

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 638**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 47/228</b>	(2006.01)	<b>C11B 9/00</b>	(2006.01)
<b>C07C 45/58</b>	(2006.01)	<b>C07C 29/38</b>	(2006.01)
<b>C07D 303/04</b>	(2006.01)	<b>C07C 1/22</b>	(2006.01)
<b>C07D 301/24</b>	(2006.01)	<b>C07D 301/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 301/03</b>	(2006.01)		
<b>C07C 15/02</b>	(2006.01)		
<b>C07C 5/48</b>	(2006.01)		
<b>C07C 33/20</b>	(2006.01)		
<b>C07C 29/40</b>	(2006.01)		
<b>C07D 233/58</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12784297 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2847157**

54 Título: **Método para la preparación de 2-(2,3-dimetilfenil)-1-propanal**

30 Prioridad:

08.05.2012 EP 12167135  
 08.05.2012 US 201261644198 P  
 05.10.2012 EP 12187354  
 22.10.2012 WO PCT/EP2012/070873  
 14.11.2012 EP 12192621

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.01.2016**

73 Titular/es:

**LONZA LTD (100.0%)**  
**Lonzastrasse**  
**3930 Visp, CH**

72 Inventor/es:

**ZARAGOZA DOERWALD, FLORENCIO;**  
**KULESZA, ANNA;**  
**ELZNER, STEPHAN;**  
**BUJOK, ROBERT;**  
**WROBEL, ZBIGNIEW y**  
**WOJCIECHOWSKI, KRZYSZTOF**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 557 638 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

Método para la preparación de 2-(2,3-dimetilfenil)-1-propanal

5 La invención describe un método para la preparación de 2-(2,3-dimetilfenil)-1-propanal a partir de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno y acetona, su uso en perfumes y su uso para la preparación de medetomidina.

10 Los aldehídos aromáticos se usan ampliamente como sabores y fragancias en cosméticos, perfumes y numerosos productos del hogar. Los aldehídos aromáticos alfa, beta-insaturados, tales como los aldehídos cinámicos sustituidos, se sabe que tienen distintas fragancias y se usan por lo tanto en la industria del perfume.

15 El documento WO 98/45237 A desvela ciertos aldehídos aromáticos, un método para producirlos partiendo de acetales de acetofenona, su uso como perfumes y su uso como intermedios para la preparación de 3-arilpropanales. Deben tener una fragancia almizclada.

20 Mukherjee-Müller et al., Helvetica Chimica Acta, 1977, 60, 1758-1780, desvela un proceso para la preparación de 2-(dimetilfenil)propanalaldehídos como una mezcla de 3 isómeros sin identificar. Se desconoce la posición del metilo en los grupos aromáticos. Estos compuestos se preparan por una reacción de reordenamiento en presencia de un catalizador ácido (ácido sulfúrico) a partir de ciertos alcoholes tricíclicos.

25 Las industrias del perfume y de los productos domésticos tienen una necesidad constante de nuevos perfumes con fragancias interesantes, nuevas y todavía no disponibles para aumentar la elección disponible de fragancias y para adaptar las fragancias a la demanda siempre cambiante de la moda. Además las respectivas sustancias necesitan sintetizarse económicamente con calidad consistente.

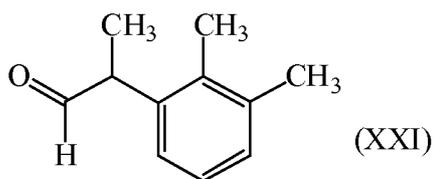
30 Se desean fragancias de alta pureza y fuertes. La presente invención proporciona nuevos aldehídos aromáticos alfa, beta-insaturados, que tienen una fragancia aldehídica fuerte e interesante, intensamente picante y dulce y un proceso mejorado para la producción de los mismos.

35 En el siguiente texto, halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl, Br o I; "alquilo" significa alquilo lineal, ramificado, cíclico o ciclo, preferentemente significa el comúnmente aceptado que significa alquilo lineal o ramificado; si no se indica de otra manera. Los ejemplos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, norbornilo, adamantilo y similares; "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" pretenden incluir restos cicloalifáticos, bicicloalifáticos y tricicloalifáticos; "alcano" significa un alcano lineal, ramificado o cíclico, preferentemente un alcano lineal o ramificado; "alcanol" significa un hidroxialcano, teniendo alcano el significado que se define anteriormente también con sus realizaciones preferidas;

40 Ac acetilo;  
tBu butilo terciario;  
DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;  
DABCO 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;  
45 DIPEA N-etil-N,N-diisopropilamina;  
DMA N,N-dimetilacetamida;  
DMF N,N-dimetilformamida;  
EDTA-Na<sub>2</sub> ácido etilendiaminotetraacético disódico;  
hexanos mezcla de hexanos isoméricos;  
50 NMP N-metil-2-pirrolidona;  
OTf trifluorometansulfonato, también conocido como triflato;  
MPS KHSO<sub>5</sub>, también conocido como peroximonosulfato potásico o monopersulfato potásico y comercializado como una sal triple con la fórmula 2 KHSO<sub>5</sub> KHSO<sub>4</sub> K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo los nombres comerciales Carat® y Oxone®, por lo tanto KHSO<sub>5</sub> se usa normalmente en la forma de su sal triple;  
55 salen ligando obtenido a partir de una condensación de salicilaldehído o de un derivado de salicilaldehído sustituido con etilendiamina o con una etilendiamina sustituida;  
ácido sulfámico HO-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;  
TEMPO 1-oxilo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina;  
60 THF tetrahidrofurano  
xileno 1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dimetilbenceno o una mezcla de los mismos;

si no se indica de otra manera.

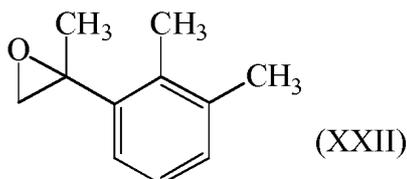
65 El objetivo de la invención es un método para la preparación del compuesto de fórmula (XXI):



el método comprende una etapa (N);

la etapa (N) comprende una reacción (N-reac);

5 la reacción (N-reac) es una reacción del compuesto de fórmula (XXII) con un catalizador (N-cat);



10 el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>THF, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, al(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, AlBr<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, LiCl, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, sustancia sólida inorgánica ácida, resina de intercambio iónico ácida, carbón tratado con ácido inorgánico y mezclas de los mismos.

15 Preferentemente, la sustancia sólida inorgánica ácida son aluminosilicatos.

20 Preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno y de polietilenos ramificados o lineales perfluorados, funcionalizándose estos polímeros con grupos SO<sub>3</sub>H;

más preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno que contienen más de un 5 % de divinilbenceno, preferentemente siendo macrorreticular y de polietilenos perfluorados, funcionalizándose estos polímeros con grupos SO<sub>3</sub>H.

25 Preferentemente, el ácido inorgánico, con el que se trató el carbón, se selecciona del grupo que consiste en HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y HNO<sub>3</sub>.

30 Preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, aluminosilicatos, resinas de intercambio iónico ácidas, carbón tratado con HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HNO<sub>3</sub> y mezclas de los mismos; más preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, aluminosilicatos, resinas de intercambio iónico ácido y mezclas de los mismos.

35 Preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza en un disolvente (N-disolv);

el disolvente (N-disolv) se selecciona del grupo que consiste en agua, terc-butanol, isopropanol, acetonitrilo, propionitrilo, THF, metil-THF, NMP, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, benceno, clorobenceno, hexano, ciclohexano, acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos;

40 preferentemente de agua, acetonitrilo, propionitrilo, THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, ciclohexano, acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico y mezclas de los mismos;

más preferentemente de agua, acetonitrilo, propionitrilo, THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo y mezclas de los mismos;

45 incluso más preferentemente de acetonitrilo, THF, 2-metil-THF, diclorometano, tolueno, acetato de etilo y mezclas de los mismos.

El catalizador (N-cat) puede usarse en una forma pura o como hidrato.

50 El catalizador (N-cat) puede usarse como una solución en disolvente (N-disolv).

Preferentemente, la relación molar entre el catalizador (N-cat) y el compuesto de fórmula (XXII) es de 1:1000 a 10:1, más preferentemente de 1:100 a 5:1, incluso más preferentemente de 1:20 a 1:1, especialmente de 1:10 a 1:2.

55

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (N-reac) es de -20 a 200 °C, más preferentemente de 0 a 150 °C, incluso más preferentemente de 10 a 100 °C.

La reacción (N-reac) puede realizarse en un sistema, que está cerrado o abierto a la atmósfera.

En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición de un disolvente (N-disolv) y de la temperatura de reacción de la reacción (N-reac).

Preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza a una presión de 1 kPa a 2 MPa (de 0,01 bar a 20 bar), más preferentemente de 0,01 a 1 MPa (de 0,1 a 10 bar), incluso más preferentemente de presión atmosférica a 0,5 MPa (5 bar). Más preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza en un sistema abierto.

Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (N-reac) es de 30 min a 72 h, más preferentemente de 1 h a 48 h, incluso más preferentemente de 2 h a 24 h.

De forma alternativa, la reacción (N-reac) puede realizarse como una reacción continua en fase gaseosa pasando el compuesto evaporado de fórmula (XXII) sobre el catalizador (N-cat). Esta reacción en fase gaseosa puede realizarse en presencia de un gas inerte, el gas inerte se selecciona preferentemente del grupo que consiste en nitrógeno, un gas noble y dióxido de carbono.

Después de la reacción (N-reac), el compuesto de fórmula (XXI) puede aislarse mediante métodos convencionales tales como evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos, que se conocen por sí mismos por un experto en la materia.

Preferentemente, cualquier componente volátil de la mezcla de reacción o añadido o generado durante el tratamiento puede retirarse por evaporación a presión reducida.

Preferentemente, la mezcla de reacción que resulta de la reacción (N-reac) o cualquier fase acuosa durante el tratamiento después de la reacción (N-reac) puede extraerse con un disolvente (M-extraer), el disolvente (M-extraer) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en agua, tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, éster de alquilo C<sub>1-8</sub> de ácido acético y combinaciones de los mismos; el éster de alquilo C<sub>1-8</sub> de ácido acético es preferentemente un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> de ácido acético, más preferentemente se selecciona del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; preferentemente el disolvente (M-extraer) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y mezclas de los mismos.

Preferentemente, cualquier lavado de cualquier fase orgánica después de la reacción (N-reac) puede realizarse con agua, con una base (M-alcalinizar), con una solución acuosa de una base (M-alcalinizar), con una solución de una base (M-alcalinizar), con una solución acuosa de un ácido (M-ácido) o con salmuera.

Preferentemente la base (M-alcalinizar) se selecciona del grupo que consiste en NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y mezclas de los mismos.

Preferentemente, la base (M-alcalinizar) se añade en una cantidad tal que el pH de la mezcla resultante es de 7 a 12, más preferentemente de 8 a 10, incluso más preferentemente de 8 a 9.

Preferentemente, el ácido (M-ácido) se selecciona del grupo que consiste en ácido oxálico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, NH<sub>4</sub>Cl, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y mezclas de los mismos.

Cualquier extracto o lavado puede seguirse de filtración y concentración del extracto o de la mezcla lavada.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (XXI) se purifica después de la reacción (N-reac) por cromatografía.

Cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente sobre MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Cualquier concentración se realiza preferentemente por destilación, preferentemente a presión reducida.

El compuesto de fórmula (XXI) puede obtenerse en una etapa (N) como el aldehído como se representa en la fórmula (XXI), pero también en la forma de su hidrato o hemiacetal. El hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI), que puede resultar como producto de la etapa (N), puede ser el producto de una reacción de adición entre el aldehído como se representa en la fórmula (XXI) y un alcohol seleccionado del grupo que consiste en terc-butanol e isopropanol, o entre el aldehído como se representa en la fórmula (XXI) y cualquier alcohol que se usa durante el aislamiento después de la reacción (N-reac).

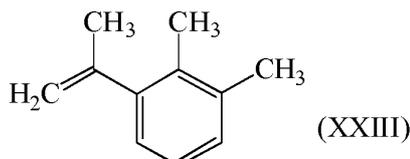
Por lo tanto la fórmula (XXI) para el fin de la presente invención abarca el aldehído, el hidrato y el hemiacetal.

Cuando el compuesto de fórmula (XXI) se obtiene a partir de la reacción (N-reac) en forma de su hidrato o de un hemiacetal, el hidrato o el hemiacetal pueden convertirse en el aldehído mediante reacciones convencionales conocidas por el experto en la materia.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXII) se prepara en una etapa (O) o en dos etapas, las dos etapas son la etapa (O1) y la etapa (O2);

la etapa (O) comprende una reacción (O-reac);

la reacción (O-reac) es una reacción de un compuesto de fórmula (XXIII), con un reactivo (O-react);



el reactivo (O-react) se selecciona del grupo que consiste en ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido monopertálico, dimetildioxirano, terc-butilhidroperóxido, peróxido de dibenzoilo, cumenohidroperóxido, oxígeno, aire, hipoclorito sódico,  $\text{KHSO}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido acético,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos;

la etapa (O1) comprende una reacción (O1-reac);

la reacción (O1-reac) es una reacción del compuesto de fórmula (XXIII) con agua y con un compuesto (O1-comp);

el compuesto (O1-comp) se selecciona del grupo que consiste en bromo, N-bromosuccinimida, cloro, N-clorosuccinimida, yodo, N-iodosuccinimida, IBr, BrCl y mezclas de los mismos;

la etapa (O2) comprende una reacción (O2-reac),

la reacción (O2-reac) es una reacción del producto de reacción de la reacción (O1-reac) con una base (O2-base); la base (O2-base) se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico y mezclas de los mismos;

Preferentemente, el reactivo (O-react) se selecciona del grupo que consiste en ácido peracético, terc-butilhidroperóxido, oxígeno, aire, hipoclorito sódico,  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido acético,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos; más preferentemente, el reactivo (O-react) es  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso.

Preferentemente, la reacción (O-reac) se realiza en un disolvente (O-disolv);

el disolvente (O-disolv) se selecciona del grupo que consiste en agua, soluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , benceno, tolueno, NMP, dioxano, acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, terc-butanol, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano y mezclas de los mismos;

preferentemente de agua, soluciones acuosas de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  o  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , tolueno, dioxano, acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, terc-butanol, acetonitrilo, diclorometano y mezclas de los mismos.

La reacción (O-reac) puede realizarse en presencia de un catalizador (O-cat);

el catalizador (O-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, trifluoroacetona, complejo de Mn(salen), aldehídos, N-óxido de N-metilmorfolina, 1-oxilo de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina y mezclas de los mismos; los aldehídos son preferentemente isobutiraldehído o benzaldehído.

La reacción (O-reac) puede realizarse en presencia de un tampón (O-tamp);

preferentemente, el tampón (O-tamp) es un tampón acuoso y se selecciona del grupo que consiste en tampón  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EDTA-Na}_2$ , tampón fosfato y otros tampones conocidos por el experto en la materia; más preferentemente, el tampón (O-tamp) es un tampón  $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EDTA-Na}_2$ .

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (O-reac) es de  $-20$  a  $100$  °C, más preferentemente de  $-10$  a  $80$  °C, incluso más preferentemente de  $0$  a  $50$  °C.

La reacción (O-reac) puede realizarse en un sistema que está cerrado o abierto a la atmósfera.

En un sistema cerrado, la presión depende del punto de ebullición de un disolvente (O-disolv) y de la temperatura de reacción de la reacción (O-reac).

Preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza a una presión de  $1$  kPa a  $2$  MPa (de  $0,01$  bar a  $20$  bar), más preferentemente de  $0,01$  a  $1$  MPa (de  $0,1$  a  $10$  bar), incluso más preferentemente de presión atmosférica a  $0,5$  MPa

(5 bar). Más preferentemente, la reacción (O-reac) se realiza en un sistema abierto.

Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (O-reac) es de 30 min a 72 h, más preferentemente de 1 h a 48 h, incluso más preferentemente de 2 h a 24 h.

5 Después de la reacción (O-reac), el compuesto de fórmula (XXII) puede aislarse mediante métodos convencionales tales como evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

10 Preferentemente, la reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) se llevan a cabo en un disolvente (O-disolv), con el disolvente (O-disolv) como se define anteriormente, también con todas sus realizaciones preferidas.

Preferentemente, las temperaturas de reacción de la reacción (O1-reac) y de la reacción (O2-reac) son idénticas o diferentes e independientemente la una de la otra de -20 a 100 °C, más preferentemente de -10 a 80 °C, incluso más preferentemente de 0 a 50 °C.

15 La reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) pueden realizarse independientemente la una de la otra en sistemas que están cerrados o abiertos a la atmósfera.

20 En un sistema cerrado, la presión depende del punto de ebullición de un disolvente (O-disolv) y de la temperatura de reacción de la reacción (O1-reac) y de la reacción (O-reac) respectivamente.

Preferentemente, la reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) se realizan independientemente la una de la otra a presiones de 1 kPa a 2 MPa (de 0,01 bar a 20 bar), más preferentemente de 0,01 a 1 MPa (de 0,1 a 10 bar), incluso más preferentemente de presión atmosférica a 0,5 MPa (5 bar).

25 Más preferentemente, la reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) se realizan en un sistema abierto.

Preferentemente, los tiempos de reacción de la reacción (O1-reac) y de la reacción (O2-reac) se seleccionan independientemente la una de la otra de 30 min a 72 h, más preferentemente de 1 h a 48 h, incluso más preferentemente de 2 h a 24 h.

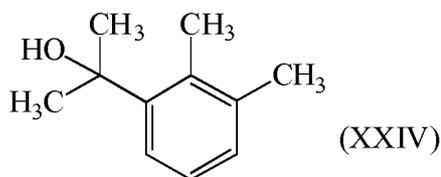
El producto de reacción de la reacción (O1-reac) y el compuesto de fórmula (XXII) de la reacción (O2-reac) pueden aislarse mediante métodos convencionales tales como evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

35 La reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) pueden realizarse consecutivamente sin aislamiento del producto de reacción de la reacción (O1-reac), pueden realizarse en un recipiente.

40 Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXII) no se aísla, la etapa (N) se realiza directamente después de la etapa (O) o de la etapa (2) respectivamente en un recipiente. Para ello, el catalizador (N-cat) se añade simplemente a la mezcla de reacción que resulta de la reacción (O-reac) o de la reacción (O2-reac) respectivamente.

45 Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara en una etapa (P):

la etapa (P) comprende una reacción (P-reac);  
 en la reacción (P-reac) el compuesto de fórmula (XXIV) se expone a una temperatura (P-temp);



50 la temperatura (P-temp) es de 0 a 300 °C.

Preferentemente, la temperatura (P-temp) es de 5 a 200 °C, más preferentemente de 100 a 150 °C.

55 La reacción (P-reac) puede realizarse en un disolvente (P-disolv); el disolvente (P-disolv) se selecciona del grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, 1,2-dicloroetano, NMP, diclorometano, cloroformo y mezclas de los mismos; preferentemente de benceno, tolueno, xileno, diclorometano y mezclas de los mismos.

60

Preferentemente, la reacción (P-reac) se realiza en presencia de un catalizador (P-cat); el catalizador (P-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KOH, NaOH, KHSO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>THF, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Al(O-  
 5 alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, PbCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Yb(Cl)<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, LiCl, sólido inorgánico insoluble ácido, resinas de intercambio iónico ácidas, carbón tratado con un ácido inorgánico y mezclas de los mismos;  
 10 preferentemente de ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KHSO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, sólido inorgánico insoluble ácido, resinas de intercambio iónico ácidas, carbón tratado con un ácido inorgánico y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el sólido inorgánico insoluble ácido son aluminosilicatos ácidos o gel de sílice.

Preferentemente, el ácido inorgánico, con el que se trató el carbono, se selecciona del grupo que consiste en HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y HNO<sub>3</sub>.

Preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno y de polietilenos ramificados o lineales perfluorados, funcionalizándose estos polímeros con grupos SO<sub>3</sub>H;

más preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno que contienen más de un 5 % de divinilbenceno, preferentemente siendo macrorreticulares y de polietilenos perfluorados, funcionalizándose estos polímeros con grupos SO<sub>3</sub>H.

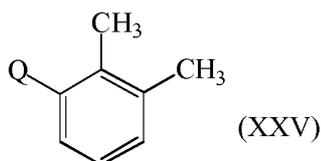
Cuando la reacción (P-reac) se realiza en presencia de un catalizador (P-cat), la temperatura (P-temp) es preferentemente de 0 a 200 °C, más preferentemente de 10 a 150 °C, incluso más preferentemente de 10 a 100 °C.

La reacción (P-reac) puede realizarse en fase gaseosa pasando el compuesto evaporado de fórmula (XXIV) a través de un tubo calentado, el tubo calentado puede cargarse con un catalizador (P-cat).

Después de la reacción (P-reac), el compuesto de fórmula (XXIII) puede aislarse mediante métodos convencionales tales como evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXIV) se prepara en tres etapas, las tres etapas son una etapa (Q1), una etapa (Q2) y una etapa (Q3);

la etapa (Q1) comprende una reacción (Q1-reac) mediante una reacción del compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-react);



Q es Br, Cl o I;

El reactivo (Q1-react) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, butillitio, sec-butillitio y mezclas de los mismos;

la etapa (Q2) comprende una reacción (Q2-reac);

la reacción (Q2-reac) es una reacción del producto de reacción de la reacción (Q1-reac) con acetona;

la etapa (Q3) comprende una reacción (Q3-reac);

la reacción (Q3-reac) es una reacción del producto de reacción de la reacción (Q2-reac) con un reactivo (Q3-react).

El reactivo (Q3-react) se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, ácido oxálico, ácido cítrico, NH<sub>4</sub>Cl, HCl, HBr, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico y mezclas de los mismos.

Preferentemente, Q es Br.

Preferentemente, el reactivo (Q1-react) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y mezclas de los mismos.

La reacción (Q1-reac) puede catalizarse con un catalizador (Q1-cat).

El catalizador (Q1-cat) se selecciona del grupo que consiste en yodo, 1,2-dibromoetano,  $TiCl_4$ ,  $AlCl_3$ ,  $PbCl_2$ ,  $BiCl_3$ ,  $LiCl$  y mezclas de los mismos.

Preferentemente, el reactivo (Q3-react) es agua o  $NH_4Cl$  acuoso.

5

Preferentemente, la reacción (Q1-reac) se realiza en un disolvente (Q1-disolv).

Preferentemente, la reacción (Q2-reac) se realiza en un disolvente (Q2-disolv).

10 Preferentemente, la reacción (Q3-reac) se realiza en un disolvente (Q3-disolv).

Preferentemente, el disolvente (Q1-disolv), el disolvente (Q2-disolv) y el disolvente (Q3-disolv) son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente el uno de los otros de THF, metil-THF, NMP, dietiléter, metil-terc-butiléter, metoxiciclopentano, diisopropiléter, 1,2-dimetoxietano, trialquil $C_{1-4}$ -amina y mezclas de los mismos; más preferentemente de THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, metil-terc-butiléter, metoxiciclopentano, diisopropiléter, trialquil $C_{1-4}$ -amina y mezclas de los mismos; incluso más preferentemente del grupo que consiste en THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, trietilamina y mezclas de los mismos.

15

20 Preferentemente el disolvente (Q1-disolv), el disolvente (Q2-disolv) y el disolvente (Q3-disolv) son idénticos.

Las temperaturas de reacción de la reacción (Q1-reac), de la reacción (Q2-reac) y de la reacción (Q3-reac) son idénticas o diferentes e independientemente las unas de las otras preferentemente de  $-100$  a  $150$  °C, más preferentemente de  $-60$  a  $100$  °C e incluso más preferentemente de  $-20$  a  $80$  °C.

25

La reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) pueden realizarse a una temperatura constante o la temperatura puede modificarse durante el progreso de las reacciones. Por ejemplo, las reacciones pueden ejecutarse durante un cierto tiempo a una primera temperatura y después durante un tiempo posterior a una segunda temperatura diferente de la primera temperatura. De forma alternativa, la temperatura puede modificarse continuamente durante la reacción.

30

Los tiempos de reacción de la reacción (Q1-reac), de la reacción (Q2-reac) y de la reacción (Q3-reac) son idénticos o diferentes e independientemente los unos de los otros preferentemente de 30 min a 48 h, más preferentemente de 1 a 24 h, incluso más preferentemente de 2 a 12 h.

35

Las cantidades de disolvente (Q1-disolv), de disolvente (Q2-disolv) y de disolvente (Q3-disolv) son idénticas o diferentes e independientemente las unas de las otras preferentemente de 2 a 40 veces, más preferentemente de 3 a 10 veces, incluso más preferentemente de 5 a 7 veces, del peso del compuesto de fórmula (XXV), del peso del producto de reacción de la reacción (Q1-reac) y del peso del producto de reacción de la reacción (Q2-reac) respectivamente.

40

Se usan preferentemente, de 1,0 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 5 moles equivalentes, incluso más preferentemente de 1,1 a 3 moles equivalentes de reactivo (Q1-react), basándose los moles equivalentes en los moles del compuesto de fórmula (XXV).

45

Se usan preferentemente, de 1,0 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 5 moles equivalentes, incluso más preferentemente de 1,1 a 3 moles equivalentes de acetona, basándose los moles equivalentes en los moles del compuesto de fórmula (XXV).

50

Se usan preferentemente, de 1,0 a 100 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 50 moles equivalentes, incluso más preferentemente de 1,1 a 30 moles equivalentes de reactivo (Q3-react), basándose los moles equivalentes en los moles del compuesto de fórmula (XXV) o de los moles del producto de reacción de la reacción (Q2-reac).

55

Preferentemente, la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) se realizan a presión atmosférica.

Preferentemente, la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) se realizan en atmósfera inerte. Preferentemente, la atmósfera inerte se consigue mediante el uso de un gas inerte seleccionado del grupo que consiste en argón, otro gas noble, alcano de bajo punto de ebullición, nitrógeno y mezclas de los mismos.

60

El alcano de bajo punto de ebullición es un alcano  $C_{1-3}$ , es decir metano, etano o propano.

Después de la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac), el producto de reacción de la reacción (Q1-reac), el producto de reacción de la reacción (Q2-reac) y el compuesto de fórmula (XXIV) respectivamente pueden aislarse mediante procedimientos convencionales tales como evaporación de componentes

65

volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

5 Preferentemente, el producto de reacción de la reacción (Q1-reac) y el producto de reacción de la reacción (Q2-reac) no se aíslan.

Preferentemente, la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) se realizan consecutivamente; preferentemente, la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) se realizan en un recipiente.

10 En otra realización preferida, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) pueden realizarse en un recipiente añadiendo el reactivo (Q1-react) a una mezcla de compuesto de fórmula (XXV) y acetona en un disolvente (Q1-disolv); la reacción (Q3-reac) se realiza a partir de entonces, preferentemente en el mismo recipiente.

15 El compuesto de fórmula (XXIV) se aísla preferentemente usando procedimientos convencionales tales como evaporación de componentes volátiles, hidrólisis y acidificación opcional del residuo de mayor punto de ebullición, extracción y destilación.

20 Cualquier fase acuosa puede extraerse, preferentemente la extracción se realiza con un disolvente (Q-extraer). El disolvente (Q-extraer) es benceno, tolueno, acetato de etilo o acetato de isopropilo.

Cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente con sulfato magnésico.

Cualquier concentración se realiza preferentemente por destilación, preferentemente a presión reducida.

25 El compuesto de fórmula (XXIV) puede purificarse, preferentemente por cristalización o destilación a presión reducida.

30 Los compuestos de fórmula (XXI) y (XXII) son compuestos quirales y las fórmulas comprenden cualquier enantiómero así como cualquier mezcla de enantiómeros de los compuestos de fórmula (XXI) o de fórmula (XXII) respectivamente.

Los compuestos de fórmula (XXV) son compuestos conocidos y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos.

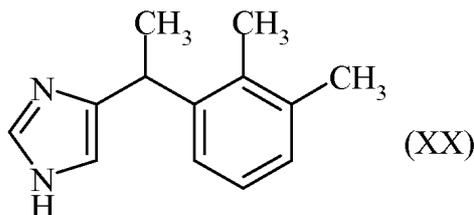
35 El progreso de cualquiera de las reacciones reacción (N-reac), reacción (O-reac), reacción (O1-reac), reacción (O2-reac), reacción (P-reac), reacción (Q1-reac), reacción (Q2-reac) y reacción (Q3-reac) puede monitorizarse mediante técnicas convencionales, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía infrarroja (IR), Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC), Espectrometría de Masas por Cromatografía Líquida (LCMS) o Cromatografía en Capa Fina (TLC) y el tratamiento de la mezcla de reacción puede empezar cuando la conversión del material de partida exceda el 95 % o cuando no pueda detectarse más material de partida. El tiempo requerido para que esto ocurra dependerá de la temperatura de reacción precisa y de las concentraciones precisas de todos los reactivos y puede variar de lote a lote.

45 En general, cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente sobre MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, si no se especifica de otra manera.

Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXI) como una fragancia, preferentemente en perfumes o productos del hogar.

50 Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXI) para la preparación de medetomidina.

La medetomidina es el compuesto de fórmula (XX)



55 y es un agonista alfa<sub>2</sub> adrenérgico, que se está usando actualmente como un sedante y analgésico veterinario y se evalúa como anestésico.

El documento WO2011/070069A desvela un proceso para la preparación de medetomidina, en el que el anillo de imidazol se construye durante un proceso multi-etapa partiendo del ácido 2,3-dimetilbenzoico obtenible en el mercado.

- 5 El compuesto de fórmula (XX) se prepara preferentemente a partir del compuesto de fórmula (XXI) por un método, que comprende una reacción (M1);  
la reacción M1 es una reacción entre un compuesto de fórmula (XXI), un isocianuro y un compuesto que actúa como fuente de nitrógeno;  
el isocianuro es preferentemente un reactivo (M), el reactivo (M) se selecciona a partir del grupo que consiste en isocianuro de p-toluensulfonilmetilo, isocianuro de trifluorometansulfonilmetilo, isocianuro de metansulfonilmetilo, isocianuro de bencensulfonilmetilo, isocianuro de 4-acetamidobencensulfonilmetilo y mezclas de los mismos;  
10 el compuesto que actúa como una fuente de nitrógeno es preferentemente un reactivo (M-A), el reactivo (M-A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, ácido sulfámico, p-toluensulfonamida, bencensulfonamida, 4-acetamidobencensulfonamida, tritilamina, formamida, urea, urotropina, carbamato de etilo, acetamida y mezclas de los mismos;  
15 preferentemente la reacción (M1) se realiza en un disolvente (M), preferentemente el disolvente (M) se selecciona del grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, alcohol C<sub>1-6</sub>, formamida, 1,2-dimetoxietano, NMP, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, carbamato de etilo, N,N-dimetilacetamida, agua, acetamida y mezclas de los mismos.
- 20 Puede usarse cualquier secuencia de la reacción del reactivo (M) y del reactivo (M-A) con el compuesto de fórmula (XXI) en la reacción (M1):  
el compuesto de fórmula (XXI) puede hacerse reaccionar en primer lugar con el reactivo (M) y después añadirse el reactivo (M-A);  
o  
25 el compuesto de fórmula (XXI) puede hacerse reaccionar en primer lugar con el reactivo (M-A) y después añadirse el reactivo (M);  
o  
el compuesto de fórmula (XXI) puede hacerse reaccionar simultáneamente con el reactivo (M) y con el reactivo (M-A), esta realización se adecúa preferentemente para el caso de que el reactivo (M-A) y el disolvente (M) sean idénticos y sean formamida, carbamato de etilo o acetamida; preferentemente formamida.
- 30

Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXII) para la preparación del compuesto de fórmula (XXI).

- 35 Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXIII) para la preparación del compuesto de fórmula (XXII).

Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXIV) para la preparación del compuesto de fórmula (XXIII).

- 40 Un objetivo adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXV) para la preparación del compuesto de fórmula (XXIV).

- 45 En comparación con la técnica anterior, el método de la presente invención ofrece varias ventajas: de forma importante, todo el marco de carbono del compuesto de fórmula (XXI) se construye en pocas etapas químicas, usando solamente reactivos baratos. No se necesitan grupos protectores y de esta manera la cantidad global de material usado se reduce, el tamaño del lote basado en cantidades molares se aumenta.

- 50 En particular no se usan grupos de protección de tritilo o acetal y no es necesaria la protección de los imidazoles. Por lo tanto el número y la cantidad de reactivos necesarios se reduce y al no necesitarse etapas de protección o desprotección el malgasto se reduce, por el contrario a cuando por ejemplo se usa un grupo protector de tritilo o acetal. El método tiene buenos rendimientos.

- 55 El compuesto de fórmula (XXI) puede purificarse fácilmente y obtenerse en una forma de alta pureza olorosa de fragancia o alta pureza de fragancia. Esto es particularmente importante para los productos destinados para usar como fragancia.

El producto se distingue por una fragancia muy especial buscada en la industria del perfume.

## 60 Ejemplos

### Métodos

- 65 Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se grabaron en un instrumento Varian VNMRS 500 (500 MHz para <sup>1</sup>H y 125 MHz para <sup>13</sup>C) en CDCl<sub>3</sub>. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón que se refieren a TMS y constantes de acoplamiento (J) en hercios.

El significa espectro de masas de ionización de electrones (70 eV), se obtuvieron en un espectrómetro AMD-604. ESI significa espectro de masas de ionización por pulverización de electrones.

Se destiló THF a partir de sodio/cetilo de benzofenona antes de usar; el THF anhidro obtenido se llama "THF seco" en el siguiente texto.

**Ejemplo 1: 2-(2,3-dimetilfenil)-propan-2-ol, compuesto de fórmula (XXIV), preparado a través de un intermedio de organomagnesio**

Se disolvió 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (compuesto de fórmula (XXV), en el que Q es Br; 8,43 g, 45,6 mmol) en THF seco (15 ml) y se colocó en un embudo de goteo. Por separado, un alambre de Mg (1,10 g, 45,3 mmol) en THF seco (5 ml) se colocó en un matraz equipado con el embudo de goteo anteriormente mencionado, un agitador y un condensador a reflujo. La solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (1,0 ml) se añadió a través de un embudo de goteo y la reacción se inició por la adición de 1,2-dibromoetano (3 gotas) y después se añadió el resto de la solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno. El contenido del embudo de goteo se añadió a una velocidad tal para mantener un reflujo ligero. Después de completar la adición, la mezcla se dejó a reflujo durante 1 h y después se enfrió a 0 °C. Una solución de acetona seca (4,2 ml, 58 mmol) en THF seco (15 ml) se añadió gota a gota y después se agitó la mezcla a una temperatura entre 0 y 20 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada (100 ml), se extrajo con hexano (5 veces con 50 ml cada una), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto principal se aisló a través de cromatografía en columna en gel de sílice con hexano:acetato de etilo como eluyente (gradiente en v/v 15:1 a 10:1), hasta producir 3,50 g (47 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H: 1,68 (s, 6H), 1,70 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,03 a 7,10 (m, 2H), 7,29 a 7,32 (m, 1H).

RMN <sup>13</sup>C: 17,72, 21,08, 31,24, 73,71, 123,11, 125,02, 129,02, 135,09, 138,69, 145,47.

MS (EI): 164 (12), 149 (35), 146 (100), 131, 116, 105, 91.

**Ejemplo 2: 2-(2,3-dimetilfenil)-propan-2-ol, compuesto de fórmula (XXIV), preparado a través de un intermedio de organolitio**

Se disolvió 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (compuesto de fórmula (XXV), en el que Q es Br; 4,25 g, 23,0 mmol) en THF seco (20 ml) en un matraz equipado con un termómetro y una varilla de agitación. La mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió n-butilitio (1,6 M en hexano, 17,5 ml, 28,0 mmol) gota a gota a través de una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Cuando la adición se completó, la mezcla se mantuvo a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Una solución de acetona seca (1,85 ml, 25,2 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl saturada (100 ml), se extrajo con hexano (4 veces con 50 ml cada una), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice con hexano:acetato de etilo como eluyente (v/v 32:1) para dar 3,45 g (91 %) del compuesto del título. Los espectros de RMN medidos fueron idénticos a aquellos grabados en el ejemplo 1.

**Ejemplo 3: 1,2-dimetil-3-(2-propenil)-benceno, compuesto de fórmula (XXIII)**

2-(2,3-Dimetilfenil)propan-2-ol, el compuesto de fórmula (XXIV), preparado de acuerdo con el ejemplo 1 o bien el ejemplo 2 (1,10 g, 6,70 mmol), se disolvió en benceno (20 ml) y se añadió monohidrato de ácido p-toluensulfónico (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gel de sílice (200 mg) y se continuó la agitación durante aprox. 16 horas y después la mezcla de reacción se puso a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuosa, se secó convencionalmente y se concentró a presión reducida, para producir 0,90 g (92 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H: 2,02 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 4,82 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,05 (m, 2H).

**Ejemplo 4: 2-(2,3-dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII)**

Se preparó un tampón disolviendo K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20,7 g) y EDTA-Na<sub>2</sub> (11,5 mg) en agua (100 ml). 1,2-dimetil-3-(2-propenil)-benceno, el compuesto de fórmula (XXIII), preparado de acuerdo con el ejemplo 3 (0,90 g, 6,16 mmol), se disolvió en una mezcla de diclorometano y acetonitrilo (v/v 1:1, 60 ml) y se añadió el tampón preparado como se describe anteriormente (9,3 ml). A la mezcla resultante, se añadieron en primer lugar 1,1,1-trifluoroacetona (60 µl) y después peróxido de hidrógeno (al 30 % en agua, 6,2 ml, 60,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 veces con 50 ml cada una). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano:acetato de etilo como eluyente (v/v 32:1) para dar 851 mg (85 %) del compuesto del título.

RMN <sup>1</sup>H: 1,59 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,83 (br d, J = 5,4, 1H), 2,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (m, 1H).

MS (EI): 162, 147, 133, 177 (100).

**Ejemplo 5: 2-(2,3-dimetilfenil)propanal, compuesto de fórmula (XXI)**

5 2-(2,3-Dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), preparado de acuerdo con el ejemplo 4 (0,84 g, 5,18 mmol), se disolvió en diclorometano seco (50 ml) y se añadió hidrato de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  en polvo (318 mg) a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para producir 0,84 g (100 %) del producto del título.  
RMN  $^1\text{H}$ : 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,89 (qd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,89 a 6,92 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 9,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

**10 Ejemplo 6: Medetomidina, compuesto de fórmula (XX)**

15 2-(2,3-Dimetilfenil)propanal, el compuesto de fórmula (XXI), preparado de acuerdo con el ejemplo 5 (2,43 g, 15,0 mmol) e isocianuro de p-toluensulfonilmetilo (2,73 g, 14,0 mmol) se mezclaron con EtOH (30 ml). Se añadió a la suspensión agitada NaCN en polvo (73 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El residuo se colocó en una ampolla y se trató con MeOH saturado con  $\text{NH}_3$  (50 ml). La ampolla se calentó a 110 °C en un baño de aceite durante tres días.

20 Este experimento se repitió una vez más (2-(2,3-dimetilfenil)propanal: 3,24 g, 20,0 mmol, isocianuro de p-toluensulfonilmetilo: 3,90 g, 20,0 mmol).

25 Ambas mezclas de reacción se combinaron, se evaporaron hasta sequedad, se disolvieron en diclorometano (150 ml) y se lavaron con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso al 10 % (v/v) (200 ml) y después con agua (200 ml), se secaron convencionalmente, se evaporaron a presión reducida y se purificaron a través de cromatografía en columna en gel de sílice usando diclorometano:metanol como eluyente (gradiente v/v 15:1 a 10:1), para producir 3,0 g (44 %) de medetomidina como un aceite pegajoso. La medetomidina se cristalizó a partir de tolueno:ciclohexano y después se recristalizó a partir de etanol acuoso.

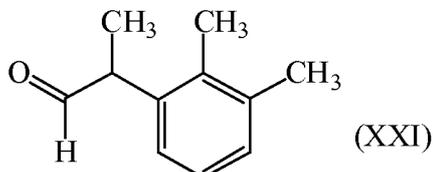
RMN  $^1\text{H}$ : 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,35 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,99 a 7,05 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 9,84 (amplio s, 1H).

30 RMN  $^{13}\text{C}$ : 14,65, 20,72, 20,88, 14,12, 117,61, 124,62, 125,53, 127,91, 134,05, 134,60, 136,76, 141,11, 143,23.

MS (ESI): 201  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación del compuesto de fórmula (XXI),

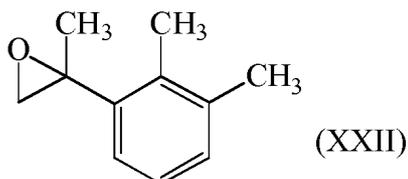


5

el método comprende una etapa (N);

la etapa (N) comprende una reacción (N-reac);

la reacción (N-reac) es una reacción del compuesto de fórmula (XXII) con un catalizador (N-cat);



10

el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>THF, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, al(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, PbCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, ScCl<sub>3</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, LiCl, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, sustancia sólida inorgánica ácida, resina de intercambio iónico ácida, carbón tratado con ácido inorgánico y mezclas de los mismos.

15

20

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metansulfónico, ácido p-toluensulfónico, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, aluminosilicatos, resinas de intercambio iónico ácidas, carbón tratado con HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HNO<sub>3</sub> y mezclas de los mismos.

25

3. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción (N-reac) se realiza en un disolvente (N-disolv);

el disolvente (N-disolv) se selecciona del grupo que consiste en agua, terc-butanol, isopropanol, acetonitrilo, propionitrilo, THF, metil-THF, NMP, dioxano, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, benceno, clorobenceno, hexano, ciclohexano, acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos.

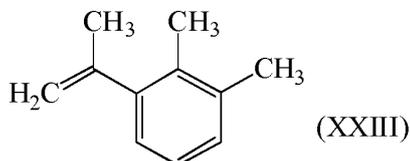
30

4. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto de fórmula (XXII) se prepara en una etapa (O) o en dos etapas, las dos etapas son la etapa (O1) y la etapa (O2);

la etapa (O) comprende una reacción (O-reac);

la reacción (O-reac) es una reacción de un compuesto de fórmula (XXIII) con un reactivo (O-react);

35



el reactivo (O-react) se selecciona del grupo que consiste en ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido monoperftálico, dimetildioxirano, terc-butilhidroperóxido, peróxido de dibenzoilo, cumenohidroperóxido, oxígeno, aire, hipoclorito sódico, KHSO<sub>5</sub>, Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disuelto en ácido acético, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disuelto en ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos;

40

la etapa (O1) comprende una reacción (O1-reac);

la reacción (O1-reac) es una reacción del compuesto de fórmula (XXIII) con agua y con un compuesto (O1-comp);

el compuesto (O1-comp) se selecciona del grupo que consiste en bromo, N-bromosuccinimida, cloro, N-clorosuccinimida, yodo, N-iodosuccinimida, IBr, BrCl y mezclas de los mismos;

45

la etapa (O2) comprende una reacción (O2-reac);

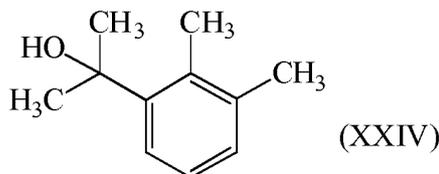
la reacción (O2-reac) es una reacción del producto de reacción de la reacción (O1-reac) con una base (O2-base);

la base (O2-base) se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico y mezclas de los mismos.

50

5. Método de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el reactivo (O-react) se selecciona del grupo que consiste en ácido peracético, terc-butilhidroperóxido, oxígeno, aire, hipoclorito sódico, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disuelto en ácido acético, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> disuelto en ácido trifluoroacético y mezclas de los mismos.

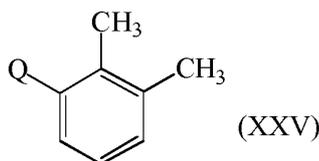
- 5 6. Método de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en el que el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara en una etapa (P);  
la etapa (P) comprende una reacción (P-react);  
en la reacción (P-react) el compuesto de fórmula (XXIV) se expone a una temperatura (P-temp);



10

la temperatura (P-temp) es de 0 a 300 °C.

- 15 7. Método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de fórmula (XXIV) se prepara en tres etapas, siendo las tres etapas una etapa (Q1), una etapa (Q2) y una etapa (Q3);  
la etapa (Q1) comprende una reacción (Q1-react) mediante una reacción del compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-react);



20

Q es Br, Cl o I;

el reactivo (Q1-react) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, butillitio, sec-butillitio y mezclas de los mismos;

- 25 la etapa (Q2) comprende una reacción (Q2-react);

la reacción (Q2-react) es una reacción del producto de reacción de la reacción (Q1-react) con acetona;

la etapa (Q3) comprende una reacción (Q3-react);

la reacción (Q3-react) es una reacción del producto de reacción de la reacción (Q2-react) con un reactivo (Q3-react).

el reactivo (Q3-react) se selecciona del grupo que consiste en agua, metanol, etanol, ácido oxálico, ácido cítrico, NH<sub>4</sub>Cl, HCl, HBr, HNO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico y mezclas de los mismos.

30

8. Uso del compuesto de fórmula (XXI) como una fragancia, con el compuesto de fórmula (XXI) como se define en la reivindicación 1.

- 35 9. Uso del compuesto de fórmula (XXI) para la preparación de medetomidina, con el compuesto de fórmula (XXI) como se define en la reivindicación 1.