

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 644 600**

51 Int. Cl.:

**C07C 209/26** (2006.01)

**C07C 211/40** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2013 PCT/EP2013/058570**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13160387**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2013 E 13720851 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2841413**

54 Título: **Procedimiento de preparación de n-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina**

30 Prioridad:

**26.04.2012 EP 12165663**

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

**29.11.2017**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 50**

**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**HIMMLER, THOMAS;**

**LEHMANN, SANDRA;**

**MÜLLER, THOMAS NORBERT;**

**RIEDRICH, MATHIAS;**

**RODEFELD, LARS;**

**VOLZ, FRANK y**

**VON MORGENSTERN, SASCHA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 644 600 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 de preparación de n-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina mediante hidrogenación de N - [(5-cloro-2-isopropilfenil)metilén]ciclopropanamina sobre catalizadores de platino específicos.

En la bibliografía se describen procedimientos de preparación para la bromación de aromáticos fuertemente desactivados, tales como nitrobenzenos sustituidos con p-alquilo o el mismo nitrobenzeno. La bromación de p-nitroetilbenceno por medio de hierro y bromo se ha descrito con rendimientos muy bajos (55 % de rendimiento del producto bruto y 34 % después de la destilación) y con largos tiempos de reacción de más de 24 horas (J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2804). La bromación de nitrobenzeno por medio de hierro y bromo se describe siempre con un rendimiento de 60-75 % del compuesto aislado (véase Organic Synthesis 1941, Coll. Vol. 1, 123, ibid. 1928, Vol. 8, 48). Se conoce otra forma posible de bromación de aromáticos desactivados por medio de bromato de potasio (J. Org. Chem. 1981, 46, 2169-2171). Sin embargo, las reacciones son problemáticas desde el punto de vista de la seguridad debido a la descomposición del bromato de potasio en una solución de ácido sulfúrico con una fuerza superior a 70 %. Además, se conoce la bromación de p-nitrotolueno o nitrobenzeno por medio de N-bromosuccinimida en ácido sulfúrico semiconcentrado (Org. Lett. 2006, 8, 645-647, J. Org. Chem. 1965, 30, 304-306). Sin embargo, esta reacción requiere N-bromosuccinimida como reactivo de bromación. Se ha descubierto que la dimetildibromohidantoína es significativamente más eficiente (véase Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 67, 1918-1921). Sin embargo, el ácido trifluorometanosulfónico, un reactivo muy caro, se utiliza en el presente documento como fuente de protones, lo que haría que un procedimiento industrial no fuera económico. El uso de ácido sulfúrico como fuente de protones también se describe en la misma referencia. Sin embargo, El diclorometano, que es un disolvente problemático desde el punto de vista tanto ambiental como de ingeniería de procedimientos, se usa como disolvente y, de forma adicional, se alcanza un rendimiento máximo en la bromación de p-nitrotolueno del 84 %. El ácido dibromoisocianúrico también se conoce como reactivo de bromación para aromáticos desactivados (Organikum, 22 edición, Wiley-VCH, págs. 367-368).

Además, se sabe que el p-nitrocumeno se puede convertir en bromonitrocumeno utilizando una cantidad estequiométrica (0,5 equivalentes) de sulfato de plata (véase el documento WO 2009/05674, J. Org. Chem. 1963, 28, 1917-1919). Además, el compuesto deseado se aísla con un rendimiento de solo el 18% en el documento WO 2009/05674. Ambos conducen a costes de producción muy altos.

La reducción de nitrohaloaromáticos se describe igualmente en la literatura. Los agentes reductores adecuados son ditionito de sodio (Tietze, Eicher in Reaktionen und Synthesen, Thieme Verlag 1981, 136 ff.), sulfuro de sodio, sulfuro amónico (Applied Catalysis A: General 2006, 301,251-258), disulfuro de sodio (tin in Reduction of Nitroarenes, Organic Reactions (New York), 1973, 20, 455-477), hidrato de hidrazina (Chem. Rev. 1965, 65, 51-68), hierro en combinación con ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético (Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 217-219), ácido fórmico o ácidos de Lewis, tales como sulfato de hierro (II) (Org. Synth. 1955, Coll. Vol. 3, 56; ibid. 1948, Vol. 28, 11), cloruro de hierro (III) (Ber. dtsh. Chem. 1927, 1173-1182), compuestos de aluminio (J. Chem. Soc. Pak. 1988, 10, 393-395), catalizadores de platino (Chem. Cat. Chem. 2009, 1, 210-221; Synthesis 2003, 11, 1657-1660: aditivos tales como  $ZnX_2$  (X = Cl, Br, I), cloruro de aluminio (III), bromuro de magnesio y cloruro de cobre (I) y bromuro de cobre (II)), níquel Raney (Tietze, Eicher in Reaktionen und Synthesen, Thieme Verlag 1981,466 ff.) y ácido ascórbico (Commun. Fac. Sci. Univ. Ank. Serie B 1988, 34, 159-162). Además, en la bibliografía se conoce que los compuestos nitro aromáticos se pueden reducir por medio de borohidruros complejos, tales como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, acetoxiborohidruro de sodio y, también, aluminatos, tales como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Las condiciones de reacción apropiadas son conocidas por los expertos en la técnica.

En la bibliografía se describen procedimientos de preparación para la cloración de compuestos aromáticos por medio de la reacción de Sandmeyer (por ejemplo, Organikum 22ª edición, Wiley-VCH, 640 ff). La diazotación de 3-bromo-4-isopropilanilina se describe en J. Org. Chem. 1963, 28, 1917-1919 y J. Chem. Soc. 1952, 4443 ff.

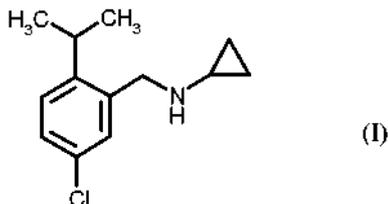
La conversión de un bromoaromático en el compuesto de Grignard correspondiente (J. Org. Chem. 1963, 28, 1917-1919) y la reacción de este con dimetilformamida para formar benzaldehído (Synth. Commun. 1984, 228-230) se han descrito. La reacción de m-bromoclorobenceno con magnesio, con la inserción selectiva de la magnesio en el enlace C-Br y la posterior reacción con un electrófilo (acetaldehído) también se conoce (Org. Synth. 1955, Coll. Vol. 3, 200; ibid. 1948, Vol. 28, 28.).

La aminación reductora de los benzaldehídos por medio de ciclopropilamina se describe en el documento PCT/EP2011/069426. En las condiciones descritas allí, es posible la hidrogenación selectiva sin apertura del anillo de ciclopropano. Sin embargo, la deshalogenación de los cloroaromáticos correspondientes [véase la fórmula (II)] se produce una reacción secundaria indeseable en condiciones de hidrogenación. Además, es posible emplear una reacción de Leukart-Wallach para llevar a cabo la aminación reductora (reducción de imina por medio de ácido y derivados fórmico, véase J. Am. Chem. Soc. 1936, 58, 1808-1811, ibid. 1950, 72, 3073-3075; Bull. Chem. Soc. Jap. 1976, 49, 2485-2490). El documento EP2251331 desvela derivados de pirazol carboxamidas. Procediendo a partir

5 de esta técnica anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento alternativo para la preparación de N-(5-cloro-2-isopropilbencil) ciclopropanamina con una pureza y rendimiento altos y una mejor calidad sin apertura del anillo de ciclopropano y con la supresión simultánea de la reacción de deshalogenación secundaria, siendo el procedimiento preferentemente simple y barato de llevar a cabo. En particular, el procedimiento buscado debe hacer posible obtener el compuesto objetivo deseado sin la necesidad de una purificación compleja.

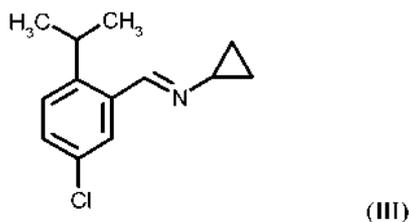
Este objeto se consigue mediante un nuevo procedimiento para preparar N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina.

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



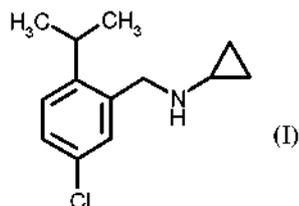
caracterizado porque

(d) la N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilén]ciclopropanamina de fórmula (III)



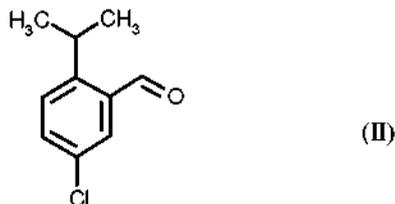
15 se hidrogena sobre catalizadores de platino específicos.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



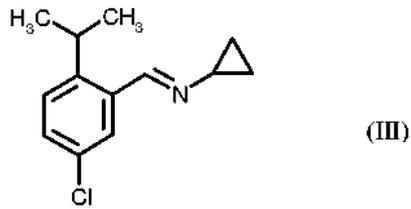
caracterizado porque

20 (c) el 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II)



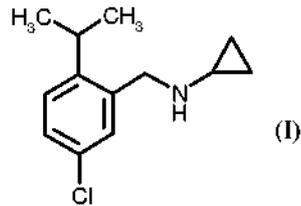
se hace reaccionar con ciclopropilamina en una primera etapa y

(d) la N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (III) resultante



se hidrogena sobre un catalizador de platino en una segunda etapa.

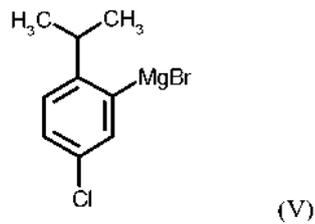
La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



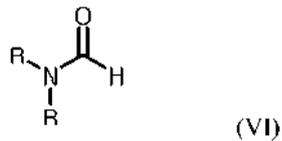
5

caracterizado porque

(b) el compuesto de Grignard de fórmula (V)



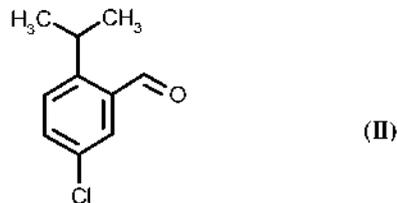
se hace reaccionar con una dialquilformamida de fórmula (VI)



10

en la que R es, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente independientemente metilo o n-butilo, incluso más preferentemente metilo y

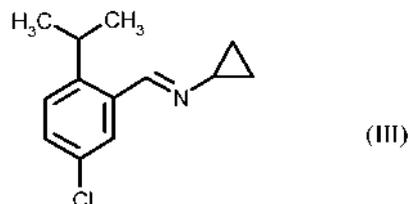
(c) el 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído resultante de fórmula (II)



15

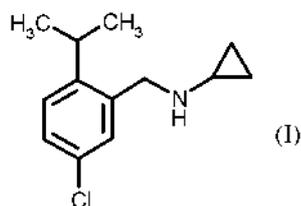
se hace reaccionar con ciclopropilamina y

(d) la N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (III) resultante



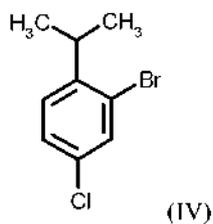
se hidrogena sobre un catalizador de platino.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



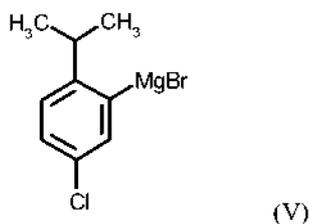
caracterizado porque

- 5 (a) el 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)

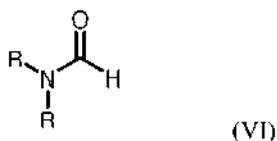


se hace reaccionar con magnesio con inserción selectiva del magnesio en el enlace C-Br, y

- (b) el compuesto de Grignard de fórmula (V) resultante

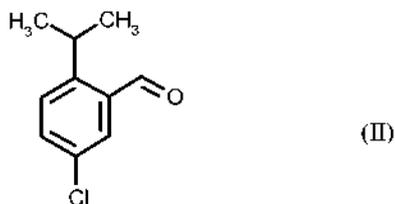


- 10 se hace reaccionar con una dialquilformamida de fórmula (VI)



en la que R es, independientemente entre sí alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente independientemente metilo o n-butilo, incluso más preferentemente metilo y

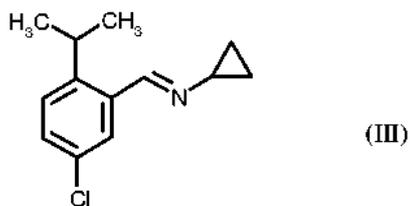
- (c) el 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído resultante de fórmula (II)



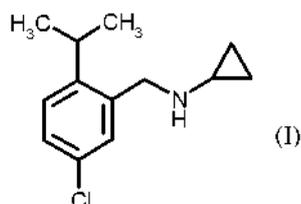
15

se hace reaccionar con ciclopropilamina y

- (d) la N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (III) resultante



se hidrogena sobre un catalizador de platino. La N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)

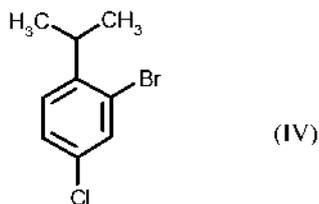


es nueva y también se proporciona en la presente invención.

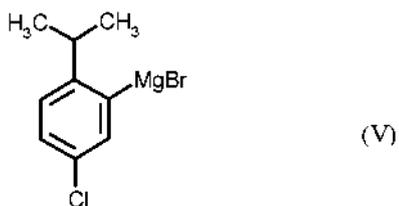
- 5 Sorprendentemente, se ha descubierto que la reacción del benzaldehído (II) con ciclopropilamina conduce igualmente al producto deseado, a pesar de que la parte aromática lleva sustituyente cloro. En la bibliografía se describen deshalogenaciones en la hidrogenación de haloaromáticos (J. Org. Chem. 1977, 42, 3491-3494). En el caso de la presente invención, esta reacción secundaria se pudo suprimir en gran medida.

El 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II) se obtiene mediante

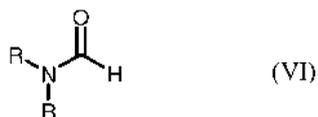
- 10 (a) reacción del 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)



con magnesio con inserción selectiva del magnesio en el enlace C-Br y, posteriormente,  
(b) reacción del compuesto de Grignard de fórmula (V)

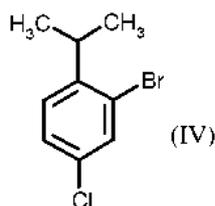


- 15 con una dialquilformamida de fórmula (VI)



en la que R es, independientemente, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, preferentemente independientemente metilo o n-butilo, particularmente preferentemente metilo.

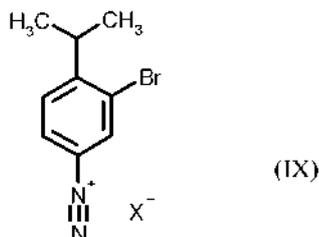
El 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)



es nuevo y también se proporciona en la presente invención.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-Bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV) mediante

- 5 (i) reacción de las sales de diazonio de fórmula (IX)

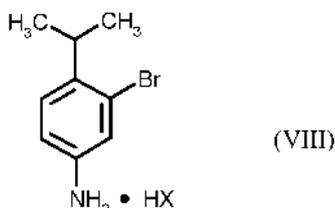


en la que X es HSO<sub>4</sub>, Cl, Br, HCO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico, en la que el metal es sodio, potasio, cesio, calcio o magnesio.

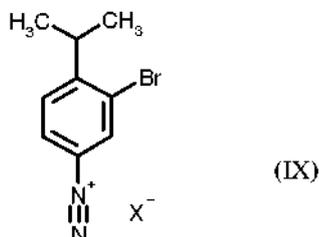
- 10 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-Bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV) mediante

- (h) reacción de las sales de amonio de fórmula (VIII)



en la que X es HSO<sub>4</sub>, Cl, Br, HCO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, y, posteriormente,

- 15 (i) reacción de las sales de diazonio de fórmula (IX) resultantes

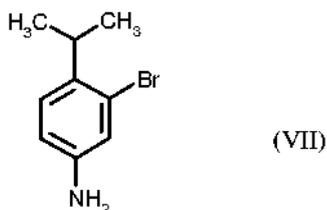


en la que X es como se ha definido anteriormente,

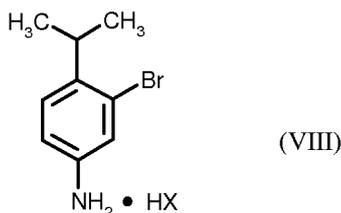
- 20 con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico, en la que el metal es sodio, potasio, cesio, calcio o magnesio.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-Bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV) mediante

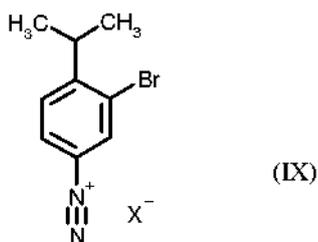
- (g) en primer lugar, la conversión de 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII)



por medio de ácidos (preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, particularmente preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HCl) en las sales de amonio de fórmula (VIII)



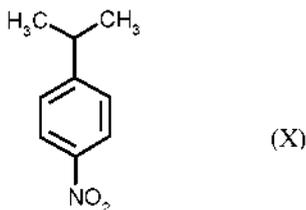
- 5 que, después,  
(h) se hacen reaccionar con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> para formar las sales de diazonio de fórmula (IX)



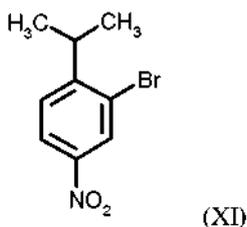
- 10 (i) que después se hacen reaccionar con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico, en la que el metal es sodio, potasio, cesio, calcio o magnesio.

La 3-cloro-4-isopropilanilina de fórmula (VII) se obtiene mediante

- (e) en primer lugar, bromación de p-nitrocumeno de fórmula (X)

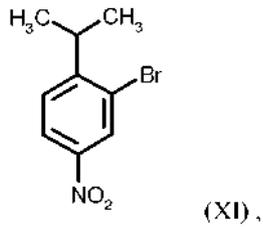


- 15 por medio de dimetildibromhidantoína en ácido sulfúrico y  
(f) reducción del 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno de fórmula (XI) resultante

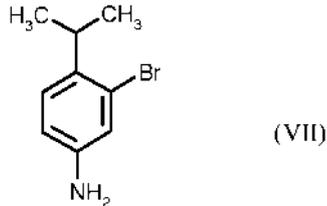


La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-Bromo-4-cloro-1-isopropilbenzoceno de fórmula (IV) mediante

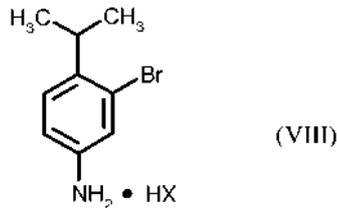
- (f) reducción del 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno de fórmula (XI) resultante



y  
(g) conversión de la 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII) resultante

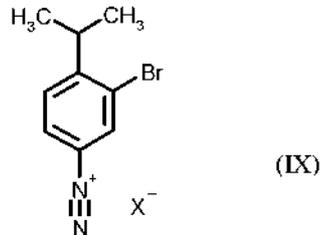


5 por medio de ácidos (preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, particularmente preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HCl) en las sales de amonio de fórmula (VIII)



que, después,

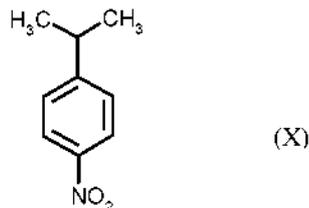
10 (h) se hacen reaccionar con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> para formar las sales de diazonio de fórmula (IX)



(i) que después se hacen reaccionar con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico, en la que el metal es sodio, potasio, cesio, calcio o magnesio, en la que X es como se ha definido en el presente documento.

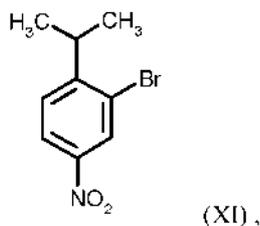
15 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenzene de fórmula (IV) mediante

(e) en primer lugar, bromación de p-nitrocumeno de fórmula (X)



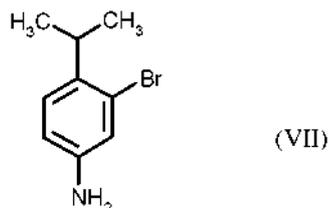
por medio de dimetildibromohidantoína en ácido sulfúrico y

20 (f) reducción del 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenzene de fórmula (XI) resultante

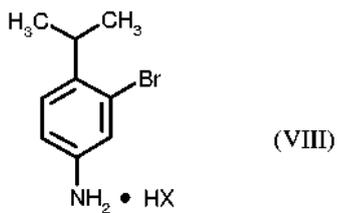


y

(g) conversión de la 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII) resultante

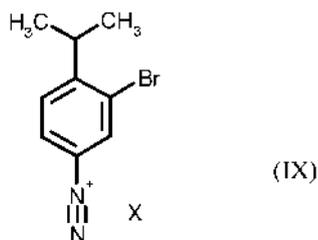


5 por medio de ácidos (preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H o H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, particularmente preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HCl) en las sales de amonio de fórmula (VIII)



que, después,

10 (h) se hacen reaccionar con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> para formar las sales de diazonio de fórmula (IX)



(i) que después se hacen reaccionar con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico, en la que el metal es sodio, potasio, cesio, calcio o magnesio, en la que X es como se ha definido en el presente documento.

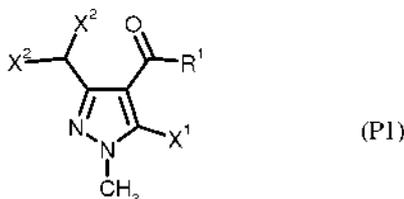
15 Sorprendentemente se ha descubierto que el p-nitrocumeno se puede bromar con rendimientos muy altos (> 90% de rendimiento químico) en ácido sulfúrico cuando se introduce dibromhidantoína lentamente. En este modo de funcionamiento, se puede prescindir del uso de disolventes orgánicos tales como diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono, lo que es muy ventajoso desde un punto de ingeniería ambiental y de procedimientos. Advertir que, estas condiciones de reacción funcionan muy bien para el p-nitrocumeno, aunque este sustrato es un compuesto bastante más estéricamente impedido (radical isopropilo en p-nitrocumeno) que el p-nitrotolueno (radical metilo). Además, es posible bromar el p-nitrocumeno con rendimientos altos (> 95 %) por medio de bromo y cantidades catalíticas de cloruro de hierro (III) en tiempos de reacción de 3-5 horas. En la bibliografía se indican sistemas comparables (uso de hierro y bromo para formar el sistema: bromuro de hierro (III) y bromo) aplicados a sustratos comparables (p-nitroetilbenceno) que proporcionan un rendimiento significativamente menor (55 %) y requieren tiempos de reacción muy largos (>24 horas) (J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 2804).

20

25

Las N-(bencil)ciclopropanaminas son intermedios importantes en la preparación de compuestos activos agroquímicos. Se han descrito N-(bencil)ciclopropanaminas adecuadas, por ejemplo, en la síntesis de pirazolcarboxamidas fungicidamente activas (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2007/087906, WO 2010/130767).

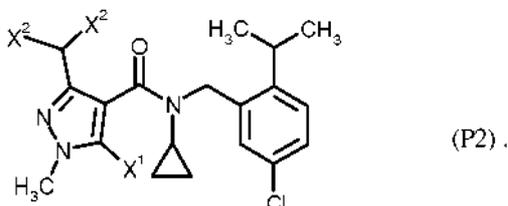
Por lo tanto, por ejemplo, la N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I) se puede reaccionar con derivados de pirazol de fórmula (P1)



en la que

- 5 X<sup>1</sup> es flúor o cloro (preferentemente flúor),  
 X<sup>2</sup> es flúor o cloro (preferentemente flúor),  
 R<sup>1</sup> es hidroxilo, flúor, cloro o bromo,

opcionalmente en presencia de un diluyente, opcionalmente en presencia de un agente condensador y opcionalmente en presencia de un aglutinante ácido, para formar ácidos pirazolcarboxílicos de fórmula (P2)



10

#### Etapa (c)

La conversión de 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II) en la correspondiente N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metil]ciclopropanamina de fórmula (III) se efectúa mediante reacción con ciclopropilamina [procedimiento (c)].

- 15 Al realizar el procedimiento (c), opcionalmente se puede añadir un ácido como catalizador. Son ejemplos ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Se da preferencia al uso de ácido acético. También se pueden usar sales ácidas, por ejemplo KHSO<sub>4</sub> o NaHSO<sub>4</sub>. Si se usan catalizadores adecuados, la cantidad de los mismos puede ser de 0,01 a 10 por ciento en peso, basado en la ciclopropilamina usada.

- 20 El procedimiento (c) también se puede llevar a cabo eliminando el agua formada por condensación en la reacción entre ciclopropilamina y 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II) de la mezcla de reacción. Esto es posible, por ejemplo, mediante el uso de agentes aglutinantes de agua, por ejemplo sulfato de sodio, sulfato de magnesio, o tamices moleculares o mediante el uso de un aparato para eliminar el a. Sin embargo, la hidrogenación también se puede llevar a cabo sin la eliminación del agua.

- 25 El procedimiento (c) generalmente puede llevarse a cabo a presión reducida, a presión atmosférica o a presión superior a la atmosférica. Las temperaturas empleadas pueden variar como una función de los sustratos utilizados y un experto en la técnica puede determinarlas fácilmente por medio de pruebas de rutina. Por ejemplo, la reacción para preparar los compuestos de fórmula general (I) se puede llevar a cabo a una temperatura de -20 a +200 °C, preferentemente de +10 a +100 °C. La reacción se lleva a cabo de forma especialmente preferente a presión atmosférica y a temperaturas de +10 a +100 °C.

- 30 El procedimiento (c) también se puede llevar a cabo en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes también se utilizan, preferentemente, en esta etapa del procedimiento en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca perfectamente agitable durante todo el procedimiento de reducción. Son posibles disolvente para realizar el procedimiento de preparación de la imina de fórmula (III) todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción. Ejemplos que pueden mencionarse son: alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropileílico, tetrahydrofurano, dioxano, éter bis(cloroetilico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; nitrohidrocarburos, tales como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenceno, cloronitrobenceno, o-nitrotolueno; nitrilos, tales como acetonitrilo, metilnitrilo, propionitrilo, butironitrilo, isobutironitrilo, benzonitrilo, fenilnitrilo, m-clorobenzonitrilo y también compuestos, tales como dióxido tetrahidrotiofeno y sulfóxido de dimetilo, sulfóxido de tetrametileno, dipropilsulfóxido, bencilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas, tales como dimetilsulfona, dietilsulfona, dipropilsulfona, dibutilsulfona, difenilsulfona, dihexilsulfona, metiletilsulfona, etilpropilsulfona, etilisobutilsulfona y pentametilsulfona, hidrocarburos alifáticos, ciclo alifáticos o aromáticos, tales como pentano,

5 hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarburos industriales, por ejemplo, licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, nitrobenzono y xileno. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a metanol, xileno, ciclohexano y se da una preferencia particular a metanol, etanol, tolueno.

En una realización adicional del procedimiento (c), la reacción de ciclopropilamina con el compuesto carbonilo de fórmula (II), también se puede llevar a cabo en masa.

10 Si la reacción se lleva a cabo en un disolvente, el disolvente se puede retirar mediante destilación después del final de la reacción. Esto puede llevarse a cabo a presión atmosférica o presión reducida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Sin embargo, la mezcla también se puede transferir directamente a la hidrogenación, lo que es particularmente ventajoso por razones económicas. En esta realización del procedimiento, se prescinde de un procesamiento de la mina de fórmula (III). Cuando se aísla la mina de fórmula (III), se han observado rendimientos de más del 95 %.

#### Etapa (d)

15 La reacción de N-[(5-cloro-2-isopropilfenil) metil]ciclopropanamina de fórmula (III) para formar N-(5-cloro-2-isopropilbencil) ciclopropanamina de fórmula (I) se lleva a cabo como una hidrogenación catalítica [procedimiento (d)]. En la hidrogenación catalítica para reducir el compuesto de fórmula (III) se usa cualquier catalizador de platino como catalizador. Los catalizadores pueden usarse húmedos con agua o en forma seca. El catalizador usado, preferentemente, se reutiliza para una pluralidad de reacciones.

20 En el procedimiento, el catalizador se usa a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 % en peso, según la imina de fórmula (III) usada. El catalizador se usa, preferentemente, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso, particularmente preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 % en peso.

25 La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo a presión superior a la atmosférica en una autoclave o a presión atmosférica en una atmósfera de gas hidrógeno. La atmósfera de gas hidrógeno puede contener, adicionalmente, gases inertes, por ejemplo argón o nitrógeno. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 10 a 200 °C, particularmente preferentemente de 10 a 150 °C, muy particularmente preferentemente de 10 a 60 °C. La presión de hidrógeno es, normalmente, de 0,1 a 50 bares, preferentemente de 0,1 a 30 bares, particularmente preferentemente de 1 a 6 bares.

30 Otros reactivos y condiciones de hidrogenación usados para la hidrogenación de iminas se describen en las publicaciones de Harada, en Patai, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond", páginas 276 a 293; de Nishimura, "Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis", páginas 226 a 250, John Wiley and Sons, New York, 2001 y de Rylander, "Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals", páginas 291 a 303, Academic Press, New York, 1967.

35 En general, es ventajoso llevar a cabo el procedimiento de hidrogenación de las iminas en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se utilizan de forma ventajosa en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca fácilmente agitable durante todo el procedimiento de reducción. Los posibles disolventes para realizar el procedimiento son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, dependiendo el tipo de disolventes del modo en que se lleva a cabo la reducción.

40 Ejemplos que se pueden mencionar son alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetílico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, piridinas alquiladas y tetrametilendiamina; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos industriales que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; por ejemplo licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, bromobenceno, nitrobenzono, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isobutilo y, también, carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo, etilencarbonato; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol y n-butanol. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a metanol, xileno, ciclohexano y se da una preferencia particular a metanol, etanol, tolueno.

La reacción de acuerdo con el procedimiento (d) se puede llevar a cabo en masa o sin disolventes.

Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (d) se pueden variar en un

amplio intervalo. En general, las cantidades de disolvente usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso según la N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metil]ciclopropanamina de fórmula (III) utilizada.

- 5 Sorprendentemente, se ha observado que, aparte de la reacción conocida, se observa hidrogenolisis de los sustituyentes ciclopropilo solo en pequeña medida en el procedimiento (d) en las condiciones de reacción especialmente preferidas para el procedimiento y, además, también se observa deshalogenación del cloroaromáticos en pequeña medida.

- 10 El procesamiento (purificación) y aislamiento de la imina de fórmula (III) pueden, por ejemplo, llevarse a cabo mediante cristalización y/o destilación.

#### Etapa (a)

La conversión del compuesto bromocloro de fórmula (IV) en el correspondiente compuesto de Grignard de fórmula (V) se efectúa por reacción con magnesio [procedimiento (a)].

- 15 El procedimiento se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperatura de -80 a 120 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de 10 °C a +70 °C.

El procedimiento (a) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en una región de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

- 20 Al realizar el procedimiento (a), se usan de 0,4 mol a 1,8 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,5 mol, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,2 mol de magnesio por mol de la bromoclorocumeno de fórmula (IV).

Una vez completada la reacción, la solución orgánica de magnesio obtenida se puede utilizar directamente en la siguiente etapa del procedimiento [procedimiento (b)]. El compuesto de Grignard se forma normalmente con un rendimiento químico cuantitativo. Para la reacción posterior, es recomendable filtrar el compuesto orgánico de magnesio de fórmula (V) obtenido como una solución en disolventes orgánicos adecuados.

- 25

Los disolventes adecuados para el procedimiento (a) son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como tolueno, o-, m- y p-xilenos, mesitileno, éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-amilmetílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetílico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno. Se da particular preferencia al uso de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter terc-metilbutílico y mezclas de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter terc-metilbutílico, con tolueno y/o xilenos. Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (a) se pueden variar en un amplio intervalo. En general, las cantidades de disolventes usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso según el bromoclorocumeno de fórmula (IV) usada.

- 35

#### Etapa (b)

La conversión del compuesto de Grignard de fórmula (V) en el correspondiente 5-cloro-2-isopropilbencilaldehído de fórmula (II) se efectúa mediante reacción con dialquilformamidas de fórmula (VI) [procedimiento (b)].

- 40

El procedimiento (b) se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperatura de -80 °C a +120 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de -10 °C a +70 °C.

El procedimiento (b) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

- 45 El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

Al realizar el procedimiento (b), se usan de 1,0 mol a 5,0 mol, preferentemente de 1,0 mol a 2 mol, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,5 moles, de dialquilformamida de fórmula (VI) por mol del compuesto de Grignard de fórmula (V).

- 50 Una vez completada la reacción, la solución de la reacción obtenida se puede mezclar con ácidos minerales acuosos. El 5-cloro-2-isopropilbencilaldehído de fórmula (II) se forma en rendimientos de 85 - 95 % del rendimiento químico.

Los disolventes adecuados para el procedimiento (b) son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como tolueno, o-, m- y p-xilenos, mesitileno, éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-amilmetilico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetilico, éter dimetilico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetilico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno. Se da particular preferencia al uso de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter terc-metilbutílico y mezclas de tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter terc-metilbutílico, con tolueno y/o xilenos. Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (b) se pueden variar en un amplio intervalo. En general, las cantidades de disolventes usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso según el compuesto de Grignard de fórmula (V) usada.

#### Etapa g:

La conversión del compuesto anilina de fórmula (VII) en las correspondientes sales de amonio de fórmula (VIII) se efectúa mediante reacción con ácidos minerales y/o ácidos orgánicos [procedimiento (g)].

El procedimiento (g) se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperatura de -30 °C a +120 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de -10 °C a +70 °C.

El procedimiento (g) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible, como alternativa, trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

Al realizar el procedimiento (g), se usan de 1,0 mol a 5,0 mol, preferentemente de 1,0 a 4,0 moles, particularmente preferentemente de 1,0 a 3,0 moles de ácidos (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HCO<sub>2</sub>H, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, particularmente preferentemente H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl) por mol del compuesto anilina de fórmula (VII).

Los disolventes adecuados para el procedimiento (G) son agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetilico, éter dimetilico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetilico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos industriales que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno; por ejemplo, licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; éteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y, también, carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo, etilencarbonato; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol y n-butanol. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a alcoholes, en particular, metanol, etanol y agua, especialmente agua.

Una vez completada la reacción, la reacción solución obtenida puede someterse directamente a diazotación. Las sales de amonio se forman generalmente con un rendimiento químico cuantitativo.

#### Etapa (h)

La conversión de las sales de amonio de fórmula (VIII) en las sales de diazonio correspondientes (IX) se efectúa mediante reacción con nitritos (NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C1-C20, particularmente preferentemente con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub>) [procedimiento (h)].

El procedimiento (h) se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a +80 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de -10 °C a +50 °C.

El procedimiento (h) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

Al realizar el procedimiento (h), se usan de 1,0 mol a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 mol a 2 moles, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,5 moles de nitritos (NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub> o nitritos de alquilo C1-C20, particularmente preferentemente con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub>) por mol de las sales de amonio de fórmula (VIII).

Una vez completada la reacción, la reacción de la solución obtenida se puede someter directamente a la conversión en el correspondiente 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV). Las sales de diazonio de fórmula (IX) se forman generalmente con un rendimiento químico cuantitativo.

5 Los disolventes adecuados para el procedimiento (h) son agua, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético o en mezclas de ácidos orgánicos con agua o en un sistema de 2 fases con disolventes orgánicos, tales como éteres, por ejemplo, éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetílico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; 10 hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos industriales que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno; por ejemplo, licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y, también, carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo, carbonato de etileno. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a mezclas de agua con ácidos orgánicos y se da preferencia particular al agua. Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (h) se pueden variar en un amplio intervalo. En general, las cantidades de disolvente 20 usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso según las sales de amonio de fórmula (IV) usada.

#### Etapa (i)

25 La conversión de las sales de diazonio de fórmula (IX) en el correspondiente 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV) se efectúa mediante reacción con cloruro de cobre (I) y/o cloruro de cobre (II) o sulfato de hierro (II), cloruro de hierro (II) o cloruro de sodio o cloruro de potasio o mezclas de los ácidos mencionados anteriormente con ácido clorhídrico, particularmente preferentemente con cloruro de cobre (I), cloruro de hierro (II) o sulfato de hierro (II) en combinación con ácido clorhídrico [procedimiento (i)].

30 El procedimiento (i) se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperatura de -30 °C a +80 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de -10 °C a +50 °C.

El procedimiento (i) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

35 Al realizar el procedimiento (i), se usan de 1,0 mol a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 mol a 2 moles, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,5 moles de cloruro de cobre (I) y/o cloruro de cobre (II), cloruro de hierro (II) o sulfato de hierro (II) o cloruro de sodio o cloruro de potasio o mezclas de las sales mencionadas anteriormente por mol de sales de diazonio de fórmula (IX).

40 Al realizar el procedimiento (i), se usan de 1,0 mol a 5,0 moles, preferentemente de 1,0 mol a 2 moles, particularmente preferentemente de 1,0 a 1,5 moles de HCl acuoso por mol de la sal de diazonio de fórmula (IX).

45 Los disolventes adecuados para el procedimiento (I) son agua, ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético o en mezclas de ácidos orgánicos con agua o en un sistema de 2 fases con disolventes orgánicos, tales como éteres, por ejemplo, éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetílico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; 50 hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos industriales que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno; por ejemplo, licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimeno, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y, también, carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo, carbonato de etileno. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a mezclas de agua con ácidos orgánicos y se da preferencia particular al agua. Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (I) se pueden variar en un amplio intervalo. En general, las cantidades de disolvente 55 usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso

según las sales de amonio de fórmula (IX) usadas.

Una vez completada la reacción, se puede extraer el 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV). Esto da 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV) con rendimientos químicos de aproximadamente 60-92 %.

#### Etapa (e)

5 La bromación de p-nitrocumeno de fórmula (X) para formar el correspondiente 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno de fórmula (XI) se efectúa mediante reacción con reactivos de bromación, tales como N-bromosuccinimida, dimetildibromohidantoína, ácido dibromocianúrico y ácido tribromocianúrico en ácido sulfúrico, bromo, bromo y ácidos de Lewis, tales como cloruro de hierro (III), bromuro de hierro (III), cloruro de aluminio (III), bromuro de aluminio (III), cloruro de titanio (IV) [procedimiento (e)].

10 El procedimiento (e) se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperatura de -20 °C a +120 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de -10 °C a +40 °C.

El procedimiento (e) se lleva a cabo, generalmente, a presión atmosférica. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a presión reducida o a presión superior a la atmosférica.

15 El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una y más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

Al realizar el procedimiento (e), se usan de 0,4 mol a 1,4 moles, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 moles, particularmente preferentemente de 0,50 a 0,65 moles de dimetildibromohidantoína o 0,4 - 2 moles de bromo con 0,01 - 1 mol de cloruro de hierro (III), particularmente 0,8 - 1,7 moles de bromo con 0,05 - 0,8 moles de cloruro de hierro (III), particularmente preferentemente 0,8-1,4 moles de bromo con 0,1 - 0,5 moles de cloruro de hierro (III), por mol de p-nitrocumeno de fórmula (X).

20 Al realizar el procedimiento (e), en el caso de dibromohidantoína se usa de 1 mol a 6 moles, preferentemente de 1,5 mol a 4 moles, particularmente preferentemente de 2 a 3,5 moles, de ácido sulfúrico por mol de p-nitrocumeno de fórmula (X), y en el caso de bromo con cloruro de hierro (III), la reacción se lleva a cabo en hidrocarburos alifáticos y/o aromáticos clorados, particularmente preferentemente sin disolvente.

25 La reacción del procedimiento (e) se puede llevar a cabo en masa sin disolvente, lo que conduce a un rendimiento de espacio mejorado.

Una vez completada la reacción, el ácido sulfúrico se puede separar mediante separación de fases y, opcionalmente, se puede reutilizar. El 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno de la bruto de fórmula (XI), por ejemplo, se lava con una solución acuosa de hidróxido sódico, solución de hidróxido potásico, carbonato sódico o carbonato potásico y se obtiene en rendimientos de 88-95 %. En el caso de bromo/cloruro de hierro (III), la mezcla se mezcla con agua y posteriormente se extrae con disolventes orgánicos. El 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno de fórmula (XI) obtenido de esta manera se obtiene con un rendimiento (> 90%) y pureza muy buenos sin procesamiento adicional.

30 El procedimiento (e) también se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos halogenados alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo o isobutironitrilo o benzonitrilo y agua y ácidos carboxílicos alicíclicos. Se da particular preferencia al uso de clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, tricloroetano, ácido acético, ácido propiónico, ácido butanoico, acetonitrilo, butironitrilo y agua.

#### 40 Etapa (f)

La conversión del bromonitrocumeno de fórmula (V) en el correspondiente 3-cloro-4-isopropil-anilina de fórmula (VII) se efectúa mediante reacción con catalizadores e hidrógeno [procedimiento (f)].

Cualquier catalizador de hidrogenación se puede utilizar como catalizador de la hidrogenación catalítica para reducir el bromonitrocumeno de fórmula (XI). Los catalizadores adecuados contienen opcionalmente uno o más metales de los grupos 8 - 10 de la Tabla Periódica sobre cualquier soporte inorgánico convencional. Las posibilidades son, por ejemplo, catalizadores de metales nobles tales como catalizadores de rutenio, catalizadores de paladio, catalizadores de platino y los catalizadores de rodio, catalizadores de níquel Raney y cobalto Raney y catalizadores de Lindlar. Sin embargo, aparte de estos catalizadores heterogéneos, hidrogenaciones también pueden llevarse a cabo sobre catalizadores homogéneos, por ejemplo sobre el catalizador de Wilkinson. Los catalizadores correspondientes también se pueden utilizar en forma soportada, por ejemplo soportados sobre carbón (carbón o carbón activado), óxido de aluminio, óxido de silicio, dióxido de circonio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Los expertos en la técnica conocen dichos catalizadores *per se*. Se da particular preferencia a catalizadores de paladio y platino con o sin la adición de ácidos de Lewis tales como  $ZnX_2$  (X = Cl, Br, I), cloruro de aluminio (III), bromuro de magnesio y cloruro de cobre (I) y bromuro de cobre (II). Los catalizadores pueden usarse tanto húmedos con agua

como en forma seca. El catalizador usado, preferentemente, se reutiliza para una pluralidad de reacciones.

En el procedimiento (f), el catalizador se usa a una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 % en peso, según el bromonitrocumeno de fórmula (XI) usado. El catalizador se usa, preferentemente, a una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso, particularmente preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 2,0 % en peso.

La hidrogenación catalítica se puede llevar a cabo a presión superior a la atmosférica en una autoclave o a presión atmosférica en una atmósfera de gas hidrógeno. La atmósfera de gas hidrógeno puede contener, adicionalmente, gases inertes, por ejemplo argón o nitrógeno. La hidrogenación catalítica se lleva a cabo, preferentemente, a una temperatura de 10 a 200 °C, particularmente preferentemente de 10 a 150 °C, muy particularmente preferentemente de 10 a 60 °C. La presión de hidrógeno es, normalmente, de 0,1 a 50 bares, preferentemente de 0,1 a 30 bares, particularmente preferentemente de 1 a 6 bares.

Generalmente es ventajoso llevar a cabo el procedimiento de hidrogenación de bromonitrocumeno de fórmula (XI) en presencia de disolventes (diluyentes). Los disolventes se utilizan de forma ventajosa en una cantidad tal que la mezcla de reacción permanezca fácilmente agitable durante todo el procedimiento de reducción. Los posibles disolventes para realizar el procedimiento son todos los disolventes orgánicos que son inertes en las condiciones de reacción, dependiendo el tipo de disolvente usado del modo en que se lleva a cabo la reducción.

La reducción también se puede llevar a cabo utilizando agentes reductores, tales como ditionito de sodio, sulfuro de sodio, sulfuro de amonio, disulfuro de sodio, hidrato de hidrazina (Chem. Rev. 1965, 65, 51-68), hierro en combinación con ácido mineral, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico o ácidos de Lewis, tales como sulfato de hierro (II), cloruro de hierro (III), compuestos de aluminio y también borohidruros complejos, tales como, por ejemplo: borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, acetoxiborohidruro de sodio y aluminatos, tales como hidruro de litio y aluminio o hidruro de diisobutilaluminio. Se da preferencia a sulfuro de sodio, disulfuro de sodio y hierro con ácido clorhídrico. Se da preferencia particular al sulfuro de sodio y al disulfuro de sodio.

El procedimiento (f) se lleva a cabo, preferentemente, en un intervalo de temperaturas de -30 °C a +150 °C, particularmente preferentemente a temperaturas de 20 °C a +100 °C.

El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en la zona de una o más horas, dependiendo del tamaño del lote y de la temperatura.

Al realizar el procedimiento (f), se usan de 1,0 mol a 5,0 moles de sulfuro de sodio y/o disulfuro de sodio, preferentemente de 1,0 mol a 3,0 moles de sulfuro de sodio y/o disulfuro de sodio, particularmente preferentemente de 1,0 a 2,0 moles de sulfuro de sodio y/o disulfuro de sodio, por mol del bromonitrocumeno de fórmula (XI).

Los disolventes adecuados para el procedimiento (f) son mezclas de alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol y agua; éteres tales como éter etilpropílico, éter terc-metilbutílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dimetilglicoldifenílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenglicoldimetílico, éter isopropilético, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, éter bis(cloroetilico) y poliéteres de óxido de etileno y/u óxido de propileno; hidrocarburos alifáticos, cicloalifáticos o aromáticos, tales como pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, nonano e hidrocarburos industriales que pueden estar sustituidos por átomos de flúor y cloro, por ejemplo, cloruro de metileno, diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, fluorobenceno; por ejemplo, licores que contienen componentes que tienen puntos de ebullición en el intervalo de, por ejemplo, 40 °C a 250 °C, cimenos, fracciones de alcoholes de petróleo en un intervalo de ebullición de 70 °C a 190 °C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benceno, tolueno, clorobenceno, diclorobenceno, bromobenceno, nitrobenceno, xileno; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo y, también, carbonato de dimetilo, carbonato de dibutilo, etilencarbonato; y alcoholes alifáticos, tales como metanol, etanol, n-propanol e isopropanol y n-butanol. Entre los disolventes citados anteriormente, se da preferencia a alcoholes, en particular, metanol, etanol, isopropanol mezclados con agua. Las cantidades de disolventes utilizados en la reacción de acuerdo con el procedimiento (f) se pueden variar en un amplio intervalo. En general, las cantidades de disolvente usados están en el intervalo de 1 a 50 veces la cantidad de disolvente, particularmente preferentemente de 2 veces a 40 veces la cantidad del disolvente, en particular de 2 veces a 30 veces la cantidad de disolvente, en cada caso según el bromoclorocumeno de fórmula (XI) usada.

Una vez completada la reacción, se puede extraer la 3-cloro-4-isopropilanilina de fórmula (VII). Esto da 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII) con rendimientos químicos de aproximadamente 60-85 %.

La presente invención proporciona además el uso de los compuestos de las fórmulas (II) a (XI) para preparar el compuesto de fórmula (I).

## **Ejemplos preparativos**

### **Ejemplo 1: 2-bromo-1-cloro-4-isopropilbenceno de fórmula (XI)**

5 Se añadió 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (86,9 g, 0,298 mol) en porciones de aproximadamente 5 g a una solución de p-nitrocumeno (X) (100 g, 0,581 mol, pureza GC del 96 %) y ácido sulfúrico (178 g, 1,743 mol, fuerza del 98 %) durante un periodo de 5 horas. A continuación, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 g de agua helada y se mezcló con bisulfito de sodio (15,1 g, 0,06 mol) y tolueno (300 g). A continuación se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con hidróxido de sodio acuoso al 5 % de fuerza y el tolueno se separó por destilación a presión reducida. Se obtuvo 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (147 g, 93,6 % en GC por área, 97 % del teórico) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10 Una solución de p-nitrocumeno (X) (50 g, 0,300 mol, pureza en GC: 99,1 %) y cloruro de hierro (III) hasta 40 °C y se añadió bromo (59,92 g, 0,375 mol) gota a gota durante un periodo de 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en 120 ml de agua, gota a gota se añadió hidrogenosulfato de sodio (al 40 % de fuerza en agua, 20,81 g, 0,078 mol) y la mezcla se extrajo con 100 ml de clorobenceno. Después de la separación de fases, la fase de clorobenceno se lavó con 100 ml de HCl acuoso al 5 % de fuerza. La eliminación del clorobenceno a presión reducida dio 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (74,05 g, 96,9 % en GC por área, 98% del teórico) en forma de un aceite de color amarillo.

15 <sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,41 (d, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 3,45 (heptet, 1H), 1,29 (d, 3H), 1,27 (d, 3H) ppm.  
GC-MS: m/e = 245 [M<sup>+</sup>].

### Ejemplo 2: 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII)

20 Una solución de sulfuro de sodio (31,2 g, 0,24 mol) y azufre (7,7 g, 0,24 mol) se agitó a 80 °C durante 15 minutos. Posteriormente se añadió isopropanol (160 g) y la mezcla se agitó a 75 °C durante otros 15 minutos y finalmente se añadió gota a gota 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (XI) (50 g, 0,19 mol) durante un período de 30 minutos. Después de agitar durante otras 5 horas, la reacción se completó. Para el procesamiento, en primer lugar el isopropanol se separó por destilación y la mezcla restante se extrajo con tolueno/clorobenceno. Las fases orgánicas combinadas se destilaron ya presión reducida. Se obtuvo 3-bromo-4-isopropilanilina (42 g, 91 % en GC por área, 93 % del teórico) en forma de un aceite de color rojo.

25 El 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (XI) (20 g, 79,1 mmol, 96,5 % en GC por área), metanol 400 ml), platino sobre carbono (1 % de platino, 2 % de vanadio, humedad con agua) (1.0 g, 0,018 mmol) y dibromuro de cinc (90 mg, 0,40 mmol) se introdujeron en una autoclave de 600 ml. A continuación, la autoclave se purgó a continuación con nitrógeno y se presurizó a 5 bares con hidrógeno a temperatura ambiente. El contenido de la autoclave se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo 3-bromo-4-isopropilanilina (17,1 g, 93 % en LC por área, 98,3 % en GC por área, 98 % del teórico) en forma de un aceite de color marrón.

30 El 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (XI) (20 g, 78,1 mmol, 95,8 % en GC por área), metanol 400 ml), platino sobre carbono (5 % de platino, contaminado con azufre, humedad con agua) (1.0 g, 0,090 mmol) y dibromuro de cinc (265 mg, 1,18 mmol) se introdujeron en una autoclave de 600 ml. A continuación, la autoclave se purgó a continuación con nitrógeno y se presurizó a 5 bares con hidrógeno a temperatura ambiente. El contenido de la autoclave se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. Se obtuvo 3-bromo-4-isopropilanilina (17,4 g, 94,5 % en LC por área, 97,7 % en GC por área, >99 % del teórico) en forma de un aceite de color marrón.

40 *3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII)*

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, (CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,04 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 3,56 (br s, 2H), 3,25 (heptet, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H) ppm.  
GC-MS: m/e = 213 [M<sup>+</sup>].

45 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenceno (XI) (50 g, 0,192 mol, 93,5 % en GC por área), 100 ml de agua, polvo de hierro (40,71 g, 0,718 mol) se calentaron hasta 70 °C y se añadió ácido clorhídrico (193,7 g, 1,647 mol, 31 % en agua) durante un periodo de 2 horas. La mezcla se enfrió después a 0 °C y la suspensión se filtró con succión. El disolvente obtenido se secó durante la noche a 50 °C en un horno de secado al vacío. Se obtuvieron clorhidrato de 3-bromo-4-isopropilanilina (48 g, pureza: 88,7 %, contiene: 8,6 % de hierro, 88,7 % del teórico) como un sólido de color marrón claro.

50 *Clorhidrato de 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VIII)*

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, d<sup>4</sup>-MeOD): δ = 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,38 (dd, 1H), 4,83 (bs, 2 H), 3,40 (heptet, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H) ppm.

### Ejemplo 3: El 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)

55 Se añadió ácido clorhídrico (152 g, al 31 % de fuerza, 1,29 moles) gota a gota a una suspensión de 3-bromo-4-isopropilanilina (VII) (100 g, 0,43 mol) y agua (150 g) a temperatura ambiente. Después, la suspensión se enfrió

hasta 5 °C y gota a gota se añadió una solución de nitrito sódico (32,7 g, 0,46 mol) en agua (140 g) durante un periodo de 2 horas. Después de agitar durante 1 hora más, se añadió ácido amidosulfúrico (2,5 g, 0,026 mol). Se introdujeron cloruro de cobre (I) (10,8 g, 0,11 mol), ácido clorhídrico (202 g, 31 %, 1,72 mol) y agua (75 g) en un segundo matraz y la sal de diazonio generada anteriormente se añadió gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Después de agitar durante otras 1,5 horas, la mezcla se extrajo con diclorometano (250 g), se separaron las fases y el diclorometano se eliminó mediante destilación a presión reducida. El producto bruto se purificó después mediante destilación. El 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno (62,6 g, 94,8 % en GC por área, 59 % del teórico) se obtuvo en forma de un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7,54 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 3,32 (heptett, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 3H) ppm.  
GC-MS: m/z = 234 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4: 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II)

Se introdujeron magnesio (4,6 g, 0,189 mol) junto con tetrahidrofurano (65 ml) en un vaso de reacción y se calentó en agitación a 40 °C. A continuación, gota a gota se añadió aproximadamente 5 % de una solución de 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno (IV) (43 g, 0,180 mol) en tetrahidrofurano (95 ml). Una vez comenzada la reacción, se añadió el resto del 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno en tetrahidrofurano a reflujo suave durante un periodo de 1 hora. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y gota a gota se añadió dimetilformamida (13,8 g, 0,189 mol) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción obtenida se agitó durante 1 hora más y ácido clorhídrico (86,7 g, 0,369 mol) de una manera tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 30 °C. Después, se separaron las fases y se extrajeron con tolueno (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se destilaron a presión reducida y el producto bruto obtenido se recristalizó en isopropanol/agua 4:1. 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído (25,7 g, 99 % en GC por área, 77 % del teórico) se obtuvo como un sólido incoloro.

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10,3 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 3,89 (hept., 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H) ppm.  
GC-MS: m/e = 182 [M<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 5: N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilenciclopropanamina de fórmula (III)

Se añadió ciclopropilamina (39,2, 0,69 mol) a una solución de 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído (II) (120 g, 0,65 mol, 99,6 % en GC por área) en metanol (1200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró posteriormente a presión reducida y se obtuvo N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilenciclopropanamina (144 g, 99,2 % en GC por área, 98,5 % del teórico) como un aceite de color amarillo claro.

<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,87 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 3,48 (hept., 1H), 1,15 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,95 (m, 4H) ppm.  
GC-MS: m/e = 221 [M<sup>+</sup>].

La imina obtenida de esta manera se puede aislar como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, se deja en el disolvente respectivo, se añade el catalizador y se inyecta hidrógeno, que se describe a continuación:

#### Ejemplo 6: N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)

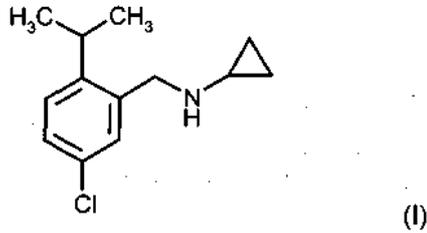
Se añadió ciclopropilamina (3,26 g, 0,057 mol) a una solución de 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído (II) (10 g, 0,054 mol, 99,3 % en GC por área) en metanol (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente se añadió platino sobre carbono activado (0,2 g, 5 % de Pt seco), el vaso de reacción se purgó con nitrógeno y se presurizó a 6 bares con hidrógeno a un máximo de 25 °C durante 8 horas. El contenido de la autoclave se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. La N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina (9,8 g, 96,8 % en GC por área, 78,0 % del teórico) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro.

A una solución de N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilenciclopropanamina (III) (160,8 g, 0,725 mol) en metanol (1350 ml) se añadió platino sobre carbón activado (5 g, 5 % de Pt, seco). El vaso de reacción se purgó a continuación con nitrógeno y presurizó con 6 bares de hidrógeno en un máximo de 25 °C durante 8 horas. El contenido de la autoclave se filtró a través de Celite, se lavó con metanol y el disolvente se retiró mediante destilación a presión reducida. La N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I) (153,5 g, 97,1 % en GC por área, 91,9 % del teórico) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro.

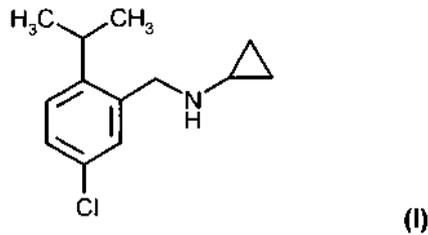
<sup>1</sup>H-RMN (600 MHz, DMSO): δ = 7,36 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,23 (hept., 1H), 2,09 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,37 (m, 2H), 0,26 (m, 2H) ppm.  
GC-MS: m/e = 223 [M<sup>+</sup>].  
HPLC-MS: m/e = 224 [M+H]<sup>+</sup>.

REIVINDICACIONES

1. N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



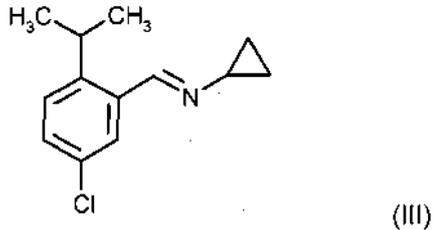
2. Procedimiento de preparación de N-[(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)



5

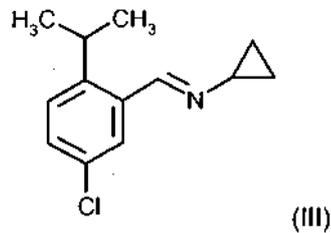
caracterizado porque

(d) la N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilen]ciclopropanamina de fórmula (III)



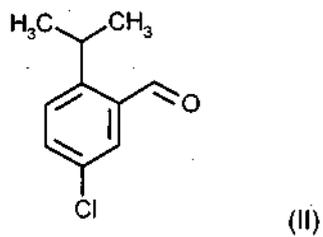
se hidrogena sobre un catalizador de platino.

10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la N-[(5-cloro-2-isopropilfenil)metilen]ciclopropanamina de fórmula (III)



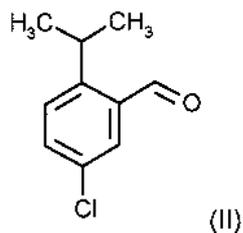
se prepara mediante

(c) hacer reaccionar 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II)



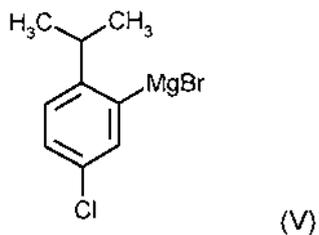
con ciclopropilamina.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el 5-cloro-2-isopropilbenzaldehído de fórmula (II)

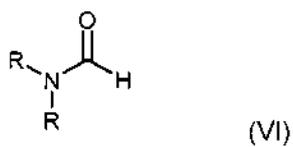


5 se prepara mediante

(b) hacer reaccionar el compuesto de Grignard de fórmula (V)

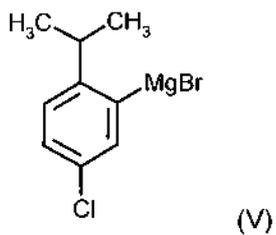


con una dialquilformamida de fórmula (VI)



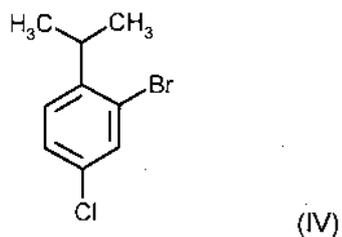
10 en la que R es, independientemente entre sí, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto de Grignard de fórmula (V)



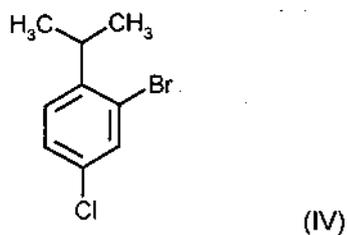
se prepara mediante

(a) hacer reaccionar 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)

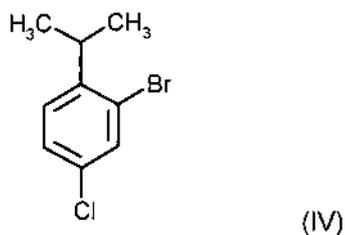


con magnesio con inserción selectiva del magnesio en el enlace C-Br.

6. El 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)

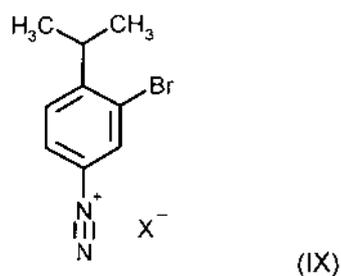


5 7. Procedimiento de preparación de 2-bromo-4-cloro-1-isopropilbenceno de fórmula (IV)



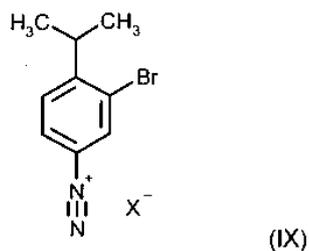
**caracterizado porque**

i) las sales de diazonio de fórmula (IX)



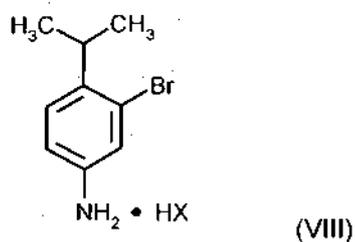
10 en la que X es HSO<sub>4</sub>, Cl, Br, HCO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> se hace reaccionar con CuCl, FeCl<sub>2</sub> o FeSO<sub>4</sub> y HCl acuoso o cloruro metálico.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que las sales de diazonio de fórmula (IX)



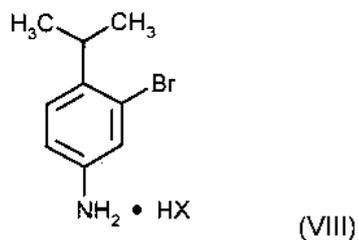
se preparan mediante

h) hacer reaccionar las sales de amonio de fórmula (VIII)



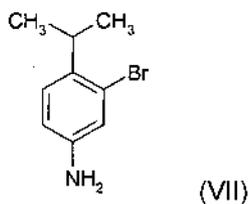
5 en la que X es HSO<sub>4</sub>, Cl, Br, HCO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> con NaNO<sub>2</sub> y/o KNO<sub>2</sub>.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que las sales de amonio de fórmula (VIII)



se preparan mediante

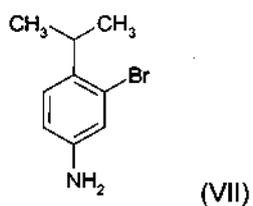
(g) conversión de 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII)



10

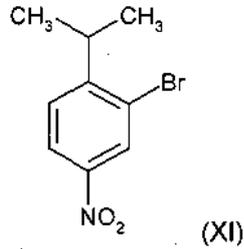
por medio de ácidos.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII)

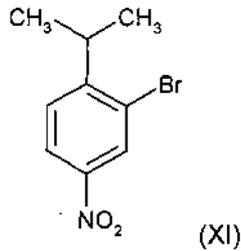


se prepara mediante

(f) reducción del 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenzato de fórmula (XI)

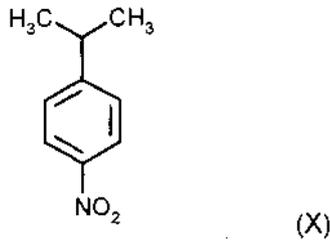


5 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el 2-bromo-1-isopropil-4-nitrobenzato de fórmula (XI)



se prepara mediante

(e) bromación de p-nitrocumeno de fórmula (X)



10 por medio de dimetildibromohidantoína en ácido sulfúrico.

12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que el ácido usado en la etapa (g) para convertir 3-bromo-4-isopropilanilina de fórmula (VII) en las sales de amonio de fórmula (VIII) se selecciona en la lista que consiste en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HCO<sub>2</sub>H, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.

15 13. Uso de un compuesto seleccionado entre la lista que consiste en el compuesto II a XI como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para preparar N-(5-cloro-2-isopropilbencil)ciclopropanamina de fórmula (I)

