

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 563 816**

51 Int. Cl.:

**C07D 233/58** (2006.01)

**C07D 303/04** (2006.01)

**C07C 15/44** (2006.01)

**C07C 33/20** (2006.01)

**C07C 47/228** (2006.01)

**C07C 45/58** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12784296 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2847173**

54 Título: **Método de preparación de medetomidina**

30 Prioridad:

**08.05.2012 EP 12167134**

**08.05.2012 US 201261644284 P**

**22.10.2012 WO PCT/EP2012/070870**

**14.11.2012 EP 12192612**

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

**16.03.2016**

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 2 563 816 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).

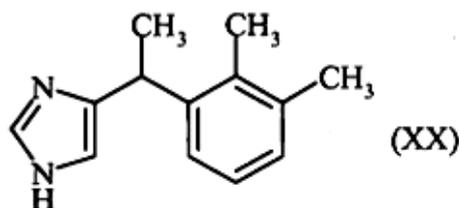
## DESCRIPCIÓN

Método de preparación de medetomidina

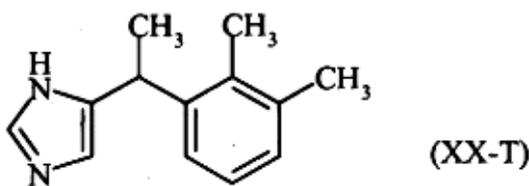
- 5 La invención desvela un método para la preparación de medetomidina a partir de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno y acetona.

La medetomidina es el compuesto de fórmula (XX) y es un agonista adrenérgico alfa-2, que actualmente se está utilizando como sedante y analgésico de uso veterinario y evaluando como anestésico.

10



- 15 La medetomidina es un 4-alkilimidazol. Los 4-alkilimidazoles sin sustituyentes adicionales en el resto de nitrógeno son generalmente mezclas de dos tautómeros. Por ejemplo, en el caso de la medetomidina, se representan dos formas tautoméricas por el compuesto de fórmula (XX) y el compuesto de fórmula (XX-T),



- 20 que por lo general se interconvertirán en caso de que la medetomidina se disuelva o esté en un estado no cristalino. Si una de las formas tautoméricas prevalece o si se presentan en cantidades iguales depende de varios factores, tales como el pH, el disolvente o la temperatura.

En el texto, la fórmula (XX) se utiliza para la medetomidina, y se concibe para incluir ambas formas tautoméricas así como su mezcla.

25

El documento US 2010/0048915 A desvela un método para la preparación de medetomidina mediante la reacción de imidazoles halogenados con 2,3-dimetilbenzaldehído utilizando reactivos de Grignard.

- 30 Cordi *et al.*, *Synth. Commun.* 1996, 26, 1585-1593, desvela la preparación de medetomidina mediante la reacción de 4-imidazolcarboxaldehído con bromuro de 2,3-dimetilfenilmagnesio.

- 35 El documento WO 2009/089132 A1 desvela compuestos de aril-2-feniletíl-1H-imidazol sustituidos como moduladores selectivos de los subtipos de los receptores adrenérgicos alfa 2B y/o alfa 2C. Los compuestos pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas y utilizarse en métodos para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por el receptor alfa 2. El documento WO 2009/089132 A1 no desvela la preparación de medetomidina.

- 40 El documento GB 2101114 A desvela derivados de imidazol sustituidos y su preparación y utilización. El documento GB 2101114 A desvela la preparación de medetomidina. El proceso desvelado difiere del proceso desvelado en la presente invención en que utiliza un compuesto de imidazol ya preformado que reacciona con el reactivo de Grignard del compuesto (XXV) (véase el ejemplo 8 del documento GB 2101114 A).

El documento EP 0058047 A1 desvela derivados de imidazol sustituidos y su preparación y utilización. El documento EP 0058047 A1 no desvela la preparación de medetomidina.

- 45 El documento GB 2453982 A desvela un proceso para preparar medetomidina que comprende reaccionar 2,3-dimetil-metilbencilalcohol con N-trimetilsililimidazol y, de este modo, difiere del proceso desvelado en la presente invención.

- 50 El documento WO 00/42851 A desvela el uso de medetomidina para inhibir la bioincrustación marina en superficies.

Los métodos conocidos de preparación de medetomidina utilizan a menudo grupos protectores, por ejemplo residuos de trifenilmetilo (trilito), lo cual conlleva un elevado consumo de material y la necesidad de etapas de protección/desprotección. Por consiguiente, estas síntesis son largas y costosas. Además, se utilizan materiales de partida bastante costosos y no fácilmente disponibles.

5 Existe la necesidad de una ruta sintética, que no requiera grupos protectores, comience con sustratos menos costosos, evite grandes cantidades de residuos y presente rendimientos satisfactorios.

En el siguiente texto,

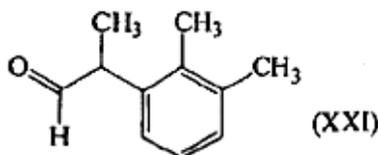
- 10 halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl, Br o I;  
 "alquilo" significa alquilo lineal o ramificado; si no se especifica lo contrario. Ejemplos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo;  
 "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" incluye residuos cicloalifáticos, bicicloalifáticos y tricicloalifáticos;  
 "alcano" significa un alcano lineal o ramificado;  
 15 "alcanol" significa un hidroxialcano, con alcano que tiene implícito el significado que se ha definido previamente también con sus realizaciones preferentes;

Ac	acetilo;
tBu	butilo terciario;
20 DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno;
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano;
DIPEA	N-etil-N,N-diisopropilamina;
DMA	N,N-dimetilacetamida;
DMF	N,N-dimetilformamida;
25 EDTA-Na <sub>2</sub>	ácido etilendiaminotetraacético disódico;
hexanos	mezcla de hexanos isoméricos;
NMP	N-metil-2-pirrolidona;
OTf	trifluorometanosulfonato, también conocido como triflato;
30 MPS	KHSO <sub>5</sub> , también conocido como peroximonosulfato de potasio o monopersulfato de potasio, y se comercializa como una sal triple con la fórmula 2 KHSO <sub>5</sub> KHSO <sub>4</sub> K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> con los nombres comerciales Caroat® y Oxone®, por lo tanto, KHSO <sub>5</sub> se utiliza a menudo en forma de esta sal triple;
salen	ligando obtenido a partir de una condensación de salicilaldehído o de un derivado de salicilaldehído sustituido con etilendiamina o con una etilendiamina sustituida;
35 ácido sulfámico	HO-SO <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ;
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo;
THF	tetrahidrofurano;
xileno	1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dimetilbenceno o sus mezclas;

40 si no se especifica lo contrario.

El objeto de la invención es un método para la preparación de medetomidina, el método comprende una etapa (N) y un etapa (M1);  
 la etapa (M1) comprende una reacción (M1-reac);

45 la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de fórmula (XXI), el hidrato del compuesto de fórmula (XXI) y un hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI),



50 siendo dicho hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI) el producto de una reacción de adición entre el aldehído como se representa en la fórmula (XXI) y un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en terc-butanol e isopropanol,  
 y un reactivo (M-reac) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disolv);

55 el reactivo (M-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de trifluorometanosulfonilmetilo, isocianuro de metanosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo, isocianuro de 4-acetamidobencenosulfonilmetilo y sus mezclas;

el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina, formamida, urea, urotropina, carbamato de etilo,

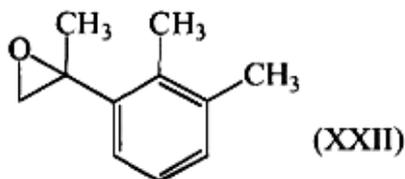
acetamida y sus mezclas;

el disolvente (M-disolv) se selecciona entre el 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 sus mezclas;

5 y en el que el compuesto de fórmula (XXI) se prepara en la 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 entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, 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-alkilo C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alkilo 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>, Yb(Cl)<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>, una sustancia sólida inorgánica ácida, una resina de intercambio iónico ácida, carbono tratado con ácido inorgánico y sus mezclas.

15

Preferentemente, el reactivo (M-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de benzenosulfonilmetilo y sus mezclas;

20 más preferentemente, el reactivo (M-reac) es isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo.

Preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, benzenosulfonamida, 4-acetamidobenzenosulfonamida, tritilamina, formamida y sus mezclas;

25

más preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, p-toluenosulfonamida, benzenosulfonamida, formamida, 4-acetamidobenzenosulfonamida, tritilamina y sus mezclas; incluso más preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, p-toluenosulfonamida, formamida, y sus mezclas;

en especial, el reactivo (M-A) es amoniaco o formamida.

30

Preferentemente, el disolvente (M-disolv) se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, agua, formamida, 1,2-dimetoxietano, NMP, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, carbamato de etilo, N,N-dimetilacetamida, acetamida y sus mezclas;

más preferentemente, el disolvente (M-disolv) se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, carbamato de etilo, formamida, acetamida y sus mezclas.

35

Preferentemente, la reacción (M1-reac) se realiza en presencia de un compuesto (M-comp), el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, DBU, DABCO, trietilamina, tributilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, tBuOK, tBuONa, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, KF y sus mezclas;

40

preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF y sus mezclas;

más preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF y sus mezclas;

45

incluso más preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOK, tBuONa, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y sus mezclas;

en especial, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, tBuOK, tBuONa, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y sus mezclas;

más especialmente, el compuesto (M-comp) es NaCN o amoniaco.

50

El reactivo (M-A) puede utilizarse como tal o en forma de una solución en un disolvente (M-A). El disolvente (M-A) es idéntico o diferente al disolvente (M-disolv), preferentemente idéntico, y comprende el mismo grupo de disolventes como disolvente (M-disolv), también con respecto a todas las realizaciones preferentes del disolvente (M-disolv).

55

Cuando el reactivo (M-A) es amoniaco, entonces el agente reactivo (M-A) se utiliza preferentemente en forma de una solución, preferentemente en forma de una solución en metanol.

En caso del carbamato de etilo, formamida y acetamida, el reactivo (M-A) puede ser idéntico al disolvente (M-disolv) y puede utilizarse como disolvente (M-disolv).

## ES 2 563 816 T3

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-reac) es de -10 a 250 °C, más preferentemente 0 a 200 °C, incluso más preferentemente 10 a 180 °C.

5 La reacción (M1-reac) puede realizarse en un sistema, cerrado o abierto a la atmósfera; preferentemente la reacción (M1-reac) se realiza en un sistema cerrado.

10 En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición del disolvente (M-disolv), de la cantidad de amoníaco utilizada, y de la temperatura de reacción de la reacción (M1-reac); preferentemente, la reacción (M1-reac) se realiza a una presión a partir de una presión atmosférica a 20 bar, más preferentemente a partir de una presión atmosférica a 10 bar, incluso más preferentemente a partir de una presión atmosférica a 5 bar.

15 Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (M1-reac) es de 30 min a 72 h, más preferentemente 1 h a 48 h, incluso más preferentemente 2 h a 24 h.

20 La reacción (M1-reac) puede llevarse a cabo a una temperatura constante, o la temperatura puede modificarse durante el progreso de la reacción. Por ejemplo, la reacción puede realizarse durante un tiempo determinado en una primera temperatura, y después durante un tiempo obtenido en una segunda temperatura diferente a la primera temperatura; alternativamente, la temperatura puede modificarse de forma continua durante la reacción.

25 Preferentemente, se utilizan 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 3 equivalentes molares del reactivo (M-reac), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

30 Cuando se utilizan uno o más reactivos (M-A) diferentes de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, la cantidad total de sustancias diferentes de amoníaco, formamida y carbamato de etilo utilizada como reactivo (M-A) es preferentemente de 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 3 equivalentes molares, los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

35 Cuando se utilizan amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas como reactivo (M-A), preferentemente de 1,0 a 100 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 50 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 30 equivalentes molares de amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas, los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

40 Cuando se utilizan una o más sustancias seleccionadas entre el grupo amoníaco, formamida y carbamato de etilo, y una o más sustancias diferentes de amoníaco, formamida y carbamato de etilo como reactivo (M-A), las cantidades obtenidas de amoníaco, formamida, y carbamato de etilo, y las cantidades obtenidas de una o más sustancias diferentes de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, se suman a la cantidad total del reactivo (M-A); la cantidad total del reactivo (M-A) es preferentemente de 1,0 a 100 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 50 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 30 equivalentes molares, los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

45 Preferentemente se utilizan 1 a 15 equivalentes molares, más preferentemente 1 a 10 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

50 Preferentemente, la cantidad del disolvente (M-disolv) es de 0,5 a 20 veces, más preferentemente 1 a 10 veces, incluso más preferentemente 2 a 5 veces del peso del compuesto de fórmula (XXI).

Preferentemente, la reacción (M1-reac) se realiza en atmósfera inerte.

55 Cuando se utiliza tritilamina como reactivo (M-A), el producto de reacción (M1-reac) puede ser N-tritil medetomidina y el residuo de tritilo tendría que eliminarse.

60 Preferentemente, en este caso, el método para la preparación de medetomidina comprende una etapa adicional (M2); la etapa (M2) se realiza después de la etapa (M1); la etapa (M2) comprende una reacción (M2-reac); la reacción (M2-reac) es el tratamiento del producto de reacción (M1-reac) con un ácido (M-detrilo del ácido). El ácido (M-detrilo del ácido) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico, HCl o sus mezclas. El ácido (M-detrilo del ácido) puede utilizarse como una solución acuosa.

65 Se puede utilizar cualquier secuencia de la reacción del reactivo (M-reac) y del reactivo (M-A) con el compuesto de fórmula (XXI) en la reacción (M1-reac):

- el compuesto de fórmula (XXI) reacciona en primer lugar con el reactivo (M-reac) y después se añade el reactivo (M-A);  
o  
5 el compuesto de fórmula (XXI) reacciona en primer lugar con el reactivo (M-A) y después se añade el reactivo (M-reac);  
o  
10 el compuesto de fórmula (XXI) reacciona de forma simultánea con el reactivo (M-reac) y con el reactivo (M-A), la presente realización es preferentemente adecuada para el caso en el que el reactivo (M-A) y el disolvente (M-disolv) sean idénticos y sean formamida, carbamato de etilo o acetamida; preferentemente formamida.
- Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXI) reacciona en primer lugar con el reactivo (M-reac) y después se añade el reactivo (M-A);  
o  
15 el compuesto de fórmula (XXI) reacciona de forma simultánea con el reactivo (M-reac) y con el reactivo (M-A).
- Por lo tanto, la etapa (M1) puede realizarse de tres alternativas, las tres alternativas son la alternativa (M1-A1), la alternativa (M1-A2) y la alternativa (M1-A3).
- La alternativa (M1-A1) comprende dos etapas, una etapa (M1-A1-1) y una etapa (M1-A1-2);  
20 la etapa (M1-A1-1) comprende una reacción (M1-A1-1);  
la reacción (M1-A1-1) es una reacción del compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-reac) en presencia del compuesto (M-comp) y en un disolvente (M-disolv);  
la etapa (M1-A1-2) comprende una reacción (M1-A1-2);  
la reacción (M1-A1-2) es una reacción del producto de reacción de la reacción (M1-A1-1) con el reactivo (M-A) en  
25 presencia del compuesto (M-comp) y en un disolvente (M-disolv).
- Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A1-1) es de -10 a 250 °C, más preferentemente 0 a 200 °C, incluso más preferentemente 10 a 180 °C.
- 30 Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A1-2) es de 20 a 250 °C, más preferentemente 50 a 200 °C, incluso más preferentemente 80 a 180 °C.
- Preferentemente se utilizan 0,01 a 1 equivalentes molares, más preferentemente 0,1 a 0,5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 0,2 a 0,3 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A1-1), los  
35 equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).
- Preferentemente se utilizan 1 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1 a 3 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A1-2), los  
40 equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).
- La alternativa (M1-A2) comprende dos etapas, una etapa (M1-A2-1) y una etapa (M1-A2-2);  
la etapa (M1-A2-1) comprende una reacción (M1-A2-1);  
la reacción (M1-A2-1) es una reacción del compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-A) en un disolvente (M-  
45 disolv);  
la etapa (M1-A2-2) comprende una reacción (M1-A2-2);  
la reacción (M1-A2-2) es una reacción del producto de reacción de la reacción (M1-A2-1) con el reactivo (M-reac) en  
presencia del compuesto (M-comp) y en un disolvente (M-disolv).
- Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A2-1) es de 0 a 250 °C, más preferentemente 10 a  
50 200 °C, incluso más preferentemente 20 a 180 °C.
- Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A2-2) es de -10 a 250 °C, más preferentemente 0 a 200 °C, incluso más preferentemente 20 a 180 °C.
- 55 En caso de que el reactivo (M-A) no sea amoniaco y tritilamina, la reacción (M1-A2-1) puede realizarse en presencia de un ácido (M1-A2-1); el ácido (M1-A2-1) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico;  
preferentemente se utilizan 0,01 a 1 equivalentes molares, más preferentemente 0,05 a 0,5 equivalentes molares,  
60 incluso más preferentemente 0,1 a 0,3 equivalentes molares de ácido (M1-A2-1) en la reacción (M1-A2-1), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).
- Preferentemente se utilizan 1 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1 a 3 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A2-2), los  
65 equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

La alternativa (M1-A3) comprende una etapa (M1-A3-1)  
 la etapa (M1-A3-1) comprende una reacción (M1-A3-1);  
 la reacción (M1-A3-1) es una reacción del compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-reac) y con el reactivo (M-A) en un disolvente (M-disolv).

5 Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A3-1) es de 0 a 250 °C, más preferentemente 20 a 200 °C, incluso más preferentemente 50 a 180 °C.

10 La reacción (M1-A3-1) puede realizarse en presencia del compuesto (M-comp); preferentemente se utilizan 1 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1 a 3 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A3-1), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXI).

15 En el caso de estas tres alternativas, el reactivo (M-reac), el reactivo (M-A), el compuesto (M-comp) y el disolvente (M-disolv) son como se definen en el presente documento, también con todas sus realizaciones preferentes.

20 Cuando se completa la reacción (M1-reac), la medetomidina puede aislarse mediante métodos convencionales, tales como evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

Preferentemente, los componentes volátiles de la mezcla de reacción se eliminan por evaporación a presión reducida.

25 Preferentemente, la mezcla de reacción resultante de la reacción (M1-reac) o la mezcla de reacción resultante de la reacción (M2-reac) puede extraerse con un disolvente (M-extracto), el disolvente (M-extracto) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en agua, tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, éster de alquilo C<sub>1-8</sub> del ácido acético y sus combinaciones;  
 30 el éster de alquilo C<sub>1-8</sub> del ácido acético es preferentemente un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> del ácido acético, más preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo;  
 preferentemente el disolvente (M-extracto) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y sus mezclas.

35 La extracción puede seguirse de filtración y concentración del extracto.

Preferentemente, tras una extracción con un disolvente (M-extracto), el extracto resultante de la extracción con disolvente (M-extracto) puede extraerse con una solución acuosa de un ácido (M-ácido). El ácido (M-ácido) se selecciona preferentemente entre el 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 sus mezclas.

40 El extracto resultante de la extracción con una solución acuosa del ácido (M-ácido) puede lavarse con un disolvente (M-lavado).

45 Preferentemente, el disolvente (M-lavado) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, éster de alquilo C<sub>1-8</sub> del ácido acético y sus mezclas; el éster de alquilo C<sub>1-8</sub> del ácido acético es preferentemente un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> del ácido acético, más preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo.

50 El producto puede aislarse por concentración del extracto, que se lavó con el disolvente (M-lavado).

55 En otra realización preferente, la mezcla de la reacción resultante de la reacción (M1-reac) o la mezcla de la reacción resultante de la reacción (M2-reac), sin la extracción mencionada previamente con el disolvente (M-extracto), puede acidificarse mezclándose con una solución acuosa del ácido (M-ácido). La mezcla así obtenida puede lavarse con el disolvente (M-lavado), y el producto puede aislarse por concentración.

60 Si la medetomidina desprotonada se aísla, una suspensión o solución de la sal de medetomidina, preferentemente una suspensión o solución acuosa de la sal de medetomidina, puede basificarse añadiendo una base (M-basificar) o una solución acuosa de base (M-basificar);  
 preferentemente, la base (M-basificar) se selecciona entre el grupo que consiste en NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH y sus mezclas.

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

65 Tras haber añadido la base (M-basificar), puede extraerse una fase acuosa con el disolvente (M-extracto), seguido por el aislamiento del producto al concentrar el extracto.

Preferentemente, cualquier lavado de cualquier fase orgánica tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) puede realizarse con agua, con base (M-basificar), con una solución acuosa de base (M-basificar) o con salmuera.

5 Preferentemente, cualquier extracción de cualquier fase acuosa tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) se realiza con el disolvente (M-extracto).

10 Preferentemente, la mezcla de reacción tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) se concentra en primer lugar a presión reducida, después se diluye con agua y se acidifica con ácido (M-ácido) como se ha descrito previamente, se lava con disolvente (M-lavado), preferentemente el disolvente (M-lavado) es tolueno, se basifica con la base (M-basificar), preferentemente la base (M-basificar) es una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , y después se extrae con el disolvente (M-extracto), preferentemente el disolvente (M-extracto) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de isopropilo y acetato de etilo; seguido por el aislamiento del producto al concentrar el extracto.

15 En otra realización preferente, la medetomidina se purifica tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) por cromatografía.

Cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente en  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

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

La medetomidina puede purificarse, preferentemente por cristalización o destilación a presión reducida, más preferentemente por cristalización de una mezcla de ciclohexano y tolueno, incluso más preferentemente a partir de ciclohexano:tolueno 99:1 v/v.

25 La medetomidina también puede convertirse en una sal al mezclarse con un ácido (M-sal de ácido), el ácido (M-sal de ácido) se utiliza preferentemente como una solución acuosa, el ácido (M-sal de ácido) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido oxálico,  $\text{HCl}$  y  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;

30 una continuación puede aislarse por filtración y purificarse por recristalización en un disolvente (M-crist), el disolvente (M-crist) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en agua, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, hexano, ciclohexano, heptano, tolueno, acetato de etilo y sus mezclas; la recristalización puede repetirse utilizando un disolvente diferente (M-crist).

35 Preferentemente, la sustancia sólida inorgánica ácida es aluminosilicato.

Preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona entre el grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno y en polietilenos ramificados o lineales perfluorados, estos polímeros se funcionalizan con grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ ;

40 más preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona entre el grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno que contienen más de 5 % de divinilbenceno, siendo preferentemente macrorreticulares, y polietilenos perfluorados, estos polímeros se funcionalizan con grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ .

Preferentemente, el ácido inorgánico, con el que se trató el carbono, se selecciona entre el grupo que consiste en  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{HNO}_3$ .

45 Preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , aluminosilicatos, resinas de intercambio iónico ácidas, carbono tratado con  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HNO}_3$ , y sus mezclas;

50 más preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , aluminosilicatos, resinas de intercambio iónico ácidas, y sus mezclas.

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

55 el disolvente (N-disolv) se selecciona entre el 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 sus mezclas;

60 preferentemente 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 sus mezclas;

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

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

65 El catalizador (N-cat) puede utilizarse en forma pura o como hidrato.

El catalizador (N-cat) puede utilizarse como una solución en un disolvente (N-disolv).

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

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

10 La reacción (N-reac) puede realizarse en un sistema, 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).

15 Preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza a una presión de 0,01 bar a 20 bar, más preferentemente 0,1 a 10 bar, incluso más preferentemente a partir de una presión atmosférica a 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 1 h a 48 h, incluso más preferentemente 2 h a 24 h.

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

25 Tras la reacción (N-reac), el compuesto de fórmula (XXI) puede aislarse por métodos convencionales, tales como la evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

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

35 También este hidrato y este hemiacetal pueden utilizarse directamente en la etapa (M1).

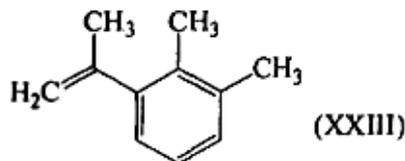
Cuando se obtiene el compuesto de fórmula (XXI) de la reacción (N-reac) en forma de su hidrato o de un hemiacetal, el hidrato o el hemiacetal pueden convertirse en el aldehído por reacciones convencionales conocidas por el experto en la materia.

40 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 del compuesto de fórmula (XXIII) con un reactivo (O-reac);

45



50 el reactivo (O-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido monoperftálico, dimetildioxirano, hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de dibenzoilo, hidroperóxido de cumeno, oxígeno, aire, hipoclorito de sodio, 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 sus mezclas;

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);

55 el compuesto (O1-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en bromo, N-bromosuccinimida, cloro, N-clorosuccinimida, yodo, N-yodosuccinimida, IBr, BrCl, y sus mezclas;

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 entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y sus mezclas.

Preferentemente, el reactivo (O-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido peracético, hidroperóxido de terc-butilo, oxígeno, aire, hipoclorito de sodio, 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 sus mezclas;  
 más preferentemente, el reactivo (O-reac) es H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso.

- 5 Preferentemente, la reacción (O-reac) se realiza en un disolvente (O-disolv);  
 el disolvente (O-disolv) se selecciona entre el grupo que consiste en agua, soluciones acuosas de NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, benceno, tolueno, NMP, dioxano, acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, terc-butanol, acetonitrilo, cloroformo, diclorometano y sus mezclas;  
 10 preferentemente agua, soluciones acuosas de NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tolueno, dioxano, acetona, acetato de etilo, metiletilcetona, terc-butanol, acetonitrilo, diclorometano y sus mezclas.

- La reacción (O-reac) puede realizarse en presencia de un catalizador (O-cat);  
 el catalizador (O-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido trifluoroacético, trifluoroacetona, complejo  
 15 Mn(salen), aldehídos, N-metilmorfolina N-óxido, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo y sus mezclas;  
 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 entre el grupo que consiste en tampón  
 20 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EDTA-Na<sub>2</sub>, tampón fosfato y otros tampones conocidos por el experto; más preferentemente, el tampón (O-tamp) es un tampón K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EDTA-Na<sub>2</sub>.

- Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (O-reac) es de -20 a 100 °C, más preferentemente -10 a  
 25 80 °C, incluso más preferentemente 0 a 50 °C.

- 25 La reacción (O-reac) puede realizarse en un sistema, 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  
 30 reacción de la reacción (O-reac).

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

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

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

Preferentemente, la reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) se llevan a cabo en un disolvente (O-disolv), con un  
 disolvente (O-disolv) como se ha definido previamente, también con todas sus realizaciones preferentes.

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

- La reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) pueden realizarse independientemente unas de otras en los sistemas,  
 50 cerrados o abiertos 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 (O1-reac) y la reacción (O-reac), respectivamente. Preferentemente, la reacción (O1-reac) y  
 la reacción (O2-reac) son independientes unas de otras a presiones de 0,01 bar a 20 bar, más preferentemente 0,1  
 55 a 10 bar, incluso más preferentemente a partir de una presión atmosférica a 5 bar.

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) son independientes  
 60 unos de otros de 30 min a 72 h, más preferentemente 1 h a 48 h, incluso más preferentemente 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 por métodos convencionales, tales como la evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado,  
 secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

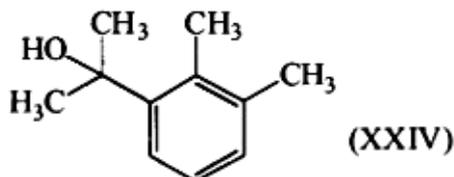
65

La reacción (O1-reac) y la reacción (O2-reac) pueden realizarse de forma consecutiva sin aislar el producto de reacción de la reacción (O1-reac), pueden realizarse en un solo recipiente.

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

Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara en una etapa (P);  
la etapa (P) comprende una reacción (P-reac);

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



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

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

La reacción (P-reac) puede realizarse en un disolvente (P-disolv);

20 el disolvente (P-disolv) se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, tolueno, xileno, hexano, heptano, 1,2-dicloroetano, NMP, diclorometano, cloroformo y sus mezclas;  
preferentemente benceno, tolueno, xileno, diclorometano y sus mezclas.

Preferentemente, la reacción (P-reac) se realiza en presencia de un catalizador (P-cat);

25 el catalizador (P-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, 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-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, resinas de intercambio iónico ácidas, sólido inorgánico insoluble ácido, carbono tratado con un ácido inorgánico, y sus mezclas;

30 preferentemente ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KHSO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, resinas de intercambio iónico ácidas, sólido inorgánico insoluble ácido, carbono tratado con un ácido inorgánico, y sus mezclas.

35 Preferentemente, el sólido insoluble inorgánico ácido es aluminosilicato ácido o gel de sílice.

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

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

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

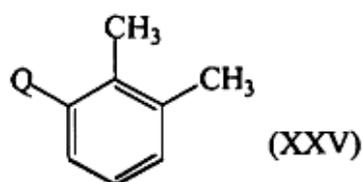
Cuando la reacción (P-reac) se realiza en presencia de un catalizador (P-cat), la temperatura (P-temp) es preferentemente de 0 a 200 °C, más preferentemente 10 a 150 °C, incluso más preferentemente 10 a 100 °C.

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

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

55 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) por una reacción del compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-R);



- Q es Br, Cl, o I;  
 el reactivo (Q1-R) se selecciona entre el grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, butil-litio, sec-butil-litio y sus mezclas;
- 5 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;  
 en la etapa (Q3) se 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-R);
- 10 el reactivo (Q3-R) se selecciona entre el 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 sus mezclas.
- Preferentemente, Q es Br.
- 15 Preferentemente, el reactivo (Q1-R) se selecciona entre el grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio y sus mezclas.
- La reacción (Q1-reac) puede catalizarse con un catalizador (Q1-cat).
- 20 El catalizador (Q1-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en yodo, 1,2-dibromoetano, TiCl<sub>4</sub>, AlCl<sub>3</sub>, PbCl<sub>2</sub>, BiCl<sub>3</sub>, LiCl y sus mezclas.
- Preferentemente, el reactivo (Q3-R) es agua o NH<sub>4</sub>Cl acuoso.
- 25 Preferentemente, la reacción (Q1-reac) se lleva a cabo en un disolvente (Q1-disolv).
- Preferentemente, la reacción (Q2-reac) se lleva a cabo en un disolvente (Q2-disolv).
- 30 Preferentemente, la reacción (Q3-reac) se lleva a cabo en un disolvente (Q3-disolv).
- Preferentemente, el disolvente (Q1-disolv), el disolvente (Q2-disolv) y el disolvente (Q3-disolv) son idénticos o diferentes e independientes unos de otros seleccionados entre THF, metil-THF, NMP, éter dietílico, éter metil terbutílico, metoxyciclopentano, éter diisopropílico, 1,2-dimetoxietano, trialkilamina C<sub>1-4</sub> y sus mezclas;
- 35 más preferentemente THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, éter metil terbutílico, metoxyciclopentano, trialkilamina C<sub>1-4</sub> y sus mezclas;  
 incluso más preferentemente el grupo que consiste en THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, trietilamina, y sus mezclas.
- 40 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), reacción (Q2-reac) y reacción (Q3-reac) son idénticas o diferentes e independientes unas de otras preferentemente de -100 a 150 °C, más preferentemente -60 a 100 °C, e incluso más preferentemente -20 a 80 °C.
- 45 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 realizarse durante un determinado tiempo en una primera temperatura, y después durante un tiempo posterior en una segunda temperatura diferente de la primera temperatura. Alternativamente, la temperatura puede modificarse de forma continua durante la reacción.
- 50 Los tiempos de reacción de la reacción (Q1-reac), reacción (Q2-reac) y reacción (Q3-reac) son idénticos o diferentes e independientes unos de otros preferentemente de 30 min a 48 h, más preferentemente 1 a 24 h, incluso más preferentemente 2 a 12 h.
- 55 Las cantidades de disolvente (Q1-disolv), disolvente (Q2-disolv) y disolvente (Q3-disolv) son idénticas o diferentes e independientes unas de otras preferentemente de 2 a 40 veces, más preferentemente 3 a 10 veces, incluso más preferentemente 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.
- 60 Preferentemente, se utilizan 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 5 equivalentes molares,

incluso más preferentemente 1,1 a 3 equivalentes molares del reactivo (Q1-R), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXV).

5 Preferentemente, se utilizan 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 5 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 3 equivalentes molares de acetona, los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXV).

10 Preferentemente, se utilizan 1,0 a 100 equivalentes molares, más preferentemente 1,1 a 50 equivalentes molares, incluso más preferentemente 1,1 a 30 equivalentes molares de reactivo (Q3-R), los equivalentes molares se basan en el mol del compuesto de fórmula (XXV) o en el mol del producto de reacción de la reacción (Q2-reac).

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

15 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 utilizando un gas inerte seleccionado entre el grupo que consiste en argón, otro gas noble, alcano de ebullición baja, nitrógeno y sus mezclas.

20 El alcano de ebullición baja es preferentemente un alcano C<sub>1-3</sub>, es decir, metano, etano o propano.

Tras 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 por métodos convencionales, tales como la evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquier combinación de los mismos.

25 Preferentemente, no se aislaron ni el producto de reacción de la reacción (Q1-reac) ni el producto de reacción de la reacción (Q2-reac).

30 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 único.

35 En otra realización preferente, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) pueden realizarse en un recipiente único añadiendo reactivo (Q1-R) a una mezcla del compuesto de fórmula (XXV) y acetona en un disolvente (Q1-disolv); la reacción (Q3-reac) se realiza a partir de ese momento, preferentemente en el mismo recipiente.

40 El compuesto de fórmula (XXIV) se aísla preferentemente por métodos convencionales, tales como evaporación de componentes volátiles, hidrólisis y acidificación opcional del residuo de punto de ebullición elevado, extracción, y destilación.

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

45 Cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente con sulfato de magnesio.

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

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

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

55 Los enantiómeros pueden separarse por procedimientos convencionales conocidos en química orgánica, tales como cristalizaciones repetidas de la sal de ácido tartárico (+) en medios alcohólicos, como se describe para la medetomidina en Cordi *et al.*, *Synth. Commun.* 1996, 26, 1585-1593.

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

60 El progreso de cualquiera de las reacciones de la reacción (M1-reac), la reacción (M2-reac), la reacción (N-reac), la reacción (O-reac), la reacción (O1-reac), la reacción (O2-reac), la reacción (P-reac), la reacción (Q1-reac), la reacción (Q2-reac) y la reacción (Q3-reac) puede controlarse mediante técnicas convencionales, tales como la espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia infrarroja (IR), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS), o cromatografía en capa fina (CCF), y se puede iniciar el tratamiento final de la mezcla de reacción cuando la conversión del material de partida es superior

a 95 %, o cuando no puede detectarse más material de partida. El tiempo necesario para que esto ocurra dependerá de la temperatura de reacción precisa y de las concentraciones exactas de todos los reactivos, y puede variar de lote a lote.

- 5 En general, cualquier fase orgánica puede secarse, preferentemente en  $MgSO_4$  o  $Na_2SO_4$ , si no se especifica lo contrario.

10 En comparación con la técnica anterior, el método de la presente invención ofrece varias ventajas: es importante destacar que toda la estructura de carbono de la medetomidina se construya en pocas etapas químicas, utilizando solo reactivos baratos. No se requiere grupos protectores y, por tanto, se reduce la cantidad total de material utilizado, se incrementa el tamaño del lote basado en las cantidades molares.

15 En particular, no se utiliza tritilo o grupos protectores de acetal y no es necesaria la protección de los imidazoles. De este modo, el número y la cantidad de reactivos necesarios se reduce, y no es necesaria ninguna etapa de protección o desprotección, se reducen los residuos, al contrario de cuando se utiliza por ejemplo tritilo o un grupo protector de acetal. El método presenta buenos rendimientos.

## Ejemplos

### 20 Métodos

Se registraron los espectros de RMN  $^1H$  y  $^{13}C$  en un dispositivo Varian VNMRS 500 (500 MHz para  $^1H$  y 125 MHz para  $^{13}C$ ) en  $CDCl_3$ . Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón en relación a las constantes de TMS y de acoplamiento (J) en hercios.

25 El significa espectrometría de masas de ionización por impacto de electrones (70 eV), obtenida en un espectrómetro AMD-604.

ESI significa espectrometría de masas de ionización por electronebulización.

30 THF se destiló a partir de cetil de sodio/benzofenona antes de su uso; el THF anhidro obtenido se denomina "THF seco" en el siguiente texto.

### 35 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 adición. Por separado, se colocó alambre de Mg (1,10 g, 45,3 mmol) en THF seco (5 ml) en un matraz equipado con el embudo de adición mencionado previamente, un agitador, y un condensador de reflujo. La solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (1,0 ml) se añadió mediante un embudo de adición y la reacción se inició mediante la adición de 1,2-dibromoetano (3 gotas), y a continuación se añadió el resto de la solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno. Se añadió el contenido del embudo de adición a una velocidad tal para mantener un reflujo ligero. Tras finalizar la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h y a continuación se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de acetona seca (4,2 ml, 58 mmol) en THF seco (15 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a una temperatura entre 0 y 20 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en solución acuosa de  $NH_4Cl$  saturado (100 ml) extraída con hexano (5 veces con 50 ml cada vez), se secó con  $Na_2SO_4$  y se evaporó a presión reducida. El producto principal se aisló por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano:acetato de etilo como eluyente (v/v 15:1 a 10:1 en gradiente), para obtener 3,50 g (47 %) del compuesto del título. RMN  $^1H$ : 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).  
 50 RMN  $^{13}C$ : 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.

### 55 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 un agitador. La mezcla se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6 M en hexano, 17,5 ml, 28,0 mmol) mediante una jeringa, manteniendo la temperatura por debajo de -70 °C. Cuando se completó la adición, la mezcla se mantuvo a -78 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. A continuación, se añadió una solución de acetona seca (1,85 ml, 25,2 mmol) en THF seco (5 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, se eliminó el baño de enfriamiento, y la mezcla se dejó hasta alcanzar la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en una solución de  $NH_4Cl$  acuoso saturado (100 ml), se extrajo con hexano (4 veces con 50 ml cada vez), se secó en  $Na_2SO_4$ , y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexano:acetato de etilo como eluyente (v/v 32:1) para obtener 3,45 g (91 %) del compuesto del título.

Los espectros de RMN medidos eran idénticos a los registrados en el ejemplo 1.

**Ejemplo 3: 1,2-Dimetil-3-(2-propenil)benzeno, compuesto de fórmula (XXIII)**

- 5 2-(2,3-Dimetilfenil)propan-2-ol, compuesto de fórmula (XXIV), preparado según el ejemplo 1 o el ejemplo 2, (1,10 g, 6,70 mmol), se disolvió en benceno (20 ml), y se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (35 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió gel de sílice (200 mg), y la agitación se continuó durante aprox 16 horas, y a continuación la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min. Tras enfriarla a temperatura ambiente, la mezcla se filtró, se lavó con solución K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso, se secó de manera  
10 convencional, y se concentró a presión reducida, para obtener 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)**

- 15 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)benzeno, compuesto de fórmula (XXIII), preparado según 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 ha descrito previamente (9,3 ml). A la mezcla resultante, se añadió en primer lugar 1,1,1-trifluoroacetona (60 µl) y después peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 6,2 ml, 60,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.  
20 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 vez). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando hexano:acetato de etilo como eluyente (v/v 32:1) para obtener 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  
25 (m, 1H).  
MS (EI): 162, 147, 133, 117 (100).

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

- 30 2-(2,3-Dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), preparado según el ejemplo 4 (0,84 g, 5,18 mmol), se disolvió en diclorometano seco (50 ml) y se añadió hidrato de Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub> en polvo (318 mg) a temperatura ambiente. Tras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con agua, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida para obtener 0,84 g (100 %) del producto del título.  
35 RMN <sup>1</sup>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).

**Ejemplo 6: Medetomidina**

- 40 2-(2,3-Dimetilfenil)propanal, compuesto de fórmula (XXI), preparado según el ejemplo 5 (2,43 g, 15,0 mmol) e isocianuro de p-toluenosulfonilmetil (2,73 g, 14,0 mmol) se mezclaron con EtOH (30 ml). A la suspensión agitada se añadió NaCN en polvo (73 mg, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, y a continuación se evaporó a presión reducida a sequedad. El residuo se colocó en una ampolla y se trató con MeOH saturado con NH<sub>3</sub> (50 ml). La ampolla se calentó a 110 °C en un baño de aceite durante tres días.

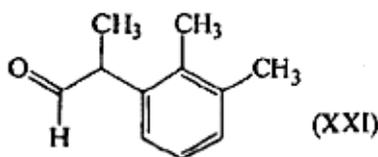
- 45 Este experimento se repitió una vez más (2-(2,3-Dimetilfenil)propanal: 3,24 g, 20,0 mmol; isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo: 3,90 g, 20,0 mmol).

- Ambas mezclas de reacción se combinaron, se evaporaron a sequedad, se disolvieron en diclorometano (150 ml) y se lavaron con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10 % (p/p) (200 ml) y a continuación con agua (200 ml), se secaron de manera  
50 convencional, se evaporaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando diclorometano:metanol como eluyente (v/v 15:1 a 10:1 en gradiente), para obtener 3,0 g (44 %) de medetomidina como aceite pegajoso. La medetomidina se cristalizó en tolueno:ciclohexano, y después se  
recristalizó en etanol acuoso.

- 55 RMN <sup>1</sup>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 (s ancho, 1H).  
RMN <sup>13</sup>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 [M+H]<sup>+</sup>.

## REIVINDICACIONES

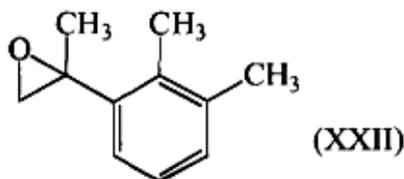
1. Un método de preparación de medetomidina, el método comprende una etapa (N) y un etapa (M1);  
 5 la etapa (M1) comprende una reacción (M1-reac);  
 la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en un compuesto de fórmula (XXI), el hidrato del compuesto de fórmula (XXI) y un hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI),



10

siendo dicho hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI) el producto de una reacción de adición entre el aldehído como se representa en la fórmula (XXI) y un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en

- 15 un reactivo (M-reac) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disolv);  
 el reactivo (M-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de trifluorometanosulfonilmetilo, isocianuro de metanosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo, isocianuro de 4-acetamidobencenosulfonilmetilo y sus mezclas;  
 el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina, formamida, urea, urotropina, carbamato de etilo, acetamida y sus mezclas;  
 el disolvente (M-disolv) se selecciona entre el 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 sus mezclas;  
 25 y en donde el compuesto de fórmula (XXI) se prepara en la 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);

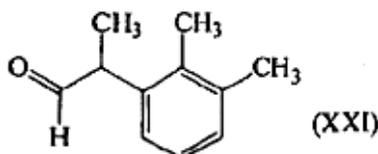


30

el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, 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>, Yb(Cl)<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>, una sustancia sólida inorgánica ácida, una resina de intercambio iónico ácida, carbono tratado con ácido inorgánico y sus mezclas.

35

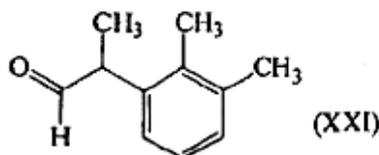
2. Método según la reivindicación 1, en el que la reacción (M1-reac) es una reacción entre  
 40 un compuesto de fórmula (XXI) o el hidrato del compuesto de fórmula (XXI),



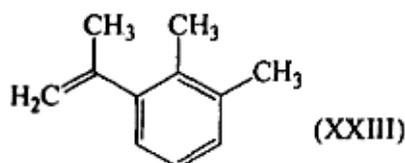
un reactivo (M-reac) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disolv).

45

3. Método según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto de fórmula (XXI),



- 5 un reactivo (M-reac) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disolv).
4. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el reactivo (M-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo y sus mezclas.
- 10 5. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina, formamida y sus mezclas.
- 15 6. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente (M-disolv) se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanol, pentanol, hexanol, agua, formamida, 1,2-dimetoxietano, NMP, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, carbamato de etilo, N,N-dimetilacetamida, acetamida y sus mezclas.
- 20 7. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la reacción (M1-reac) se realiza en presencia de un compuesto (M-comp), el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, DBU, DABCO, trietilamina, tributilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, tBuOK, tBuONa, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, KF y sus mezclas.
- 25 8. Método según la reivindicación 7, en el que el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF y sus mezclas.
- 30 9. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar en primer lugar con el reactivo (M-reac) y después se añade el reactivo (M-A);  
o  
el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar en primer lugar con el reactivo (M-A) y después se añade el reactivo (M-reac);  
o
- 35 el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar de forma simultánea con el reactivo (M-reac) y con el reactivo (M-A).
10. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, 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, carbono tratado con HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HNO<sub>3</sub> y sus mezclas.
- 40 11. Método según una o más de las reivindicaciones 1 o 10, en el que la reacción (N-reac) se realiza en un disolvente (N-disolv);  
45 el disolvente (N-disolv) se selecciona entre el 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 sus mezclas.
- 50 12. Método según una o más de las reivindicaciones 1 a 11, 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 del compuesto de fórmula (XXIII), con un reactivo (O-reac);



el reactivo (O-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido peracético, ácido trifluoroperacético, ácido perbenzoico, ácido 3-cloroperbenzoico, ácido monoperftálico, dimetildioxirano, hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de dibenzoilo, hidroperóxido de cumeno, oxígeno, aire, hipoclorito de sodio,  $\text{KHSO}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido acético,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido trifluoroacético, y sus mezclas;

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 entre el grupo que consiste en bromo, N-bromosuccinimida, cloro, N-clorosuccinimida, yodo, N-yodosuccinimida, IBr, BrCl y sus mezclas;

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);

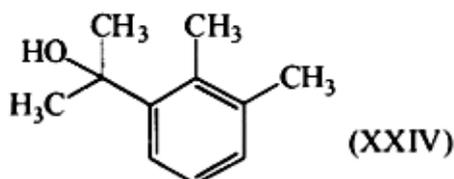
la base (O2-base) se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y sus mezclas.

13. Método según la reivindicación 12, en el que el reactivo (O-reac) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido peracético, hidroperóxido de terc-butilo, oxígeno, aire, hipoclorito de sodio,  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido acético,  $\text{H}_2\text{O}_2$  disuelto en ácido trifluoroacético, y sus mezclas.

14. Método según las reivindicaciones 12 o 13, en el que el compuesto de fórmula (XXIII) se prepara en una etapa (P);

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

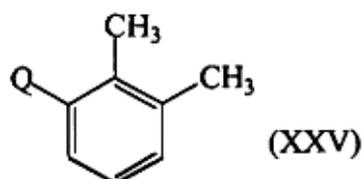
en la reacción (P-reac), el compuesto de fórmula (XXIV) se expone a una temperatura (P-temp);



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

15. Método según la reivindicación 14, en el que 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) por una reacción del compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-R);



Q es Br, Cl, o I;

el reactivo (Q1-R) se selecciona entre el grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, butil-litio, sec-butil-litio y sus mezclas;

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;

en la etapa (Q3) se 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-R);

el reactivo (Q3-R) se selecciona entre el grupo que consiste en agua, metanol, etanol, ácido oxálico, ácido cítrico,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , HCl, HBr,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico y sus mezclas.