

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 245**

51 Int. Cl.:

C07C 29/40 (2006.01)

C07C 67/30 (2006.01)

C07F 15/00 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

C07D 257/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2014 PCT/EP2014/063704**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14207206**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014 E 14733203 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 3013836**

54 Título: **Preparación de reactivos de Grignard usando un lecho fluidizado**

30 Prioridad:

27.06.2013 EP 13173979

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

25.09.2018

73 Titular/es:

**PATHEON AUSTRIA GMBH & CO KG (100.0%)
St.-Peter-Strasse 25
4020 Linz, AT**

72 Inventor/es:

**THATHAGAR, MEHUL;
POECHLAUER, PETER;
REINTJENS, RAFAEL WILHELMUS ELISABETH
GHISLAIN y
GOLDBACH, MICHEL**

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 683 245 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

Preparación de reactivos de Grignard usando un lecho fluidizado

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de un reactivo de Grignard que comprende crear un fluido de partículas de magnesio tal como, por ejemplo, en un reactor de lecho fluido. En una realización, los materiales particulados de magnesio se suspenden, por ejemplo, dentro de un reactor, con un solvente que es un líquido o un gas que fluye a una velocidad suficiente para que las partículas se comporten como un fluido. La presente invención se refiere además a un procedimiento que comprende fluidizar las partículas de magnesio para formar un reactivo de Grignard, y hacer reaccionar el reactivo de Grignard con un sustrato como parte de un proceso sintético.

15 Antecedentes de la invención

Aunque los reactivos de Grignard son los agentes alquilantes utilizados más comúnmente para la preparación de alquilos metálicos, arilos y alquenilos, los métodos mediante los cuales se fabrican y utilizan apenas han cambiado desde la época del mismo Grignard. Su síntesis por lotes puede requerir de ingenio para iniciar la reacción, especialmente con cloruros. Después de un tiempo de inducción, la reacción de Grignard parece producirse de forma autocatalítica, lo que significa que una vez que se ha formado una cantidad crítica del reactivo de Grignard, se exponen nuevos centros activos y, posteriormente, la velocidad de reacción aumenta exponencialmente. La reacción descontrolada solo se detiene cuando se consume un reactivo. Dado que las reacciones de Grignard son altamente exotérmicas, podría producirse una explosión térmica si se añadiera una gran cantidad de haluros orgánicos durante un largo tiempo de inducción. Los rendimientos también son a menudo decepcionantemente bajos, particularmente cuando pueden producirse reacciones de acoplamiento, y la escala en el laboratorio se limita a unos pocos litros de solución molar. Por ejemplo, en la industria farmacéutica, los reactivos de Grignard son de enorme importancia como una etapa inicial de numerosas síntesis orgánicas de varias etapas. Un análisis de los mejores 50 medicamentos sugiere que alrededor del 10% de todas las vías de síntesis contienen una o más etapas de Grignard.

La técnica anterior se caracteriza por procesos para preparar reactivos de Grignard que son discontinuos o por lotes, usando virutas de magnesio. Estos procesos no están optimizados para la producción a gran escala industrial de reactivos de Grignard, a pesar de que la industria sigue confiando en ellos para establecer enlaces carbono-carbono en compuestos, por ejemplo, ingredientes farmacéuticos activos. Los reactivos de Grignard se preparan convencionalmente por reacción de un organohaluro con magnesio metálico en un solvente orgánico. Como la reacción es problemática para iniciar y mantener, pero también puede producirse de forma explosiva si no se controla cuidadosamente, son necesarias condiciones de reacción engorrosas y precauciones de seguridad con las reacciones a escala industrial. Por ejemplo, el enfoque estándar que utiliza virutas de magnesio en un reactor discontinuo tiene varias desventajas (una transferencia de calor y masa deficiente puede conducir a un descontrol, una reacción difícil de iniciar y una posible variación de lote a lote). Específicamente, una capa de óxido que se forma en la superficie de virutas de magnesio, ralentiza la reacción de Grignard y previene la reacción posterior con un organohaluro. La activación de magnesio en un proceso por lotes tiene la desventaja de añadir otro reactivo a la mezcla, a menudo es un proceso lento, conduce al consumo de magnesio, y puede inducir velocidades de reacción incontrolables después de que se forma un nivel umbral de reactivo de Grignard. Las preparaciones discontinuas de Grignard tienen una alta exotermicidad y las temperaturas elevadas resultantes conducen a escalas preparatorias de producción que son menos que deseables. A menudo, tales preparaciones deben reiniciarse con reactivos frescos y requieren otra ronda de activación de magnesio.

Los procesos continuos para realizar la reacción de Grignard también han sido descritos en la literatura. El documento de patente DE1293767 divulga un procedimiento en el que las partículas de Mg se ponen en contacto con al menos un organohaluro alimentando el organohaluro disuelto en éter cíclico al fondo de una columna que se llena y se rellena desde la parte superior con virutas de Mg. En el documento US2464685 se divulga un procedimiento continuo para efectuar la reacción entre Mg y organohaluro, en el que el organohaluro en solución de éter se suministra a un cuerpo de partículas de Mg bajo agitación continua. El documento de patente US4105703 divulga un procedimiento de Grignard continuo en el que la solución de haluro de ciclohexilo se alimenta al fondo de un reactor similar a una columna empaquetado con virutas de magnesio, que se alimentan desde la parte superior de la columna. En el documento de patente US3911037, el reactivo de Grignard se prepara de forma continua alimentando el organohaluro y el solvente al menos a un recipiente de reacción agitado, mientras que simultáneamente se alimenta Mg y retira el exceso del producto. Desventajas de tales procedimientos usando, por ejemplo, los reactores de columna agitada o de lecho empacado incluyen transferencia no óptima de calor y masa durante la reacción altamente exotérmica.

El documento de patente WO01/85329 contiene una enseñanza general sobre reactores de lecho fluido.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un reactivo de Grignard que comprende crear un fluido de partículas de magnesio y un solvente en un reactor; y poner en contacto las partículas de magnesio con al menos un organohaluro para formar el reactivo de Grignard, en el que el fluido comprende que el solvente fluye contra la gravedad a través de un lecho de partículas de magnesio que varían en tamaño de 10 a 1000 μm cuando se agrega, con una velocidad de flujo que varía desde 0,1 a 0,3 cm/s en al menos parte del proceso para crear un lecho fluidizado de partículas de magnesio en el solvente.

Un proceso continuo que fluidiza las partículas de magnesio cuando se forma el reactivo de Grignard y durante la reacción con un sustrato proporciona un proceso más productivo, más seguro y más flexible en comparación con un proceso por lotes o incluso un proceso continuo que tiene un lecho compacto.

En una realización preferente, el procedimiento de la invención es un procedimiento continuo que comprende crear un fluido de partículas de magnesio y un solvente en una columna de reactor; poner en contacto las partículas de magnesio con al menos un organohaluro para formar el reactivo de Grignard, en el que las partículas varían en tamaño desde 10-1000 μm , en el que la velocidad de flujo oscila entre 0,1 a 0,3 cm/s en al menos una parte del procedimiento donde las partículas de magnesio crear el lecho fluidizado; poner en contacto el reactivo de Grignard con un sustrato.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento continuo de preparación de un reactivo de Grignard, que comprende hacer reaccionar partículas de magnesio en un reactor de lecho fluido y formar el reactivo de Grignard en continuo para la reacción con un sustrato, y en el que un alimentador de magnesio fresco en continuo repone cualquier magnesio consumido durante el procedimiento preparatorio.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para mantener un gradiente de temperatura uniforme durante la preparación de un reactivo de Grignard, que comprende hacer reaccionar partículas de magnesio con una solución de organohaluro en un reactor de lecho fluido.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un reactor de vidrio de bulbo simple

La Figura 2 muestra un reactor de acero inoxidable de doble pared

La Figura 3 muestra un esquema para una configuración de reacción de Grignard continua *in situ*

La Figura 4 es un cromatograma de gases que representa una conversión de más del 90% de bromuro de fenilo a difenil metanol usando bromuro de fenil magnesio como reactivo de Grignard.

La Figura 5 es un cromatograma de gases que representa más del 90% de conversión de Synthone A en un reactivo de Grignard con Synthone A. La conversión representa una primera etapa clave en la síntesis del producto farmacológico activo, aliskeren.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria, un fluido resulta de una mezcla de partículas sólidas y un solvente cuando la velocidad de flujo del solvente es mayor que la velocidad de sedimentación de las partículas sólidas. Por ejemplo, el término "lecho fluido" o "lecho fluidizado" significa un lecho de partículas a través del cual el solvente fluye contra la gravedad con una velocidad de flujo suficiente para que el lecho se afloje y la mezcla de partículas y solventes se comporte como si fuera un fluido. En una realización, un lecho entero de partículas de magnesio se comporta como si fuera un fluido. En otra realización, un lecho entero de partículas de magnesio se comporta como si fuera un fluido cuando la velocidad de flujo de una solución de organohaluro es mayor que la velocidad de sedimentación de las partículas de magnesio en al menos una parte del procedimiento. El término "en al menos parte del procedimiento" dentro del contexto de la presente solicitud se entiende que significa que se forma un fluido de la combinación de partículas de tamaño indicado y solvente que fluye a una velocidad de flujo indicado en o durante al menos una fase determinada, lugar o tiempo durante la realización del procedimiento, pero no necesariamente en ninguna de dichas fases, lugar o momento mientras se realiza el procedimiento, porque las reacciones continuas y el reabastecimiento de los reactivos también pueden dar lugar a diferentes combinaciones. Especialmente el tamaño de las partículas de Mg variará en el tiempo durante el procedimiento, ya que las partículas se consumen durante la reacción y la velocidad de flujo óptima, que depende del tamaño de partícula, también puede variar.

"Organohaluros" son compuestos conocidos en la bibliografía. Como se usa en la presente memoria, los haluros orgánicos incluyen cualquier haluro orgánico que sea aplicable a la fabricación de reactivos de Grignard. En una realización, el organohaluro se elige de entre un haluro de alquilo, haluro de arilo y haluro de arilalquilo, en el que cada uno de alquilo, arilo y arilalquilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo lineal o ramificado, anillos monocíclicos o bicíclicos, anillos alquilmonocíclicos o alquilbicíclicos; parcialmente saturados o aromáticos; carbocíclicos o heterocíclicos, y cuyos anillos carbocíclicos

o heterocíclicos están opcionalmente sustituidos. En otra realización adicional, el organohaluro es un synthon utilizado en la fabricación de un ingrediente farmacéutico activo. En otra realización, los organohaluros son aquellos compuestos con puntos de ebullición inferiores a aproximadamente 300 °C elegidos con la intención de analizarlos en cromatografía de gases. En una realización, el haluro en organohaluro se elige de entre Cl, Br y I.

5 En otra realización, los organohaluros son aquellos compuestos con puntos de ebullición superiores a aproximadamente 300 °C elegidos con la intención de analizarlos por otros medios diferentes a la cromatografía de gases.

La presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un reactivo de Grignard que comprende crear un fluido de partículas de magnesio y un solvente, tal como en una realización preferente en un reactor de lecho fluido, y poner en contacto las partículas de magnesio con un organohaluro. En una realización preferente, el solvente comprende el organohaluro en una forma líquida o gaseosa. El solvente también puede comprender otros líquidos o gases además del organohaluro. En una realización, se usa un solvente para fluidizar las partículas de magnesio y el fluido se pone posteriormente en contacto con el organohaluro para formar el reactivo de Grignard. En otra realización, el solvente es un gas que comprende un organohaluro en forma de gas. En esta realización, el cloruro de metilo es el solvente preferido.

En una realización, la presente invención proporciona un lecho fluidizado de partículas de magnesio.

En otra realización, el lecho de partículas de magnesio se afloja y se suspende cuando el solvente, por ejemplo, un gas o líquido a alta velocidad pasa a través de él, de modo que todo el lecho se comporta como si fuera un fluido.

Las partículas de magnesio tienen un tamaño de 10-1000 μm , lo que facilita el mezclado uniforme de partículas y/o mantiene un gradiente de temperatura uniforme dentro de, por ejemplo, un lecho fluidizado. De acuerdo con la invención, las partículas varían en tamaño desde 10 μm hasta 1000 μm ; o de 100 μm a aproximadamente 500 μm . En otra realización, las partículas varían en tamaño desde aproximadamente 200 μm hasta aproximadamente 400 μm . En este caso, el tamaño de partículas se refiere a la dimensión más grande de la partícula cuando se introduce en el lecho fluidizado. Para una partícula esférica, el tamaño es, por lo tanto, el diámetro de la partícula. En otra realización adicional, la presente invención se refiere a la minimización de la formación de puntos críticos, un problema que se encuentra frecuentemente en los lechos rellenos o cuando se utilizan virutas de magnesio, y que se ha superado mediante el uso de partículas de magnesio fluidizadas.

En otra realización adicional, las partículas de magnesio se comportan como un fluido cuando la velocidad de flujo del solvente, tal como un organohaluro o un organohaluro con otro líquido o gas es mayor que la velocidad de sedimentación de los materiales en partículas de magnesio. La Tabla 1 a continuación muestra la velocidad de sedimentación de varios diámetros de partículas esféricas de magnesio en solventes líquidos.

Tabla 1. Velocidades de sedimentación de partículas esféricas de magnesio con diferentes diámetros.

Solvente: THF		
Diámetro de Partícula	Densidad del solvente	Velocidad de Sedimentación
μm	g/cm^3	cm/s
100	0,89	0,01
200	0,89	0,038
250	0,89	0,059
400	0,89	0,15
1000	0,89	0,95
Solvente: CPME		
Diámetro de Partícula	Densidad del solvente	Velocidad de Sedimentación
μm	g/cm^3	cm/s
100	0,785	0,01
200	0,785	0,043
250	0,785	0,067
400	0,785	0,17
1000	0,785	1,00

En otra realización, las partículas de magnesio tienen un tamaño en el intervalo de 200-250 μm , con una velocidad de sedimentación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a 0,07 cm/s . En consecuencia, la velocidad de flujo del organohaluro se ajusta para que sea mayor que la velocidad de sedimentación de partículas de

magnesio. En una realización, la velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 ml/min. De acuerdo con la invención, la velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de 0,1 cm/s a 0,3 cm/s en una parte del procedimiento en el que las partículas de magnesio crean un lecho fluidizado. En otra realización adicional, la velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de 0,1

5 cm/s a aproximadamente 0,2 cm/s en una parte del procedimiento en el que las partículas de magnesio crean el lecho fluidizado para suspender por completo todas las partículas de magnesio.

Un magnesio fluidizado permite un excelente contacto de las partículas con cualquier fluido (gas o líquido), lo que significa una mayor eficiencia y calidad de la reacción. En una realización, el lecho fluidizado se refiere a un alto

10 coeficiente de transferencia de calor de lecho a superficie. En otra realización adicional, se mantienen temperaturas casi uniformes en condiciones de reacción altamente exotérmicas, lo que es muy difícil o no factible cuando se usa un lecho compacto convencional.

Una ventaja adicional del presente procedimiento es que no se forman puntos críticos en el reactor y se mantiene una distribución de temperatura uniforme durante la preparación del reactivo de Grignard. Sin desear estar

15 ligados a ninguna teoría, los inventores piensan que esto se relaciona con un lecho fluidizado de magnesio que proporciona un mejor acceso a la superficie de las partículas de magnesio, una mejor transferencia de calor entre magnesio y solvente, y un cambio más predecible en el área de superficie a lo largo del tiempo.

En una realización preferente, el lecho fluidizado de magnesio está contenido en una columna de reactor. La columna del reactor puede ser, por ejemplo, de vidrio, metal (tal como, por ejemplo, acero o acero inoxidable) o

20 contener material polimérico (como Teflón). Preferentemente, la columna del reactor es una columna de vidrio o metal.

Por ejemplo, en una realización preferente, una columna de reactor de vidrio de acuerdo con la presente invención comprende un tubo vertical, 2, con un bulbo de expansión, 4, en la parte superior del reactor para

25 reducir la velocidad de flujo a fin de prevenir el magnesio partículas que se desbordan en la salida, 6, ya que la velocidad de flujo contra la gravedad del solvente es menor que la velocidad de sedimentación de las partículas de magnesio en el bulbo de expansión. Esto se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. En una realización, la longitud de la columna vertical es de aproximadamente 41 cm y el diámetro es de aproximadamente 0,9 cm. En

30 otra realización adicional, la columna de vidrio está equipada con un filtro, 8, tal como un filtro de 10 μ m, cerca del fondo de la columna de vidrio, 2, para evitar que las partículas de magnesio ingresen en la bomba. En una realización, el reactor de vidrio se usa a temperaturas por debajo del punto de ebullición del solvente controlando la temperatura a través del intercambiador de calor 10.

En otra realización preferente, un reactor de tubo metálico de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de presurizar el reactor para alcanzar una temperatura de reacción más alta y/o evitar la ebullición del solvente

35 cuando trabaja a temperaturas superiores al punto de ebullición de 1 bar. En una realización, el reactor colocado a altas temperaturas asegura que la reacción finalice en un corto tiempo. En otra realización, el tiempo de residencia del organohaluro en el reactor es mínimo y varía de aproximadamente 0,1 minutos a aproximadamente 10 minutos, o de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 3 minutos.

En una realización preferente, la presurización restringe las partículas de magnesio y evita que salgan de la columna. La Figura 2 ilustra una representación esquemática de un reactor de metal. En una realización, el

45 reactor comprende una columna de doble pared, 20, para calentar o enfriar la mezcla de reacción, 12. En otra realización, el reactor puede comprender además un bulbo de expansión de acero inoxidable para disminuir la velocidad de flujo cuando se consumen partículas de magnesio. En otra realización adicional, el reactor puede comprender además válvulas de presión en la parte superior, 16, e inferior, 18, del reactor. La válvula de presión superior evita que un exceso de partículas de magnesio salga del sistema y la válvula de presión inferior funciona

50 como un amortiguador para la bomba, 22. En otra realización adicional, la diferencia de presión entre las válvulas de presión superior e inferior es de aproximadamente 0 bar. Después del reactor, el producto se transfiere, 4, a un reactor adicional, tal como un micro reactor, o se recolecta en un recipiente.

La temperatura puede regularse mediante un termostato externo y validarse mediante un termopar interno en el reactor. En una realización, el reactor se mantiene a temperaturas en el intervalo de aproximadamente 50 °C a

55 aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 125 °C. Para reacciones lentas de Grignard, la velocidad de reacción aumenta al incrementar la temperatura del reactor bajo presión. En otra realización, una reacción lenta de Grignard implica el uso de un organocloruro.

El tiempo de residencia preferido de las partículas de magnesio con el organohaluro dependerá del organohaluro, otros solventes presentes, si los hay, y la temperatura. Por ejemplo, a una temperatura más alta,

60 puede ser necesario un tiempo de residencia más bajo para activar la reacción de Grignard. Un experto en la técnica sabrá variar las condiciones de flujo, la temperatura y el tiempo de residencia basándose en los reactivos específicos para optimizar las condiciones de reacción.

Se pueden usar diferentes longitudes de la columna del reactor para variar el tiempo de residencia del organohaluro dentro de la columna. En una realización, la longitud de la columna está en el intervalo de aproximadamente 25 cm a aproximadamente 150 cm, o de aproximadamente 40 cm a aproximadamente 110 cm. En otra realización adicional, la longitud de la columna se elige de entre 49,5 cm, 75 cm y 106 cm. En una
5 realización, un reactor con dimensiones más pequeñas proporcionaba una mejor transferencia de calor y masa, y por lo tanto era más capaz de manejar la formación de reactivo de Grignard altamente exotérmico. En otra realización, el volumen de la columna está en el intervalo de aproximadamente 25 cm³ a aproximadamente 150 cm³, o de aproximadamente 40 cm³ a aproximadamente 110 cm³. En otra realización adicional, la columna de metal está equipada con un filtro de 10 µm cerca del fondo de la columna para evitar que las partículas de
10 magnesio ingresen en la bomba. En otra realización, el metal es acero inoxidable.

En una realización, una columna de reactor tiene un diámetro elegido por su idoneidad en la preparación de Grignard objetivo. En otra realización adicional, el diámetro interno de la columna está en el intervalo de aproximadamente 0,4 cm a aproximadamente 3 cm, o de aproximadamente 0,7 cm a aproximadamente 1,5 cm.
15 En otra realización adicional, el diámetro interno de la columna es de aproximadamente 1,1 cm.

En otra realización, el diámetro interno del bulbo de expansión, es decir, una sección del reactor o una sección dispuesta después del reactor que evita el desbordamiento (si está presente) puede ser de cualquier diámetro adecuado para la preparación de Grignard deseada. En otra realización adicional, el diámetro interno del bulbo
20 es de aproximadamente 2 a 7 veces el diámetro interno de la columna del reactor. En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento continuo que comprende fluidizar partículas de magnesio en un reactor, formando el reactivo de Grignard en continuo, en el que las partículas varían en tamaño desde 10 a 1000 µm, en el que la velocidad de flujo varía de 0,1 a 0,3 cm/s en al menos una parte del procedimiento en la que las partículas de magnesio crean el lecho fluidizado; y hacer reaccionar el reactivo de Grignard con un sustrato.

Los reactivos de Grignard son muy sensibles al aire y a la humedad y, por lo tanto, son difíciles de almacenar. En una realización de la presente invención, el reactivo de Grignard una vez formado se consume *in situ* en un reactor posterior, por ejemplo, un microrreactor, en presencia de un sustrato para obtener el producto deseado.
25

En otra realización, la columna llena de partículas de magnesio se reemplaza cuando se consume el magnesio. En otra realización adicional, un cartucho de reemplazo con partículas de magnesio puede reemplazar un cartucho inicial con partículas de magnesio para reponer el magnesio consumido en reacción con el sustrato. En otra realización adicional, un arreglo de cartuchos reemplazables con magnesio se coloca en paralelo para que el magnesio pueda reponerse reemplazando uno o más cartuchos del arreglo sin interrumpir o detener la reacción
30 con el sustrato.
35

En una realización preferente, los reactivos de Grignard se producen en solventes etéreos de bajo punto de ebullición elegidos entre tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y ciclopentil metil éter o una mezcla de los mismos. En otra realización, el reactivo de Grignard se produce en ciclopentil metil éter (CPME). El uso de solventes de bajo punto de ebullición crea una sobrepresión que evita que el aire ingrese al sistema, mientras que el uso de CPME permite temperaturas de reacción más altas, lo que resulta en tiempos de reacción más rápidos. Además, como los reactivos de Grignard son sensibles a la humedad, CPME tiene la ventaja de una menor solubilidad en agua con respecto a los otros solventes etéreos. En una realización, el uso de CPME aumenta la vida útil del reactivo de Grignard preparado y también permite el reciclado del solvente por
40 separación de fases y destilación.
45

En otra realización de la presente invención, las partículas de magnesio usadas tienen una capa de óxido natural formada en su superficie. La activación de las partículas de magnesio se lleva a cabo mediante la eliminación de la capa de óxido con 1,2-dibromoetano, el grabado con yodo o el prelavado de las partículas con el reactivo de Grignard existente. En una realización, la activación usa un lavado previo con un reactivo de Grignard existente. En otra realización, el reactor con partículas de magnesio se calienta en presencia de un reactivo de Grignard existente.
50

En otra realización adicional, las partículas de magnesio en un lecho fluido de la presente invención tienen un tamaño en el intervalo de 200-250 µm, con una velocidad de sedimentación en el intervalo de aproximadamente 0,03 a 0,06 cm/s. En consecuencia, la velocidad de flujo del organohaluro se ajusta para que sea mayor que la velocidad de sedimentación de partículas de magnesio. En una realización, la velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 ml/min. De acuerdo con la invención, la velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de 0,1 cm/s a 0,3 cm/s. En otra realización adicional, la
55 velocidad de flujo del organohaluro está en el intervalo de 0,1 cm/s a aproximadamente 0,2 cm/s para suspender por completo todas las partículas de magnesio. Un tamaño pequeño de partícula en general no se considera deseable en las reacciones de Grignard por un experto en la técnica, ya que su uso conduciría a una acumulación de calor más rápida o, alternativamente, un mayor flujo de organohaluro a través de partículas pequeñas forzaría al magnesio a desbordamiento desde la parte superior del reactor.
60
65

En otra realización, el reactivo de Grignard formado se consume posteriormente en un reactor adicional sin detener y (re)iniciar la reacción mezclando o poniendo en contacto el reactivo de Grignard con el sustrato para obtener el producto deseado. La Figura 3 muestra un reactor de lecho fluidizado, 32, medio lleno con particulados de magnesio de 200-400 μm , 34, soportado por un material sinterizado, 36, en ambos extremos. Las partículas de magnesio, 34, se suspenden bombeando la solución de organohaluro, 38, contra la gravedad y fluyendo a una velocidad mayor que la velocidad de sedimentación de las partículas de magnesio. El reactor, 32, se mantiene a una temperatura de aproximadamente 100 $^{\circ}\text{C}$ mediante un intercambiador de calor, 35, asegurando un corto tiempo de residencia. El reactivo de Grignard, 37, formado de este modo se consume de forma continua al mezclarse con el sustrato, 39, en un microrreactor, 40, cuyo microrreactor puede calentarse o enfriarse, 41, para producir el producto deseado, 42.

Los procedimientos de la presente invención logran un alto rendimiento de formación del reactivo de Grignard. En una realización, los rendimientos del reactivo de Grignard varían de aproximadamente 70% a rendimiento casi cuantitativo. En otra realización, se obtiene un alto rendimiento de conversión para cualquier organohaluro que forma pobres reactivos de Grignard en un procedimiento discontinuo. Los compuestos adicionales también se probaron en el procedimiento continuo. La Tabla 2 proporciona una descripción general de algunos de los compuestos probados y su porcentaje de conversión al producto.

Tabla 2. Descripción general de los compuestos utilizados en una preparación de Grignard de lecho fluido continuo

Exp.	Organohaluro	Reactor*	Solvente	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Flujo (ml/min)	TR# (min)	Conversión (%)
1	yodobenceno	Vidrio	CPME	95	5	7	84
2	yodobenceno	1	CPME	95	5	10	0
3	yodobenceno	Vidrio	CPME	95	5	7	79
4	Bromobenceno	Vidrio	CPME	95	5	7	93
5	yodobenceno	1	CPME	95	5	10	92
6	Ciclopropil-bromuro	1	CPME	25	5	10	70
7	cloruro de metilo	1	MTBE/ CPME	80	5	10	-
8	cloruro de metilo	1	THF/ CPME	60	5	10	-
9	cloruro de metilo	1	CPME	100	5	10	94
10	cloruro de metilo	1	THF	100	5	10	98
11	cloruro de metilo	1	THF	100	5	10	98
12	cloruro de metilo	1	THF	80	5	10	-
22	bromo terc butilbenceno	3	THF	110	5	10	45
23	bromo terc butilbenceno	3	THF	110	5	10	87
24	bromo benzaldehído dimetil acetal	2	THF	80	5	15	90
25	bromo benzaldehído dimetil acetal	2	THF	100	5	15	95

* 1, 2 y 3 son todos reactores de acero del mismo diseño, pero el reactor se modificó a medida que avanzaba el desgaste del reactor.
TR = Tiempo de residencia

La presente invención también puede proporcionar un procedimiento completamente continuo de preparación de un reactivo de Grignard que comprende, hacer reaccionar partículas de magnesio fluidizadas en, por ejemplo, un reactor de lecho fluido, y formar el reactivo de Grignard en continuo para la reacción con un sustrato. En una realización preferente, un alimentador de magnesio fresco repone continuamente cualquier magnesio consumido. En una realización particularmente preferente, un dispositivo triturador está conectado a una cámara de corte, que a su vez puede estar conectada a un reactor de Grignard continuo. En otra realización, el objetivo de incluir una etapa de trituración es hacer que el proceso de Grignard sea más seguro ya que estarán disponibles cantidades menores de magnesio en cualquier momento, minimizando la exposición de magnesio tanto al solvente como al aire.

En una realización, el reactivo de Grignard fluye en contacto con el sustrato, que es estacionario. En una realización alternativa, tanto el reactivo de Grignard como el sustrato están fluyendo.

La presente invención también proporciona procedimientos a escala industrial aguas abajo que se basan en un proceso de lecho fluidizado para preparar un reactivo de Grignard. En una realización, los reactivos de Grignard

a partir de materiales farmacéuticos de partida se preparan en continuo para la reacción con un sustrato

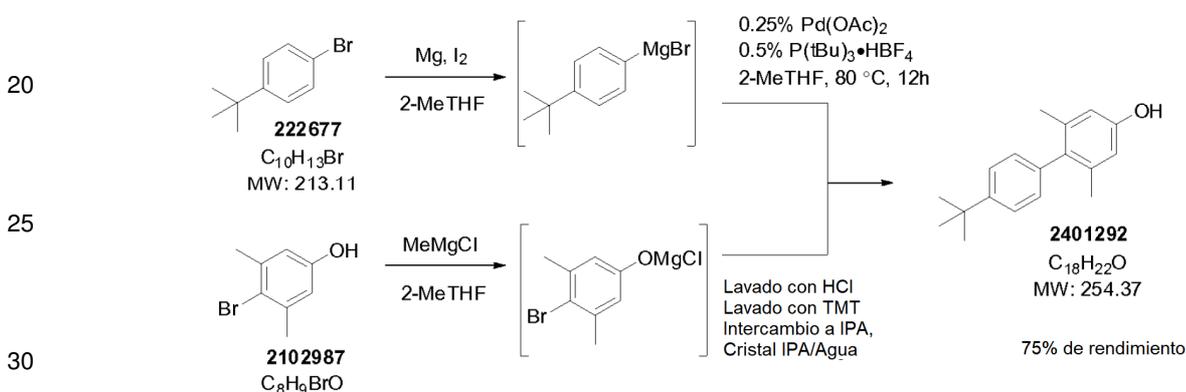
En una realización, la alta tasa de conversión de la reacción de Grignard hace que los procesos sintéticos aguas abajo sean viables para realizarse a escala industrial.

5

Los procesos de la presente invención tienen ventajas porque, en primer lugar, la reacción de Grignard no tiene que iniciarse o detenerse intermitentemente, sino que puede operarse en continuo y, en segundo lugar, los reactivos de Grignard se forman con alto rendimiento. Esto se traduce en una ampliación y comercialización más rápidas, pero también beneficia la escala de producción de los mayores rendimientos de la reacción del reactivo de Grignard con los sustratos. En la presente memoria, también se divulga que un reactivo de Grignard de bromo-*t*-butilbenceno que se prepara de acuerdo con los procedimientos reivindicados se puede usar en la fabricación del producto farmacológico activo, LSN2401292. El **Esquema 1** a continuación representa el uso del reactivo de Grignard bromuro de *tert*-butil(fenil)magnesio en la fabricación de un producto farmacológico activo, LSN2401292.

15

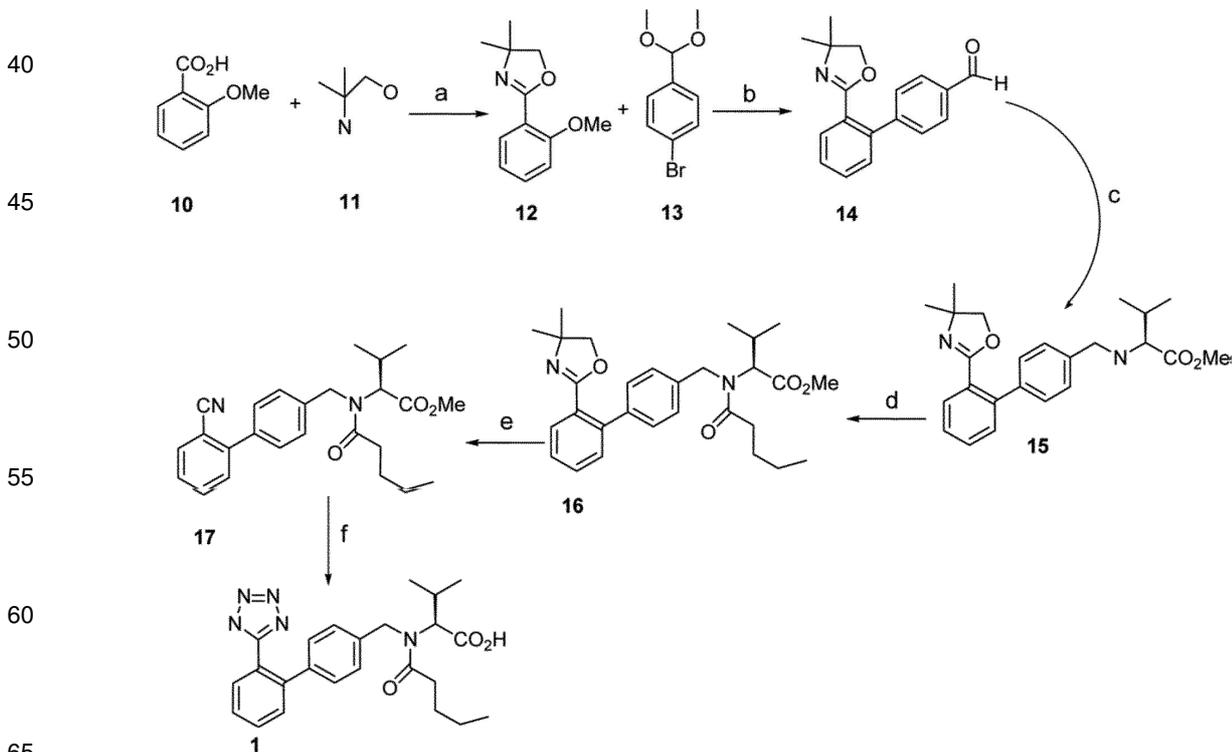
Esquema 1



En la presente memoria también se divulga que valsartán, que es un antagonista del receptor de angiotensina II (más comúnmente llamado "ARB" o bloqueador del receptor de angiotensina), con una afinidad particularmente alta para el receptor de angiotensina tipo I (AT1), se produce siguiendo el **Esquema 2**.

35

Esquema 2



El **Esquema 2** anterior muestra la síntesis de valsartán usando ácido O-anísico barato y disponible comercialmente. Una de las etapas intermedias implica la formación de reactivo de Grignard de bromo-4-(dimetoximetil)benceno a través de partículas de magnesio fluidizadas que pueden hacerse reaccionar adicionalmente con el compuesto de oxazolina (12) en un proceso continuo utilizando un lecho fluido.

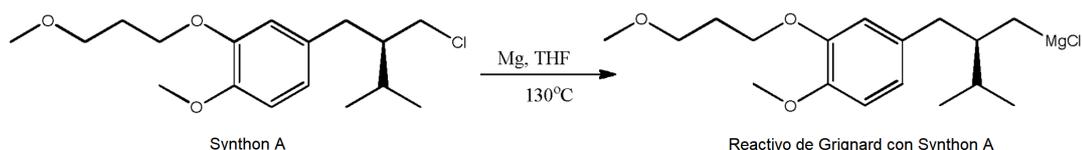
5

En una realización, los reactivos de Grignard a partir de materiales de partida farmacéuticos (Synthon A) se preparan en continuo para la reacción con un sustrato (Synthon B). Los **Esquemas 3a-b** a continuación representan el uso de un reactivo de Grignard en la fabricación de un producto farmacológico activo, aliskeren. La **Figura 5** es un cromatograma de gases que representa la conversión de más del 90% de Synthon A en reactivo de Grignard con Synthon A.

10

Esquema 3a

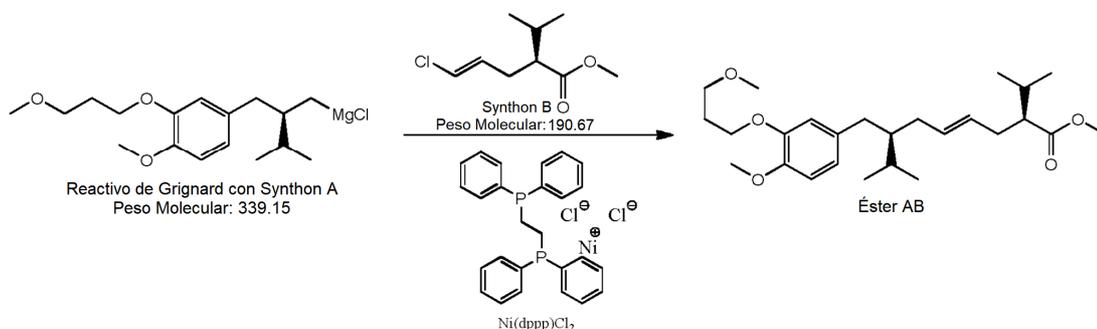
15



20

Esquema 3b

25



30

Ejemplos

35

La presente invención se describirá ahora con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Se entiende que el experto en la materia vislumbrará realizaciones adicionales consistentes con la divulgación proporcionada en la presente memoria.

40

El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en la presente memoria, pretende meramente ilustrar mejor la invención y no presenta una limitación en el alcance de la invención a menos que se afirme lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención. Varias realizaciones de esta invención se divulgan en la presente memoria, que incluyen el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones pueden ser evidentes para los expertos normales en la técnica después de leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica puedan emplear tales variaciones según se considere apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra manera que la específicamente descrita en la presente memoria. De acuerdo con esto, la presente invención incluye todas las modificaciones y equivalentes del objeto expuesto en las reivindicaciones adjuntas a la presente como lo permite la ley aplicable. Además, se considera que cualquier combinación de los elementos y realizaciones descritos anteriormente, es decir, formas preferentes para operar el procedimiento de la invención, en todas sus posibles variaciones, se divulga en la presente y abarca la descripción a menos que se indique lo contrario, o a menos que se contradiga claramente por el contexto o se reconozca como claramente (físicamente) no factible por una persona experta en la técnica. El alcance de la invención es como se define por las reivindicaciones. Los análisis de cromatografía de gases (CG) se realizaron tal como se divulga a continuación:

55

60

Instrumento utilizado: cromatógrafo de gases (GC) de Agilent Technologies (serie 7890A) equipado con un muestreador automático Agilent Technologies (serie 7693).

Agente de lavado: acetonitrilo

Gradiente: 2 min a 50 °C; 20 °C/min a 280 °C; seguido de 5 min a 280 °C, se analizaron 0,5% (V/V) de muestras en CPME o THF (10 µl de muestra en 2 ml de solvente usando una micropipeta) inyectando directamente en el GC.

65

Ejemplo 1: Producción de un reactivo de Grignard en un lecho fluido con activación de yodoParámetros:

- Composición de la columna: vidrio
 5 Longitud de la columna: 41 cm
 Diámetro interno de la columna: 0,9 cm
 Volumen de la columna: 29 ml
 Volumen extra (conectores): 3 ml
 Tamaño de poro del material sinterizado: 10 μm
 10 Bomba: bomba Gilson HPLC, cabezal de bomba de 50 ml
 Tubería de la bomba: Tubería Swagelok de 1/16" SS DI de 1 mm
 Tubería del reactor: Tubería de teflón de 1/8", DI de 2,4 mm

Se introdujeron cristales de yodo y 10,3 g (0,42 mol) de partículas de Mg de 250 μm en un reactor y el reactor se llenó con CPME seco hasta que todas las partículas se sumergieron, y se dejaron a TA durante 10 minutos. A continuación, el reactor se purgó con CPME para dar como resultado una solución clara. Después de la activación de la reacción, se añadió una solución 1M de PhI en CPME a 5 ml/min, el reactor se calentó a 95 $^{\circ}\text{C}$ (temperatura interna de 85 $^{\circ}\text{C}$) y se dejó durante 10 min. En este punto, se observaron burbujas en el tubo de salida del reactor. Se bombeó solución de 1M de PhI a 5 ml/min, y la solución se volvió pardusca. El producto se recolecta en matraces de fondo redondo seco bajo nitrógeno. No se observaron partículas de magnesio saliendo del reactor. Se cargaron 5 ml de producto en un matraz inerte seco y se agitó a TA (teóricamente contenía 5 mmol a 100% de conversión). Se añadieron 0,51 ml (5 mmol) de benzaldehído a través de una jeringa. La solución de color amarillo brillante, con temperatura y viscosidad en aumento. Luego, la mezcla de reacción se diluyó con CPME seco, y después de 10 min, la agitación se lavó dos veces con ácido sulfúrico al 10% dando como resultado una capa amarilla de CPME y una capa de agua clara. Un aceite rojizo que se solidificó a temperatura ambiente se aisló de la capa de éter. La titulación con mentol y 1,10-fenatrolina dio un color rojo, lo que indica que el producto RMgX se había formado al 55-75% de conversión. El análisis GC-MS reveló un pico de difenilmetanol (Mw 154) en el cromatograma del GC.

Ejemplo 2: Reacción continua de Grignard in situ con benzaldehídoParámetros:

- Composición de la columna: acero inoxidable
 Longitud de la columna: 49,5 cm
 35 Diámetro interno de la columna: 1,1 cm
 Sin bulbo con mayor diámetro cerca de la parte superior
 Volumen de columna: 47 ml
 Volumen extra (conectores): 3 ml
 Tamaño de poro del material sinterizado: 10 μm SS
 40 Bomba: bomba Gilson HPLC, cabezal de bomba de 50 ml
 Tubería de la bomba: Tubería Swagelok de 1/16" SS DI de 1 mm
 Tubería del reactor: Tubería de teflón de 1/8", DI de 2,4 mm

Se introdujeron 10,0 g (0,41 mol) de partículas de Mg de 250 μm en un reactor y el reactor se llenó con solución de Grignard 0,9 M en CPME, se calentó a 95 $^{\circ}\text{C}$ y se dejó durante 10 minutos. Después de la activación de la reacción, se hizo fluir 1M de PhI en CPME a través de la columna a 5 ml/min y se recolectaron los primeros 50 ml en un tubo schlenck para uso futuro. El reactivo de Grignard y el aldehído (10% de benzaldehído) se introdujeron con una pieza en T SS Swagelok de 1/8" para garantizar que los chorros fueran perpendiculares entre sí para evitar la formación de sólidos en la pieza en T.

El producto, una suspensión de CPME y la sal de magnesio del producto se recolectaron en un matraz de fondo redondo agitado que contenía H₂SO₄ al 10% para hidrolizar directamente la sal al alcohol deseado.

Se observó que la reacción de Grignard produjo una suspensión que dio como resultado la acumulación de resistencia en la columna. Para resolver este problema, las fuerzas propulsoras de la solución RMgX y la solución de aldehído se ajustaron para que las dos soluciones no se mezclaran en las líneas de entrada. Tanto el RMgX como el aldehído se bombearon a 5 ml/min usando una solución al 10% en CPME. El tiempo teórico de residencia se calculó en 1,51 min. Se recolectaron 3 muestras en 10% de H₂SO₄, las fases se separaron y se analizaron en el GC. Todas las muestras mostraron una conversión superior al 90%.

Ejemplo 3: Producción de un reactivo de Grignard en un reactor de vidrio con PhMgI como activadorParámetros:

- Composición de la columna: bulbo de triple vidrio
 65 Longitud de la columna: 41 cm

Diámetro interno de la columna: 0,9 cm
 Sin bulbo con mayor diámetro cerca de la parte superior
 Volumen de columna: 29 ml
 Volumen extra (conectores): 3 ml
 Tamaño de poro del material sinterizado: 10 µm
 Bomba: bomba Gilson HPLC, cabezal de bomba de 50 ml
 Tubería de la bomba: Tubería Swagelok de 1/16" SS DI de 1 mm
 Tubería del reactor: Tubería de teflón de 1/8", DI de 2,4 mm

- 10 Se introdujeron 10,1 g (0,42 mol) de partículas de Mg de 250 µm en un reactor y el reactor se llenó con solución de Grignard 0,7 M en CPME, se calentó a 95 °C y se dejó durante 20 minutos. Después de la activación de la reacción, se hizo fluir 1M de PhBr en CPME a través de la columna a 5 ml/min. Se observó una reacción instantánea que causó la elevación del lecho de magnesio. Se observó un tiempo de residencia (aproximadamente 7 minutos) más largo que el teórico. Se recolectaron 5 ml de esta solución en nitrógeno y se
- 15 añadieron 0,51 ml de benzaldehído diluido con 2 ml de CPME al matraz mediante una jeringa. A la suspensión marrón resultante, se añadieron 5 ml de H₂SO₄ al 10% para hidrolizar la sal de magnesio al alcohol. Las capas se separaron y analizaron usando el GC. El cromatograma (Figura 4) indica más del 90% de conversión de bromuro de fenilo en difenilmetanol.

20 Ejemplo 4: Producción de un reactivo de Grignard utilizando bromuro de ciclopropilo

Parámetros:

- Composición de la columna: Metal
 Longitud de la columna: 106 cm
 25 Diámetro interno de la columna: 1,1 cm
 Sin bulbo con mayor diámetro cerca de la parte superior
 Volumen de columna: 100,73 ml
 Volumen extra (conectores): 3 ml
 Tamaño de poro del material sinterizado: 10µm
 30 Bomba: bomba Gilson HPLC, cabezal de bomba de 50 ml
 Tubería de la bomba: Tubería Swagelok de 1/16" SS DI de 1 mm
 Tubería del reactor: Tubería de teflón de 1/8", DI de 2,4 mm

- 35 Se introdujeron 10,1 g (0,42 mol) de partículas de Mg de 250 µm en un reactor recién purgado con nitrógeno y se llenó el reactor con 1 M de solución de PhMgI en CPME, se calentó a 60 °C y se dejó durante 60 minutos. Después de la activación de la reacción, la columna se enfrió a 25 °C, y 0,2 M de bromuro de ciclopropilo en CPME se lavó a través de la columna a 5 ml/min. El producto fue recolectado bajo Nitrógeno. Se transfirieron 20 ml de esta solución que se recolectó a un matraz en condiciones inertes y se añadieron 0,307 ml de benzaldehído. Después de la formación sólida, se añadieron 20 ml de 1,8 M de H₂SO₄ para hidrolizar la sal de
- 40 magnesio al alcohol. Las capas se separaron y se observó que el producto de alcohol se formaba con alto rendimiento sin ninguna formación significativa de producto secundario.

Ejemplo 5: Producción de un reactivo de Grignard usando Synthron A

Parámetros:

- 45 Composición de la columna: Metal
 Longitud de la columna: 58 cm
 Diámetro de la columna: 1,1 cm
 Volumen de la columna: 55 ml
 50 Volumen extra (conectores): 3 ml
 Tamaño de poro del material sinterizado: 10µm
 Bomba: bomba Gilson HPLC, cabezal de bomba de 10 ml
 Relleno: 125 ms
 Compresibilidad: 46

- 55 Se introdujeron 10,1 g (0,42 mol) de partículas de Mg de 250 µm en un reactor y se llenó el reactor con solución de 1 M de MeMgCl en THF, se calentó a 130 °C durante 15 minutos. Después de la activación de la reacción, la solución madre de Synthron A a una concentración de 0,592 M en THF se lavó a través de la columna a 5 ml/min a 130 °C. El esquema de reacción se indica en el **Esquema 3a-b** anterior. En los primeros 20 min, la fracción se descartó y el producto se recolectó bajo nitrógeno. Se inyectó una alícuota del producto en el GC. El cromatograma (Figura 6) indicó una conversión de más del 90% de Synthron A en su reactivo de Grignard. Se mezclaron 100 ml de este reactivo de Grignard (56 mmol) con Synthron B (42 mmol) y esta mezcla se añadió a un catalizador en un matraz. Se produjo una reacción altamente exotérmica. El matraz de reacción se enfrió a 25 °C y se dejó en agitación durante la noche. Se añadieron 0.2 N de HCl para extinguir la mezcla de reacción. Las
- 60 capas se separaron y analizaron usando el GC. Se obtuvo aproximadamente 80% de rendimiento del éster AB.
- 65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación de un reactivo de Grignard que comprende crear un fluido de partículas de magnesio y un solvente en un reactor; y poner en contacto las partículas de magnesio con al menos un organohaluro para formar el reactivo de Grignard; en el que el fluido comprende el solvente que fluye contra la gravedad a través de un lecho de partículas de magnesio que varían en tamaño de 10 a 1000 μm cuando se agregan, con una velocidad de flujo que varía de 0,1 a 0,3 cm/s para crear un lecho fluidizado de partículas de magnesio en el solvente.
- 10 2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el solvente comprende el al menos un organohaluro.
- 15 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el fluido se pone en contacto con al menos un organohaluro.
- 20 4. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el solvente es un líquido.
- 25 5. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el solvente es un gas, preferentemente el solvente es cloruro de metilo.
- 30 6. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que las partículas varían en tamaño de 100 a 500 μm .
- 35 7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que las partículas varían en tamaño de 200 a 400 μm .
- 40 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el solvente comprende además al menos un solvente de éter.
- 45 9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el solvente de éter se elige de entre ciclopentil metil éter (CPME), tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano.
- 50 10. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el solvente fluye a una velocidad mayor que la velocidad de sedimentación de las partículas de magnesio en al menos una parte del procedimiento.
- 55 11. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la velocidad de flujo está en el intervalo de 0,1 a 0,2 cm/s en una parte del procedimiento en el que las partículas de magnesio crean el lecho fluidizado.
- 60 12. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el magnesio está contenido en una columna de reactor, y en el que un solvente se bombea en el reactor para entrar en contacto con el magnesio, y en el que dicho contacto tiene un tiempo de residencia que varía entre 0,1 a 10 minutos.
- 65 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el tiempo de residencia está en el intervalo de 0,5 a 3 minutos.
14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que el reactor se mantiene a temperaturas en el intervalo de 50 $^{\circ}\text{C}$ a 150 $^{\circ}\text{C}$.
15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el reactor se mantiene a una temperatura en el intervalo de 75 $^{\circ}\text{C}$ a 125 $^{\circ}\text{C}$.
16. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el procedimiento es continuo.
17. Un procedimiento continuo que comprende:
crear un fluido de partículas de magnesio y un solvente en una columna de reactor; poner en contacto las partículas de magnesio con al menos un organohaluro para formar el reactivo de Grignard; en el que las partículas varían en tamaño de 10 a 1000 μm , en el que la velocidad de flujo varía de 0,1 a 0,3 cm/s en al menos una parte del procedimiento en el que las partículas de magnesio crean el lecho fluidizado; y poner en contacto el reactivo de Grignard con un sustrato.

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el solvente comprende el al menos un organohaluro.
- 5 19. El procedimiento de la reivindicación 17 o 18, en el que el fluido se pone en contacto con el al menos un organohaluro.
20. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 19, en el que el reactivo de Grignard fluye en contacto con el sustrato, que es estacionario.
- 10 21. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 20, en el que el fluido de partículas de magnesio y el solvente reponen continuamente el reactivo de Grignard que está reaccionando con el sustrato.
- 15 22. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el solvente es un líquido.
- 20 23. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en el que el solvente es un gas.
- 25 24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que las partículas varían en tamaño de 100 a 500 μm .
26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, en el que las partículas varían en tamaño de 200 a 400 μm .
- 30 27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 26, en el que el solvente de éter se elige de entre ciclopentil metil éter (CPME), tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dioxano y dimetoxietano.
- 35 28. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 27, en el que la velocidad de flujo del solvente es mayor que la velocidad de sedimentación de las partículas de magnesio.
- 40 29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la velocidad de flujo está en el intervalo de 0,1 a 0,2 cm/s en al menos una parte del procedimiento en el que las partículas de magnesio crean el lecho fluidizado.
- 45 30. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 17-29, en el que el magnesio está contenido en un reactor, y en el que el solvente se introduce en el reactor para entrar en contacto con el magnesio, y en el que dicho contacto tiene un tiempo de residencia que es lo suficientemente largo como para activar el reactivo de Grignard.
- 50 31. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el tiempo de residencia varía de 0,1 a 10 minutos.
- 55 32. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 30, en el que el tiempo de residencia está en el intervalo de 0,5 a 3 minutos.
- 60 33. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30-32, en el que el reactor se mantiene a una temperatura en el intervalo de 50 $^{\circ}\text{C}$ a 150 $^{\circ}\text{C}$.
- 65 34. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 33, en el que el reactor se mantiene a una temperatura en el intervalo de 75 $^{\circ}\text{C}$ a 125 $^{\circ}\text{C}$.
35. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en el que un gradiente de temperatura uniforme durante la preparación de un reactivo de Grignard se mantiene haciendo reaccionar las partículas de magnesio con el organohaluro en un reactor de lecho fluido.

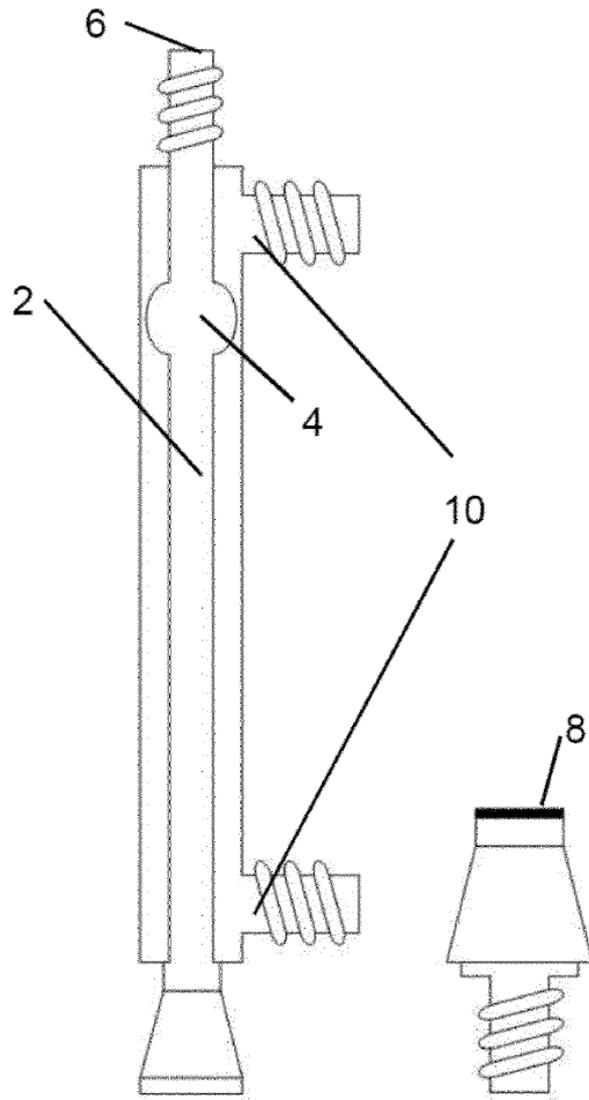


FIGURA 1

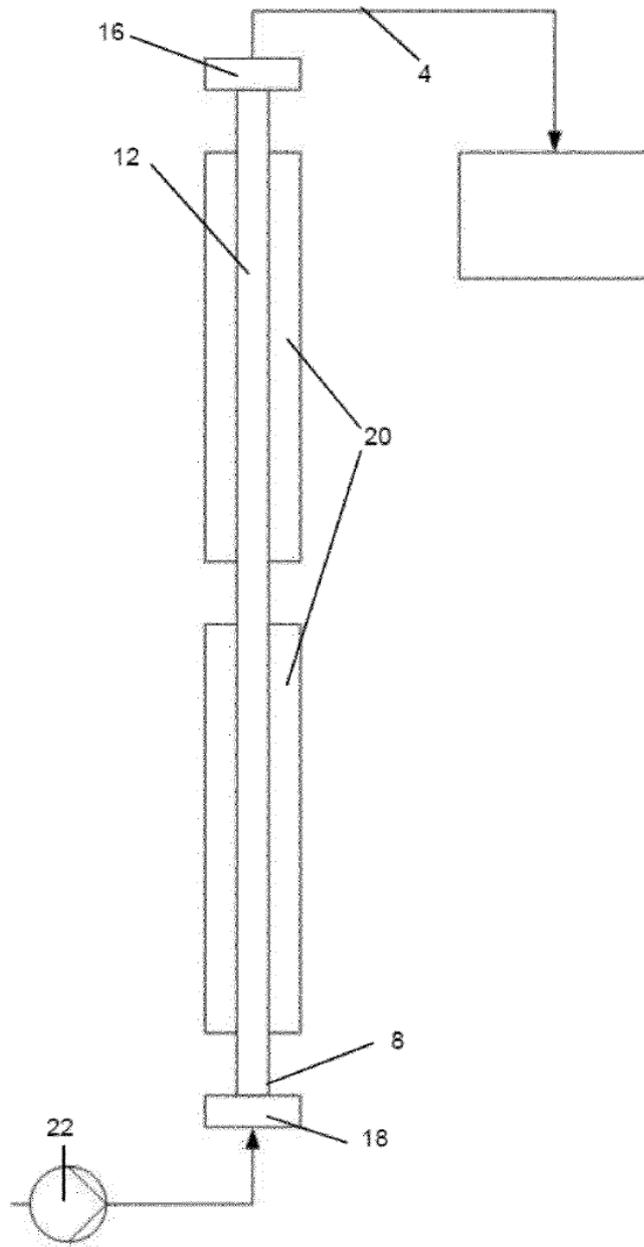


FIGURA 2

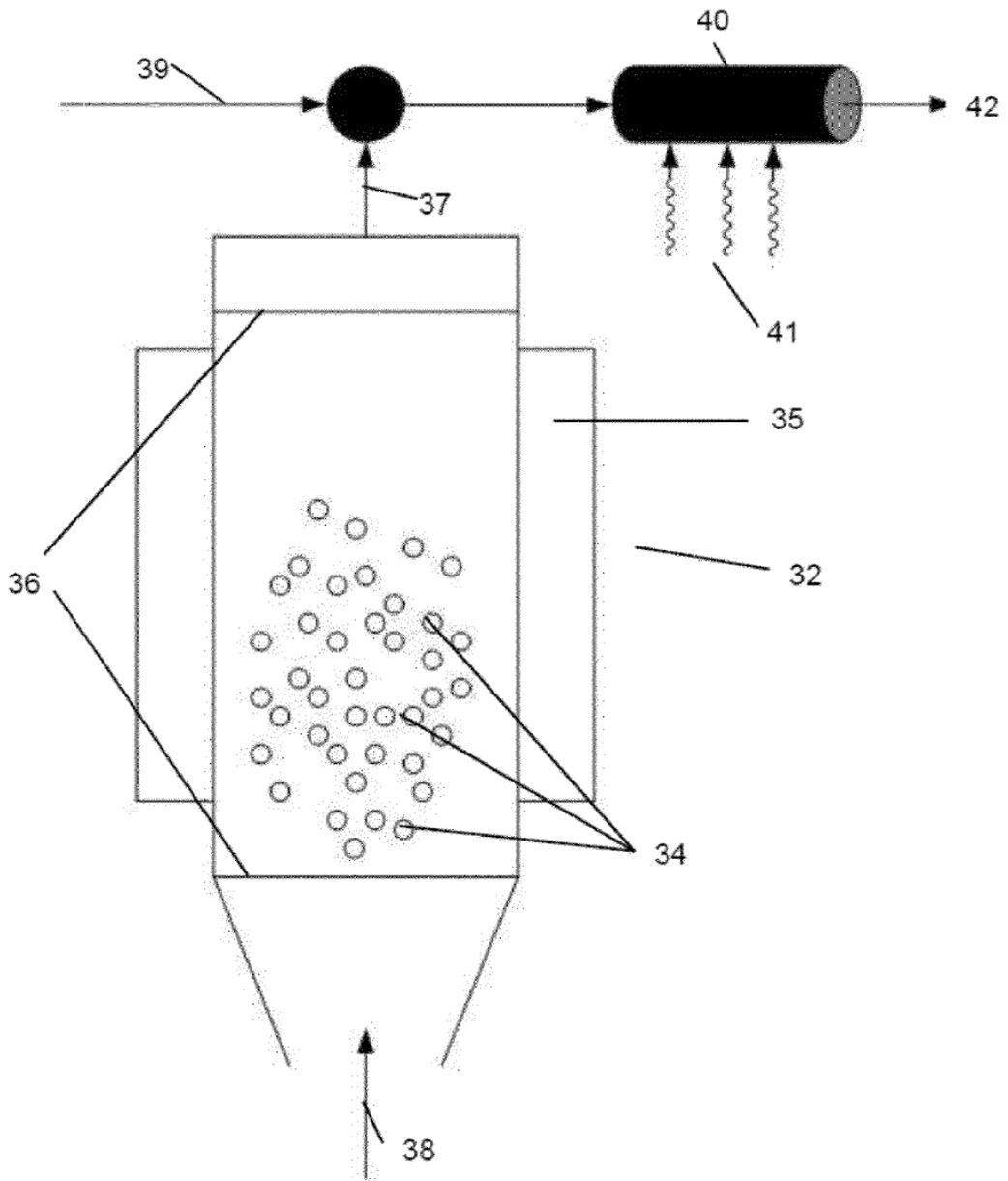


FIGURA 3

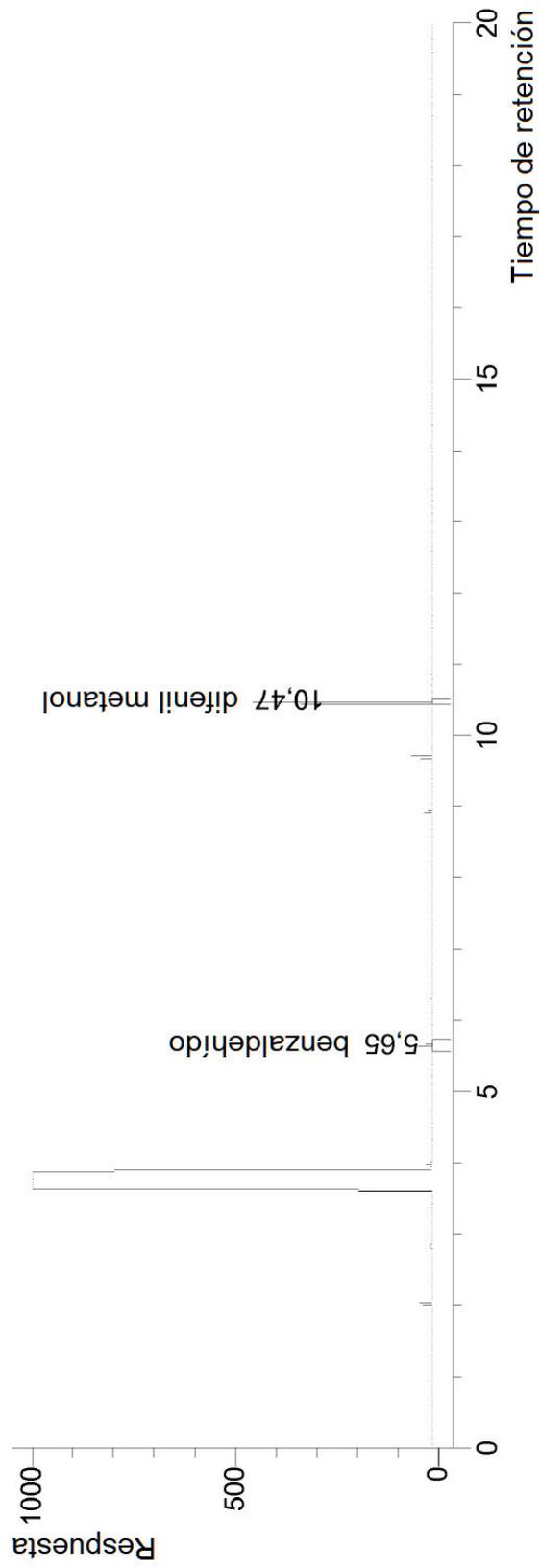


FIGURA 4

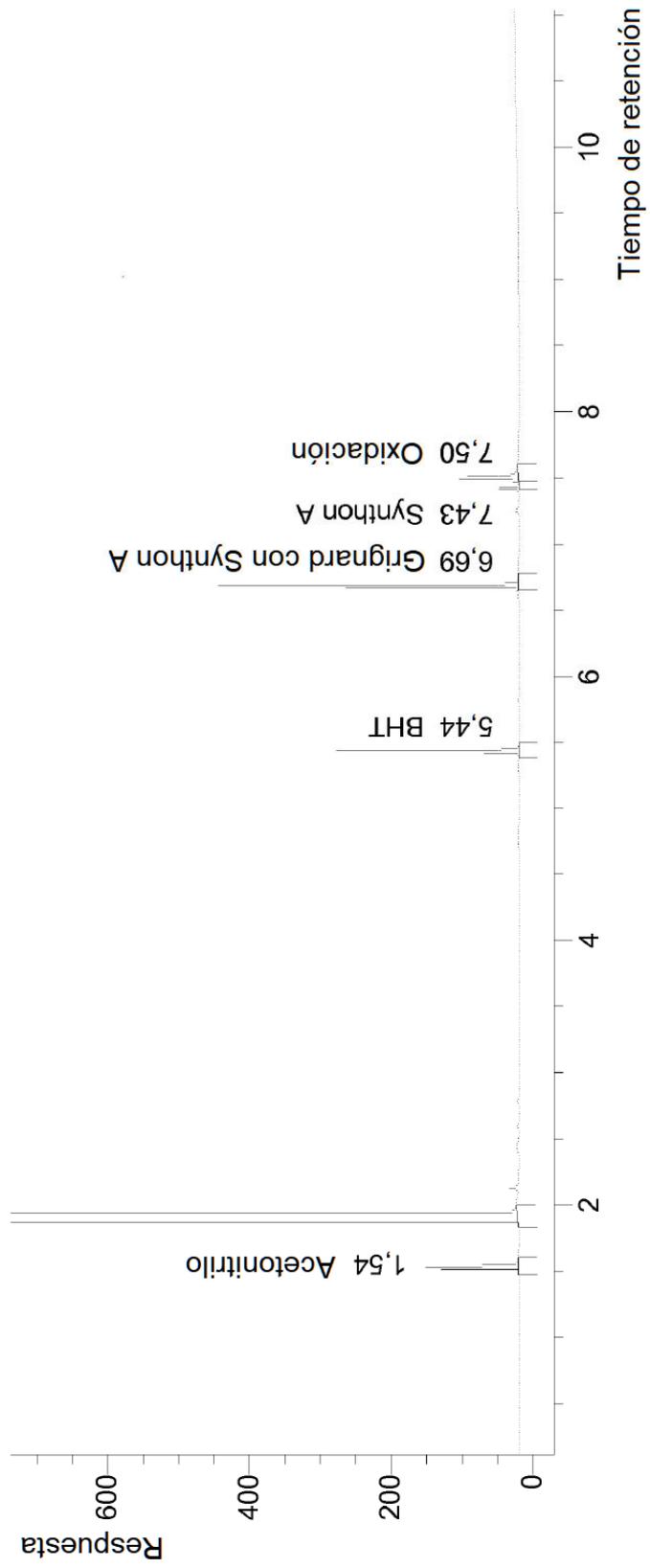


FIGURA 5