

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 065**

51 Int. Cl.:

**C07C 45/51** (2006.01)

**C07C 45/58** (2006.01)

**C07C 47/228** (2006.01)

**C07D 303/02** (2006.01)

**C07D 303/04** (2006.01)

**C07D 233/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012 E 12784615 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 2867195**

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

30 Prioridad:

**28.06.2012 EP 12174104**

**28.06.2012 US 201261665528 P**

**19.10.2012 EP 12189239**

**22.10.2012 WO PCT/EP2012/070879**

**14.11.2012 EP 12192627**

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

**31.03.2016**

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 2 565 065 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 con cloroacetona

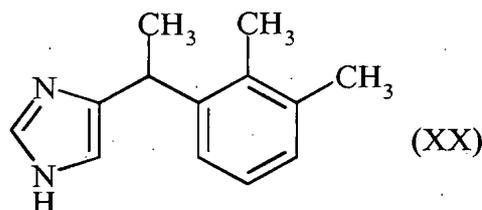
- 5 La invención desvela un método para la preparación de 2-(2,3-dimetilfenil)-1-propanal a partir de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno y cloroacetona.

Los aldehídos aromáticos se usan ampliamente como aromas y fragancias en cosméticos, perfumes, y numerosos productos domésticos. Los aldehídos aromáticos  $\alpha,\beta$ -insaturados, tales como aldehídos cinámicos sustituidos, son conocidos por tener una fragancia distintiva y por tanto se usan en la industria de perfumería.

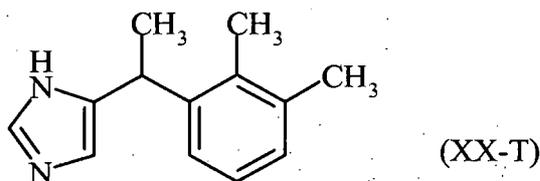
10 El documento WO 98/45237A desvela ciertos aldehídos aromáticos, un método para su producción a partir de acetales de acetofenona, su uso como perfumes y su uso como intermedios para la preparación de 3-arilpropanales. Presentan olor a almizcle.

15 La industria del perfume y de los productos domésticos tiene una necesidad constante de nuevos perfumes con nuevas fragancias interesantes y que aún no estén disponibles para incrementar la selección disponible de fragancias y adaptar las fragancias a la siempre cambiante demanda de la moda. Por otra parte, las respectivas sustancias se deben sintetizar de forma económica y con una calidad consistente. Se desean fragancias potentes y de alta pureza. La presente invención proporciona un nuevo aldehído aromático  $\alpha,\beta$ -insaturado, que tiene una fragancia aldehídica fuerte e interesante, muy picante y dulce y a un proceso mejorado para su producción.

25 La medetomidina es el compuesto de fórmula (XX) y es un agonista  $\alpha 2$ -adrenérgico, que se usa actualmente como sedante y analgésico veterinario y se ha evaluado como anestésico.



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



35 normalmente se interconvertirán si la medetomidina se disuelve o se encuentra en un estado no cristalino. Que prevalezca una de las formas tautoméricas o que estén presentes en cantidades iguales depende de varios factores, tales como el pH, el disolvente o la temperatura. En el texto, la fórmula (XX) se usa para la medetomidina, y se pretende que comprenda tanto las formas tautoméricas como sus mezclas.

40 El documento de Estados Unidos 2010/0048915A desvela un método para la preparación de medetomidina mediante la reacción de imadazoles hidrogenados con 2,3-dimetilbenzaldehído usando reactivos de Grignard. 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.

45 El documento WO 00/42851 A desvela el uso de medetomidina para la inhibición de bioincrustaciones marinas sobre superficies.

50 Los métodos conocidos para la preparación del compuesto de fórmula (XX) con frecuencia usan grupos protectores, por ejemplo, restos de trifenilmetilo (tritilo) que supone un alto consumo de material y la necesidad de etapas de protección/desprotección. En consecuencia, estas síntesis son largas y caras. Por otra parte, se usan materiales de partida bastante caros y no disponibles fácilmente.

Había necesidad de una nueva vía sintética, que no requiera grupos protectores, parta de sustratos menos caros, evite grandes cantidades de residuos y tenga rendimientos satisfactorios.

En el texto siguiente,

halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl, Br o I;

"alquilo" significa alquilo lineal, ramificado, cíclico o cicloalquilo, preferentemente significa alquilo lineal o ramificado en el sentido aceptado de forma convencional; si no se indica lo contrario. 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" está previsto que incluya restos ciclo alifáticos, biciclo alifáticos y triciclo alifáticos;

"alcano" s ignifica un alcano lineal, ramificado o cíclico, preferentemente un alcano lineal o ramificado;

"alcanol" significa un hidroxialcano, con alcano que tiene el significado que se ha definido anteriormente también con sus formas de realización preferidas;

Ac acetilo;

tBu butilo terciario;

DBU 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno;

DABCO 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano;

DMF N,N-dimetilformamida;

Hexanos mezcla de hexanos isoméricos;

NM N-metil-2-pirrolidona;

OTf trifluorometanosulfonato, también conocido como triflato;

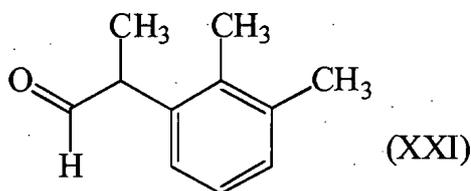
ácido sulfámico HO-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

THF tetrahidrofurano;

xileno 1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dimetilbenceno o una de sus mezclas;

si no se indica lo contrario.

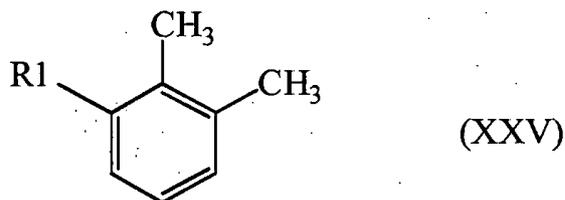
El objetivo de la invención es un método para la preparación de un compuesto de fórmula (XXI);



el método comprende dos etapas, las dos etapas que son una etapa (Q1) y una etapa (Q2);

la etapa (Q1) comprende una reacción (Q1-reac);

la reacción (Q1-reac) es una reacción de un compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-reag);



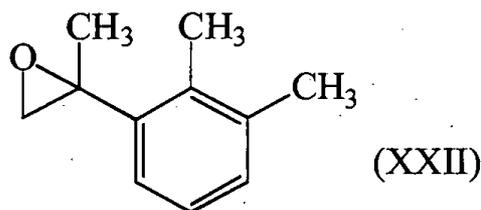
R1 es Br, Cl o I;

el reactivo (Q1-reag) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, zinc, calcio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, butil-litio y sus mezclas;

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

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

el producto de reacción de la reacción (Q2-reac) es el compuesto de fórmula (XXII);



que se convierte en compuesto de fórmula (XXI).

5 Preferentemente, R1 es Br.

Preferentemente, el reactivo (Q1-reag) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, y sus mezclas; más preferentemente, el reactivo (Q1-reag) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butil-litio y sus mezclas.

10

La reacción (Q1-reac) se puede realizar en presencia de 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 sus mezclas.

15

Preferentemente, la reacción (Q1-reac) se lleva a cabo en un disolvente (Q1-solv).

Preferentemente, la reacción (Q2-reac) se lleva a cabo en un disolvente (Q2-solv).

20 Preferentemente, el disolvente (Q1-solv) y el disolvente (Q2-solv) son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre sí del grupo que consiste en THF, tolueno, heptano, metilciclohexano, etilciclohexano, hexano, 2-metil-THF, NMP, éter dietílico, metil-terc-butil-éter, metoxiciclopentano, diisopropiléter, 2,2,5,5-tetrametil-THF, 1,2-dimetoxietano, N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etilendiamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, tri (alquil  $C_{1-4}$ ) amina y sus mezclas;

25 más preferentemente del grupo que consiste en THF, tolueno, heptano, hexano, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, metil-terc-butil-éter, metoxiciclopentano, tri (alquil  $C_{1-4}$ ) amina y sus mezclas; aún más preferentemente del grupo que consiste en THF, tolueno, heptano, hexano, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, trietilamina y sus mezclas.

30

Cuando se usa heptano como disolvente, a menudo se usa como mezcla de heptanos isómeros.

En una realización particular, el disolvente (Q1-solv) es THF, hexano o una de sus mezclas, y el disolvente (Q2-solv) es THF, hexano, tolueno o una de sus mezclas.

35

En otra realización particular, el disolvente (Q1-solv) y el disolvente (Q2-solv) son iguales.

Las temperaturas de reacción de la reacción (Q1-reac) y de la reacción (Q2-reac) son iguales o diferentes e independientemente entre sí preferentemente de  $-100$  a  $150$  °C, más preferentemente de  $-90$  a  $100$  °C, e incluso más preferentemente de  $-80$  a  $80$  °C.

40

La reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se pueden realizar a una temperatura constante, o la temperatura se puede modificar durante el progreso de las reacciones. Por ejemplo, las reacciones pueden proceder durante un cierto tiempo a una primera temperatura, y después durante un tiempo posterior a una segunda temperatura diferente de la primera temperatura. Como alternativa, la temperatura se puede modificar de forma continua durante la reacción.

45

Los tiempos de reacción de la reacción (Q1-reac) y de la reacción (Q2-reac) son iguales o diferentes e independientemente entre sí preferentemente de 30 min a 48 h, más preferentemente de 1 a 24 h, incluso más preferentemente de 2 a 12 h.

50

Las cantidades de disolvente (Q1-solv) y de disolvente (Q2-solv) son iguales o diferentes e independientemente entre sí, preferentemente de 2 a 40 veces, más preferentemente de 3 a 20 veces, incluso más preferentemente de 5 a 10 veces, del peso del compuesto de fórmula (XXV) en el caso del disolvente (Q1-solv), y del peso del producto de reacción de la reacción (Q1-reac) en el caso del disolvente (Q2-solv).

55

Preferentemente, se usan de 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 1,1 a 5 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1,1 a 3 equivalentes molares de reactivo (Q1-reag), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXV).

Preferentemente, se usan de 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 1,1 a 5 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1,1 a 3 equivalentes molares de cloroacetona, los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXV).

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

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

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

Después de la reacción (Q2-reac), el compuesto de fórmula (XXII) se puede aislar por métodos convencionales tales como evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, 15 cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos *per se* por el experto en la materia.

Preferentemente, el producto de reacción de la reacción (Q1-reac) no se aísla.

20 Preferentemente, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se realizan consecutivamente.

Preferentemente, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se realizan en un solo recipiente.

En otra realización preferida, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se pueden realizar en un solo recipiente mediante la adición de reactivo (Q1-reag) a una mezcla de compuesto de fórmula (XXV) y cloroacetona en un 25 disolvente (Q1-solv).

Preferentemente, para el aislamiento del compuesto de fórmula (XXII) después de la reacción (Q2-reac), un reactivo (Q3) se combina con la mezcla de reacción derivada de la reacción (Q2-reac); el reactivo (Q3) 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 sus mezclas. 30 Preferentemente, el reactivo (Q3) es agua o NH<sub>4</sub>Cl acuoso; más preferentemente, el reactivo (Q3) es agua.

Preferentemente, se usan de 0,01 a 1000 equivalentes molares, más preferentemente de 0,02 a 1000 equivalentes molares, de reactivo (Q3), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXV). El reactivo (Q3) se usa para neutralizar cualquier exceso de reactivo (Q1-reag), por lo tanto, la cantidad de reactivo (Q3) se ajusta con respecto al exceso de reactivo (Q1-reag) usado en la reacción (Q1-reac). 35

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

Toda extracción de una fase acuosa preferentemente se lleva a cabo con un disolvente (Q-extracto), el disolvente (Q-extracto) que es benceno, tolueno, acetato de etilo o acetato de isopropilo. 45

Toda fase orgánica se puede secar, preferentemente con sulfato de magnesio.

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

50 El compuesto de fórmula (XXII) se puede purificar, preferentemente por cristalización o destilación a presión reducida.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXI) se prepara en una etapa (N);

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

55 la etapa (N) se realiza después de la etapa (Q2);

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

el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benenosulfónico, 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-alkil C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, 60 TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alkil 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 un ácido inorgánico y sus mezclas.

El compuesto de fórmula (XXII) se prepara preferentemente mediante la reacción (Q2-reac).

65

Preferentemente, la sustancia sólida inorgánica ácida en la lista de posibles compuestos para el catalizador (N-cat) es aluminosilicato.

Preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida en la lista de posibles compuestos para el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno y de polietilenos perfluorados ramificados o lineales, estos polímeros que están funcionalizados con grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ ;

- 5 más preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida se selecciona del grupo que consiste en copolímeros de estireno y divinilbenceno que contienen más del 5 % de divinilbenceno, preferentemente que es macrorreticular, y de polietilenos perfluorados, estos polímeros que están funcionalizados con grupos  $\text{SO}_3\text{H}$ .
- 10 Preferentemente, el ácido inorgánico en la lista de posibles compuestos para el catalizador (N-cat), con el que se trató el carbono, se selecciona del grupo que consiste en  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{HNO}_3$ .

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

- 15 más preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , aluminosilicato, resina de intercambio iónico ácida, y sus mezclas;
- 20 incluso más preferentemente el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , aluminosilicatos, resina de intercambio iónico ácida, y sus mezclas;
- especialmente el catalizador (N-cat) se selecciona del grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  y sus mezclas.

- 25 Preferentemente, la reacción (N-reac) se realiza en un disolvente (N-solv).

El disolvente (N-solv) se selecciona preferentemente 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 sus mezclas;

- 30 más preferentemente entre 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;
- 35 incluso más preferentemente entre agua, acetonitrilo, propionitrilo, THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo y sus mezclas;
- especialmente entre acetonitrilo, THF, 2-metil-THF, diclorometano, tolueno, acetato de etilo y sus mezclas.

El catalizador (N-cat) se puede usar en forma pura o como hidrato.

- 40 El catalizador (N-cat) se puede usar como solución en un disolvente (N-solv).

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, aún más preferentemente de 1:50 a 1:1, en especial de 1:25 a 1:2.

- 45 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) se puede realizar en un sistema que esté cerrado o abierto a la atmósfera.

- 50 En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición de un disolvente (N-solv) 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 2000 kPa, más preferentemente de 10 a 1000 kPa, incluso más preferentemente desde presión atmosférica a 500 kPa. Más preferentemente, la reacción de (N-reac) se realiza en un sistema abierto.

- 55 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 1,5 h a 24 h.

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

- 60 Después de la reacción (N-reac), el compuesto de fórmula (XXI) se puede aislar por métodos convencionales tales como evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos *per se* por el experto en la materia.
- 65

Preferentemente, cualquiera de los componentes volátiles de la mezcla de reacción o añadidos o generados durante el tratamiento se puede eliminar por evaporación a presión reducida.

5 Preferentemente, la mezcla de reacción resultante de la reacción (N-reac) o cualquier fase acuosa durante el tratamiento después de la reacción (N-reac) se puede extraer con un disolvente (M-extracto), disolvente (M-extracto) que se selecciona preferentemente del 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; el éster de alquilo C<sub>1-8</sub> del ácido acético preferentemente es un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> del ácido acético, seleccionado más preferentemente del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo; 10 preferentemente el disolvente (M-extracto) se selecciona del grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y sus mezclas.

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

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

Preferentemente, la base (M-basificada) 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 8 a 9.

20 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 sus mezclas.

Toda extracción o lavado puede ir seguido por filtración y concentración del extracto o de la mezcla lavada.

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

Toda fase orgánica se puede secar, preferentemente sobre MgSO<sub>4</sub> o Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

30 Toda concentración se realiza preferentemente por destilación, preferentemente a presión reducida.

35 El compuesto de fórmula (XXI) se puede obtener en la etapa (N), como aldehído tal como se representa en la fórmula (XXI), pero también en 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 de terc-butanol e isopropanol, o entre el aldehído como se representa en la fórmula (XXI) y cualquier alcohol que se utilice durante el aislamiento después de la reacción (N-reac). También este hidrato y este hemiacetal se pueden usar directamente en la etapa (M1).

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

45 El compuesto de fórmula (XXI) se puede usar como fragancia, preferentemente en perfumes o productos domésticos.

El compuesto de fórmula (XXI) también se puede usar para la preparación de medetomidina, que es el compuesto de fórmula (XX).

50 El compuesto de fórmula (XX) se prepara preferentemente a partir del compuesto de fórmula (XXI) por un método (M);

el método (M) comprende una etapa (M1);

la etapa (M1) comprende una reacción (M1-reac);

la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto de fórmula (XXI), un reactivo (M-reag) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-solv);

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

60 el reactivo (M-A) se selecciona del 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-solv) 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 sus mezclas.

65 Preferentemente, el reactivo (M-reag) se selecciona del grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo y sus mezclas;

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

Preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina, formamida y sus mezclas;

5 más preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, formamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina y sus mezclas;

incluso más preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, p-toluenosulfonamida, formamida, y sus mezclas;

especialmente, el reactivo (M-A) es amoníaco o formamida.

10 Preferentemente, la reacción (M1-reac) se realiza en presencia de un compuesto (M-comp), el compuesto (M-comp) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, 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;

15 preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona del grupo que consiste en amoníaco, 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 del grupo que consiste en amoníaco, 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;

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

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

más especialmente, el compuesto (M-comp) es K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCN o amoníaco;

incluso más especialmente, el compuesto (M-comp) es Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaCN o amoníaco.

25 Preferentemente, el disolvente (M-solv) se selecciona del 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;

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

El reactivo (M-A) se puede usar como tal o en forma de solución en un disolvente (M-A). El disolvente (MA) es idéntico o diferente del disolvente (M-solv), preferentemente idéntico, y comprende el mismo grupo de disolventes como disolvente (M-solv), también con respecto a todas las realizaciones preferidas del disolvente (M-solv).

35 Cuando el reactivo (M-A) es amoníaco, el reactivo (M-A) se usa preferentemente en forma de una solución, preferentemente en forma de solución en metanol o etanol.

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

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

La reacción (M1-reac) se puede llevar a cabo en un sistema, que está cerrado o abierto a la atmósfera; preferentemente la reacción de (M1-reac) se realiza en un sistema cerrado.

45 En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición del disolvente (M-solv), de la cantidad de amoníaco usada, y de la temperatura de reacción de la reacción (M1-reac);

preferentemente, la reacción (M1-reac) se realiza a una presión entre presión atmosférica y 2000 kPa, más preferentemente entre presión atmosférica y 1000 kPa, incluso más preferentemente entre presión atmosférica y 500

50 kPa.

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

55 La reacción (M1-reac) se puede llevar a cabo a una temperatura constante, o la temperatura se puede modificar durante el progreso de la reacción. Por ejemplo, la reacción se puede realizar durante un tiempo determinado a una primera temperatura, y después durante un tiempo determinado a una segunda temperatura diferente de la primera temperatura;

como alternativa, la temperatura se puede modificar de forma continua durante la reacción.

60 Preferentemente, se usan de 0,5 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 0,5 a 5 equivalentes molares, aún más preferentemente de 0,5 a 3 equivalentes molares de reactivo (M-reag), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

65 Cuando se usan uno o más reactivos (M-A) diferentes del amoníaco, formamida y carbamato de etilo, la cantidad total de sustancias diferentes del amoníaco, formamida y carbamato de etilo usada como reactivo (M-A)

preferentemente es de 1,0 a 10 equivalentes molares, más preferentemente de 1,1 a 5 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1,1 a 3 equivalentes molares, los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

5 Cuando se usan amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas como reactivo (M-A), preferentemente se usan de 1,0 a 100 equivalentes molares, más preferentemente de 1,1 a 50 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1,1 a 30 equivalentes molares de amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas, los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

10 Cuando se usan una o más sustancias seleccionadas del grupo del amoníaco, formamida y carbamato de etilo, y una o más sustancias diferentes del amoníaco, formamida y carbamato de etilo como reactivo (M-A), las cantidades determinadas para amoníaco, carbamato de formamida y etilo, y el cantidades determinadas para la una o más sustancias diferentes del amoníaco, formamida y carbamato de etilo se suman a la cantidad total del reactivo (M-A); la cantidad total de reactivo (M-A) preferentemente es de 1,0 a 100 equivalentes molares, más preferentemente de 1,1 a 50 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1,1 a 30 equivalentes molares, los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

15 Preferentemente se usan de 0,01 a 15 equivalentes molares, más preferentemente de 0,02 a 10 equivalentes molares, aún más preferentemente de 0,02 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

20 Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas del grupo del amoníaco, formamida y carbamato de etilo, preferentemente se usan de 1 a 15 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

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

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

Quando se usa tritilamina como reactivo (M-A), el producto de reacción (M1-reac) puede ser N-tritilo de medetomidina y el resto tritilo se tendría que eliminar.

35 Preferentemente, en este caso, el método para la preparación del compuesto de fórmula (XX) 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 la reacción (M1-reac) con un ácido (M-ácido detrit). El ácido (M-ácido detrit) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico, HCl o sus mezclas.

El ácido (M-ácido detrit) se puede usar como solución acuosa.

40 Se pueden usar cualquier secuencia de la reacción del reactivo (M-reag) y del reactivo (M-A) con el compuesto de fórmula (XXI) en la reacción (M1-reac):

45 primero se puede llevar a cabo reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-reag) y a continuación se añade el reactivo (M-A);

o

primero se puede llevar a cabo reaccionar el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-A) y a continuación se añade el reactivo (M-reag);

o

50 se pueden hacer reaccionar de forma simultánea el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-reag) y con el reactivo (M-A), esta realización preferentemente es adecuada para el caso en que el reactivo (M-A) y el disolvente (M-solv) sean iguales y sean formamida, carbamato de etilo o acetamida; preferentemente formamida.

55 Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXI) primero se hace reaccionar con el reactivo (M-reag) y a continuación se añade el reactivo (M-A);

o

el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar simultáneamente con el reactivo (M-reag) y con el reactivo (M-A).

60 Por lo tanto, la etapa (M1) se puede llevar a cabo en 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 consecutivas, una primera etapa (M1-A1-1) y una segunda etapa (M1-A1-2);

la etapa (M1-A1-1) comprende una reacción (M1-A1-1);

65 la reacción (M1-A1-1) es una reacción del compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-reag) en presencia del compuesto (M-comp) en el disolvente (M-solv);

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 un disolvente (M-solv).

preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A1-1) es de -10 a 250 °C, más preferentemente de 0 a 200 °C, incluso más preferentemente de 10 a 180 °C.

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A1-2) es de 20 a 250 °C, más preferentemente de 50 a 200 °C, incluso más preferentemente de 80 a 180 °C.

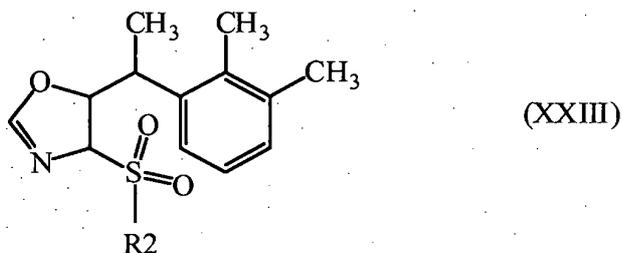
Preferentemente, se usan de 0,01 a 1 equivalentes molares, más preferentemente de 0,02 a 1 equivalentes molares, incluso más preferentemente de 0,02 a 1 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A1-1), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

La reacción (M1-A1-2) se puede realizar en presencia del compuesto (M-comp).

Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas del grupo del amoniaco, formamida y acetato de carbamato, la reacción (M1-A1-2) se realiza preferentemente en presencia del compuesto (M-comp); preferentemente se usan de 1 a 15 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

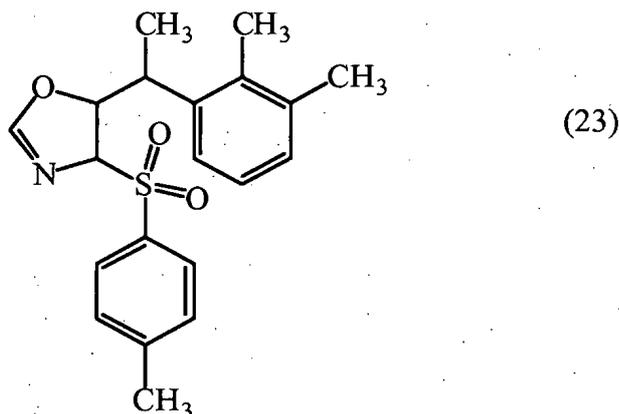
Después de la reacción (M1-A1-1), el producto de reacción de la reacción (M1-A1-1) se puede aislar por métodos convencionales tales como hidrólisis, filtración, evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos *per se* por el experto en la materia.

El producto de reacción de la reacción (M1-A1-1) es el compuesto de fórmula (XXIII);



en la que

R2 es 4-tolilo, fenilo, 4-acetamidofenilo, metilo o trifluorometilo; preferentemente, R2 es 4-tolilo, que es el compuesto de fórmula (23).



El compuesto de fórmula (XXIII) se puede aislar después de la reacción (M1-A1-1) por adición de agua a la mezcla de reacción tal como se obtiene de la reacción (M1-A1-1). La adición de agua precipita el compuesto de fórmula (XXIII). El compuesto de fórmula (XXIII) se puede aislar por filtración, seguido preferentemente por lavado y secado. El compuesto de fórmula (XXIII) se puede purificar adicionalmente por cristalización.

El volumen de agua usado para esta precipitación preferentemente es de 0,01 a 5 veces, más preferentemente de 0,05 a 2 veces, del volumen de disolvente (M-solv).

La alternativa (M1-A2) comprende dos etapas consecutivas, una primera etapa (M1-A2-1) y una segunda 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-solv);

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-reag) en presencia del compuesto (M-comp) en el disolvente (M-solv).

5 Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A2-1) es de 0 a 250 °C, más preferentemente de 10 a 200 °C, incluso más preferentemente de 20 a 180 °C.

Preferentemente, la temperatura de reacción de la reacción (M1-A2-2) es de -10 a 250 °C, más preferentemente de 0 a 200 °C, incluso más preferentemente de 20 a 180 °C.

En caso de que el reactivo (M-A) no sea amoniaco y tritilamina, la reacción (M1-A2-1) se puede realizar en presencia de un ácido (M1-A2-1); el ácido (M1-A2-1) se selecciona del grupo que consiste en ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico;

10 preferentemente se usan de 0,01 a 1 equivalentes molares, más preferentemente de 0,05 a 0,5 equivalentes molares, aún más preferentemente de 0,1 a 0,3 equivalentes molares de ácido (M1-A2-1) en la reacción (M1-A2-1), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

La reacción (M1-A2-1) se puede realizar en presencia del compuesto (M-comp).

15 Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas del grupo del amoniaco, formamida y acetato de carbamato, la reacción (M1-A2-1) se realiza preferentemente en presencia del compuesto (M-comp); preferentemente se usan de 1 a 15 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

20 Preferentemente se usan de 0,01 a 1 equivalentes molares, más preferentemente de 0,02 a 1 equivalentes molares, aún más preferentemente de 0,02 a 1 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A2-2), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

La alternativa (M1-A3) comprende una etapa (M1-A3-1)

25 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-reag) y con el reactivo (M-A) en un disolvente (M-solv).

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

30 La reacción (M1-A3-1) se puede llevar a cabo en presencia del compuesto (M-comp); preferentemente se usan de 1 a 15 equivalentes molares, más preferentemente de 1 a 10 equivalentes molares, aún más preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares del compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A3-1), los equivalentes molares que se basan en los moles de compuesto de fórmula (XXI).

35 En el caso de todas estas tres alternativas, el reactivo (M-reag), el reactivo (M-A), el compuesto (M-comp) y el disolvente (M-solv) son como se definen en el presente documento, también con todas sus formas de realización preferidas.

40 Cuando se completa la reacción (M1-reac), el compuesto de fórmula (XX) se puede aislar por métodos convencionales tales como evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, filtración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos *per se* por el experto en la materia.

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

Preferentemente, la mezcla de reacción resultante de la reacción (M1-reac) o la mezcla de reacción resultante de la reacción (M2-reac) se pueden extraer con un disolvente (M-extracto), con el disolvente (M-extracto) como se ha definido anteriormente, también con todas sus realizaciones preferidas.

50 La extracción puede ir seguida de filtración y concentración del extracto.

Preferentemente, después de una extracción con un disolvente (M-extracto), el extracto de la extracción con el disolvente (M-extracto) se puede extraer con una solución acuosa de un ácido (M-ácido), con el ácido (M-ácido) como se ha definido anteriormente, también con todas sus realizaciones preferidas.

55 El extracto que resulta de la extracción con una solución acuosa de ácido (M-ácido) se puede lavar con un disolvente (M-lavado).

60 Preferentemente, el disolvente (M-lavado) se selecciona del 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 preferentemente es un éster de alquilo C<sub>1-4</sub> del ácido acético, más preferentemente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo.

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

65 En otra realización preferida, la mezcla de reacción resultante de la reacción (M1-reac) o la mezcla de reacción resultante de la reacción (M2-reac) se puede acidificar, sin la extracción mencionada anteriormente con un

disolvente (M-extracto), mediante la mezcla con una solución acuosa de ácido (M-ácido). La mezcla, que se obtiene de este modo, se puede lavar con el disolvente (M-lavado), y el producto se puede aislar por concentración.

5 Si la medetomidina desprotonada se debe aislar, se puede basificar una suspensión o solución de la sal de medetomidina, preferentemente una suspensión o solución de la sal de medetomidina acuosa, por adición de una base (M-basificada) o de una solución acuosa de base (M-basificada); con la base (M-basificada) como se ha definido anteriormente, también con todas sus formas de realización preferidas.

10 Después de la adición de la base (M-basificada), se puede extraer una fase acuosa con el disolvente (M-extracto), seguido por aislamiento del producto por concentración del extracto.

15 Preferentemente, todo lavado de cualquier fase orgánica después de la reacción (M1-reac) o después de la reacción (M2-reac) se puede realizar con agua, con una base (M-basificada), con una solución acuosa de base (M-basificada) o con salmuera.

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

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

25 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (XX) se purifica después de la reacción (M1-reac) o después de la reacción (M2-reac) por cromatografía.

30 Toda fase orgánica se puede secar, preferentemente sobre  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

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

35 El compuesto de fórmula (XX) se puede purificar, preferentemente por cristalización o destilación a presión reducida, más preferentemente por cristalización en una mezcla de ciclohexano y tolueno, incluso más preferentemente en ciclohexano:tolueno 99:1 v/v.

40 El compuesto de fórmula (XX) también se puede convertir en una sal mediante la mezcla con un ácido (sal de M-ácido), el ácido (sal de M-ácido) se usa preferentemente como solución acuosa, el ácido (sal de M-ácido) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido acético, ácido oxálico, HCl y  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; a continuación se puede aislar por filtración y se purifica por recristalización en un disolvente (M-crist), el disolvente (M-crist) se selecciona preferentemente del grupo que consiste en agua, etanol, metanol, isopropanol, acetonitrilo, hexano, ciclohexano, heptano, tolueno, acetato de etilo y sus mezclas; la recristalización se puede repetir usando un disolvente diferente (M-crist).

45 En otra realización preferida, el compuesto (XXI) no se aísla después de la reacción (N-reac). Preferentemente, la reacción (N-reac) y la reacción (M1-reac) se realizan en el mismo recipiente. Más preferentemente, después de la reacción (N-reac) el disolvente (N-solv) se elimina por evaporación, y la reacción (M1-reac) se realiza después de la evaporación del disolvente (N-solv) y en el mismo recipiente que la reacción (N-reac).

50 Los compuestos de fórmula (XX), (XX-T), (XXI), (XXII), (XXIII) y (23) son compuestos quirales, y las fórmulas comprenden cualquier enantiómero, así como cualquier mezcla de enantiómeros de los compuestos de fórmula (XX), de fórmula (XX-T), de fórmula (XXI), de fórmula (XXII), de fórmula (XXIII) o de fórmula (23), respectivamente.

55 Los enantiómeros se pueden separar mediante un procedimiento convencional conocido en química orgánica, tales como cristalizaciones repetidas de la sal del ácido (+) tartárico en medio alcohólico, como se describe para el compuesto de fórmula (XX) en Cordi et al., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593. Los compuestos de fórmula (XXV) son compuestos conocidos y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos.

60 El progreso de cualquiera de las reacciones de la reacción (M1-reac), la reacción (N-reac), la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se puede controlar mediante técnicas convencionales, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopía infrarroja (IR), cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS), o cromatografía en capa fina (TLC), y el tratamiento de la mezcla de reacción se puede iniciar cuando la conversión del material de partida supere el 95 %, o cuando no se pueda detectar 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 un lote a otro.

65

En general, cualquier fase orgánica se puede secar, preferentemente sobre  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , si no se indica lo contrario.

5 En comparación con la técnica anterior, el método de la presente invención ofrece varias ventajas: Es importante destacar que toda la estructura de carbono del compuesto de fórmula (XX) se construye en pocas etapas químicas, usando solo reactivos baratos. Las pocas etapas químicas, obviamente, proporcionan un procedimiento rentable. No se necesitan grupos protectores y, por tanto, se reduce la cantidad total de material usado, se incrementa el tamaño del lote basado en cantidades molares.

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

15 El compuesto de fórmula (XXI) se puede purificar fácilmente y se puede obtener en forma de fragancia muy olorosa o de fragancia de alta pureza. Esto es particularmente importante para los productos destinados para su uso como fragancias.

El producto se caracteriza por una fragancia muy especial buscada en la industria de las fragancias.

## 20 Ejemplos

### Métodos

25 Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron en un instrumento Varian VNMRS 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) en  $\text{CDCl}_3$ . Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón referidas a las constantes del TMS y de acoplamiento (J) en Hertzios.

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

30 En el ejemplo 1 el THF no se secó con sodio. En el ejemplo 2 se utilizó NaH para este fin.

#### Ejemplo 1: 2-(2,3-dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), metalación con butil-litio en THF

35 A una solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (0,27 ml, 2,0 mmol) en THF (4,0 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se le añadió n-butil-litio (2,0 ml de una solución 1,6 M en hexano, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min, y a continuación se añadió gota a gota una solución de cloroacetona (0,24 ml, 3,0 mmol) en tolueno (0,42 ml) en 20 min. La mezcla se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h, y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente. El análisis de una muestra después de 3 h a temperatura ambiente indicaba que el epóxido del título era el producto de reacción principal. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 días la mezcla se vertió en agua (20 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (1 x 10 ml, 2 x 5 ml). Los extractos combinados se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron a presión reducida para producir el epóxido del título como un aceite con un rendimiento cuantitativo. RMN  $^1\text{H}$ : 1,59 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,83 (da, 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, 117 (100).

#### 45 Ejemplo 2: 2-(2,3-dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), metalación con magnesio en THF

50 A una suspensión de magnesio (89 mg, 3,66 mmol) en THF (4,0 ml) se le añadió NaH (81 mg, 60% en aceite, 2,0 mol), y después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (0,40 ml, 2,96 mmol). Se produce una reacción exotérmica, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfría a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ , y se añade gota a gota una solución de cloroacetona (0,26 ml, 3,3 mmol) en tolueno (0,63 ml) en 10 min. A continuación la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. Una muestra se trató mezclándola con agua, extracción con acetato de etilo, y la evaporación del acetato de etilo con una corriente de nitrógeno. El análisis del residuo por RMN  $^1\text{H}$  indicaba que era una mezcla de xileno y el oxirano del título.

#### 55 Ejemplo 3: 2-(2,3-dimetilfenil)propanal, compuesto de fórmula (XXI)

60 Se disolvió 2-(2,3-dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), preparado de acuerdo con el ejemplo 1 (158 mg, 0,97 mmol), en tolueno (1,57 ml) y se añadió  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,006 ml, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, se mezcló una muestra con  $\text{NaHCO}_3$  sólido, se filtró, se concentró a presión reducida, y el residuo se analizó mediante RMN  $^1\text{H}$ . El producto en bruto consistía esencialmente en 2-(2,3-dimetilfenil)propanal puro. RMN  $^1\text{H}$ : 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,89 (d c, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 9,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 4: 5-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-4-tosil-4,5-dihidrooxazol, compuesto de fórmula (23)**

A una solución del compuesto de fórmula (XXII) (2,07 g, 12,8 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$  (0,1 molar en  $\text{Et}_2\text{O}$ , 4 ml, 0,4 mmol) en 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación el disolvente (diclorometano) se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), y se añadieron TosMIC (isocianuro de toluenosulfonilmetilo; 2,24 g, 11,5 mmol) y a continuación  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (102 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se diluyó con agua (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 min, y después se mantuvo a 4 °C durante toda la noche. La filtración y el secado dieron 3,1 g (75 %) del compuesto de fórmula (23).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz): 1,28 (d, J = 7 Hz, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8 Hz, 2H).

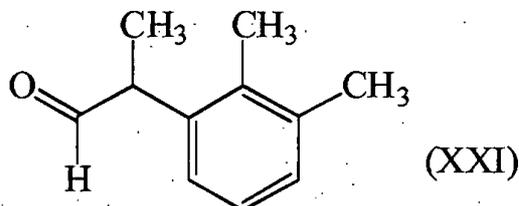
**Ejemplo 5: Medetomidina, compuesto de fórmula (XX)**

El compuesto de fórmula (23) (3,16 g, 8,84 mmol), preparado de acuerdo con el ejemplo 4, se disolvió en etanol saturado con amoníaco (40 ml, que contienen 160 mmol de amoníaco aproximadamente) y se calentó a 110 °C durante 3 h. Después la mezcla se evaporó a sequedad, y el residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (20 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (2 x 20 ml), y los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml). A continuación los extractos combinados se extrajeron con HCl acuoso al 10 % (3 x 20 ml), y los extractos ácidos combinados se basificaron con amoníaco gaseoso, y se extrajeron con tolueno (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron a presión reducida, para dar el compuesto de fórmula (XX) (1,57 g, 89 %). 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), 6,99-7,05 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,1 MHz, 1H), 9,84 (sa, 1H). 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  $[\text{M} + \text{H}]^+$

Este producto se volvió a disolver en acetonitrilo (10 ml), y se convierte en una sal de clorhidrato con ácido clorhídrico acuoso concentrado (0,8 ml). La mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se suspendió en éter dietílico (30 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La filtración y el secado a presión reducida proporcionaron 1,55 g (74 %) del compuesto de fórmula (XX) como sal de clorhidrato.

## REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de un compuesto de fórmula (XXI);



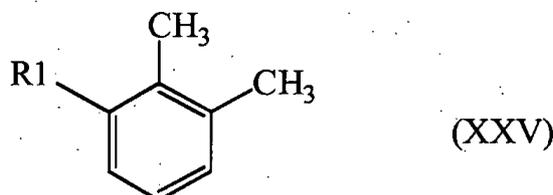
5

el método comprende dos etapas, los dos etapas que son una etapa (Q1) y una etapa (Q2);

la etapa (Q1) comprende una reacción (Q1-reac);

la reacción (Q1-reac) es una reacción del compuesto de fórmula (XXV) con un reactivo (Q1-reag);

10



R1 es Br, Cl o I;

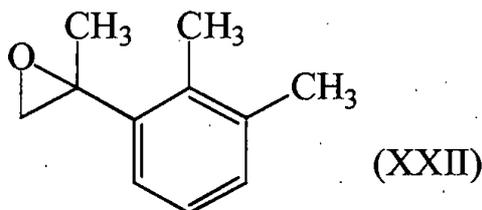
el reactivo (Q1-reag) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, zinc, calcio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, butil-litio y sus mezclas;

15

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 cloroacetona;

el producto de reacción de la reacción (Q2-reac) es el compuesto de fórmula (XXII);



20

que se convierte en un compuesto de fórmula (XXI).

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R1 es Br.

25

3. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el reactivo (Q1-reag) se selecciona del grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, y sus mezclas.

30

4. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción (Q1-reac) se realiza en presencia de un catalizador (Q1-cat);

el catalizador (Q1-cat) se selecciona del 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.

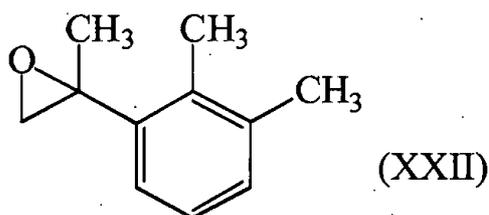
35

5. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que compuesto de fórmula (XXI) se prepara en una etapa (N);

la etapa (N) se realiza después de la etapa (Q2);

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);



el catalizador (N-cat) se selecciona del 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-alquil C<sub>1-4</sub>)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-alquil 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; el compuesto de fórmula (XXII) es el producto de reacción de la reacción (Q2-reac).

6. Método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el catalizador (N-cat) se selecciona del 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>, aluminosilicato, una resina de intercambio iónico ácida, carbono tratado con HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> o HNO<sub>3</sub>, y sus mezclas.