 1.

Producto obtenido: 48,5 g de aceite amarillo claro

Rendimiento: 84.1%

Contenido (medido por CG): 92,1%. Según la medición por CG el producto en bruto contiene 4,3% de producto de partida y 1,5 % de derivado dibromado. El producto del título, si es necesario, puede purificarse por destilación.

Ejemplo 11

2-cloro-1-ciclopropil-2-(2-fluorofenil)-etanona [compuesto de fórmula (III) X=Cl, R=2-F]

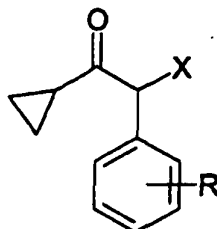
El procedimiento de preparación se lleva a cabo según el ejemplo 1, con la diferencia de que en lugar de solución de bromuro de hidrógeno acuoso (48% en peso, 71,3 ml, 0,63 moles), se añaden bajo enfriamiento cloruro sódico (29,5 g, 0,50 moles) a 25°C y lentamente ácido sulfúrico (25,0 g, 0,25 moles) a la mezcla de reacción de partida. La mezcla de reacción de partida se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y el producto del título se trata según el ejemplo 1.

Producto obtenido: 60.4 g de aceite amarillo claro

Contenido (medido por CG): 93,2%. Según la medición por CG el producto en bruto contiene 3,4% de producto de partida y 1,9 % de derivado diclorado. El producto del título, si es necesario, puede purificarse por destilación.

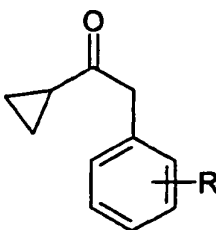
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (III),



III

en la que R representa un átomo de flúor o de cloro, y X representa un átomo de cloro o de bromo, mediante la halogenación ciclopropil-bencil-cetona de fórmula general (II),



II

en la que R representa un átomo de flúor o cloro, caracterizado porque

a. la halogenación se lleva a cabo en una mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de un disolvente miscible en agua o en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o

b. la halogenación se lleva a cabo en una mezcla de una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso, peróxido de hidrógeno acuoso y ácido sulfúrico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en presencia de 1 a 5 equivalentes molares de haluro de hidrógeno acuoso y de 1 a 10 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno acuoso, calculados para el compuesto de fórmula (II).

3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de 2 a 4 equivalentes molares de haluro de hidrógeno acuoso y de 4 a 6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno acuoso, calculados para el compuesto de fórmula (II).

4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción se utiliza la solución de bromuro de hidrógeno acuoso o la solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético o bromuro de hidrógeno gaseoso, preferentemente la solución de bromuro de hidrógeno acuoso al 48%.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción se utiliza la solución acuosa de peróxido de hidrógeno, preferentemente una solución de peróxido de hidrógeno acuoso del 25 al 40% en peso.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente miscible en agua es dioxano, ácido acético, tetrahidrofurano o alcohol C₁₋₄, que presenta una cadena lineal o ramificada, preferentemente alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico.

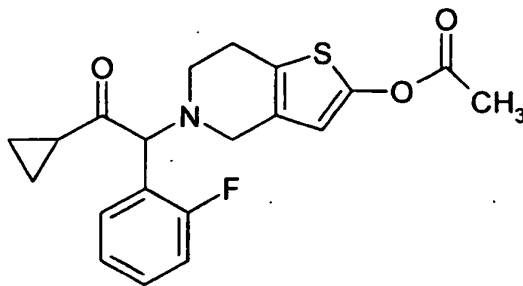
7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el catalizador de transferencia de fase es sal de amonio cuaternario, preferentemente cloruro de benciltriil-amonio, cloruro de tetrabutyl-amonio, bromuro de benciltriil-amonio o bromuro de tetrabutyl-amonio.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal de metal alcalino es bromuro sódico, cloruro sódico, bromuro potásico o cloruro potásico.

9. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque en la reacción se utilizan 1 a 5 equivalentes molares de sales de metal alcalino y 2 a 10 equivalentes molares de solución de peróxido de hidrógeno acuoso.

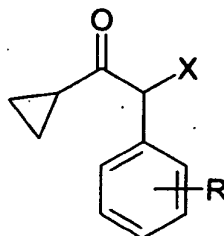
10. Procedimiento para la preparación de la fórmula (I)

5



I

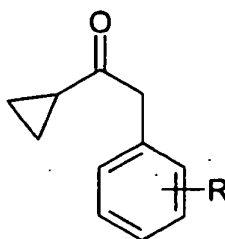
a partir del compuesto de fórmula (III),



III

10

en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, y X representa un átomo de cloro o de bromo caracterizado porque el compuesto ciclopropilbencilcetona de fórmula (II)

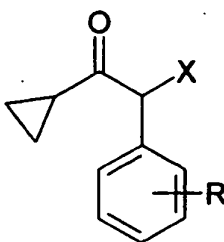


II

15

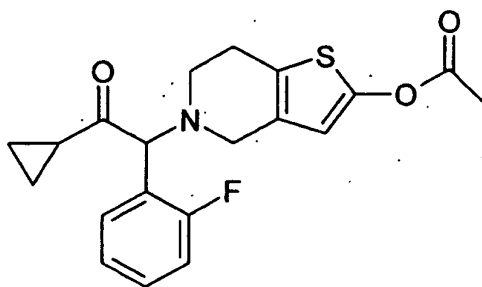
en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, es halogenado en una mezcla de haluro de hidrógeno acuoso y peróxido de hidrógeno acuoso en presencia de un disolvente miscible en agua o en presencia de un catalizador de transferencia de fase; o la halogenación se realiza en una mezcla de ácido sulfúrico y una sal de metal alcalino de haluro de hidrógeno acuoso, y el compuesto obtenido de fórmula (III),

20



III

en la que R representa un átomo de flúor en la posición 2, y X representa un átomo de cloro o de bromo se convierte a continuación en un compuesto de fórmula (I)



I

5

o una sal de adición de ácido del mismo según los procedimientos conocidos.

Figura 1

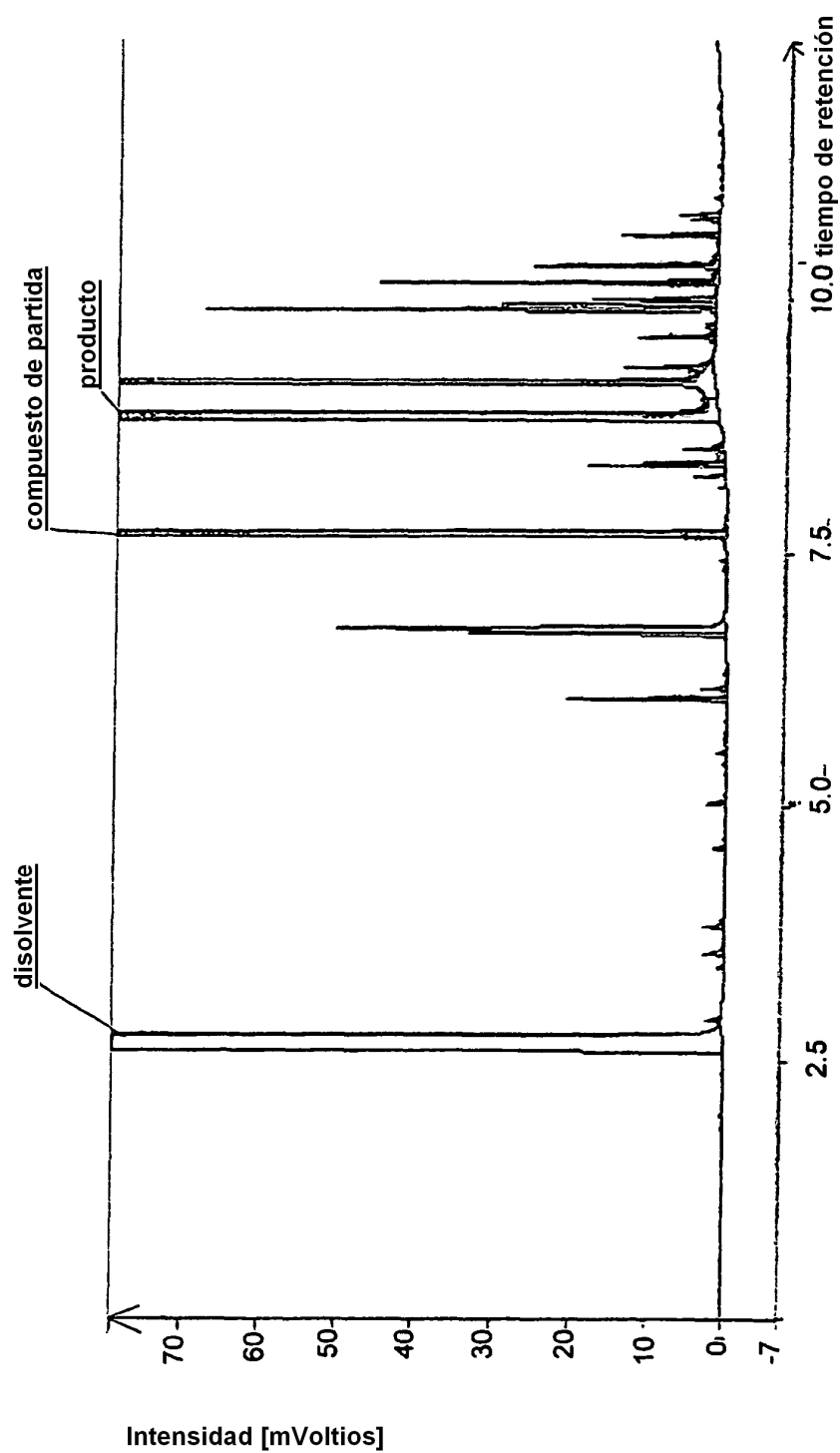


Figura II

