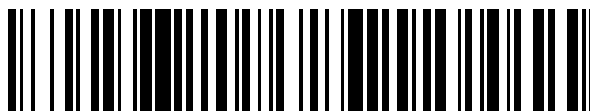


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 066**

51 Int. Cl.:

C07D 233/56 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.11.2012** **E 12787007 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015** **EP 2867211**

54 Título: **Método para la preparación de medetomidina con cloroacetona**

30 Prioridad:

28.06.2012 EP 12174102

28.06.2012 US 201261665510 P

11.10.2012 EP 12188104

22.10.2012 WO PCT/EP2012/070875

14.11.2012 EP 12192625

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 2 565 066 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).

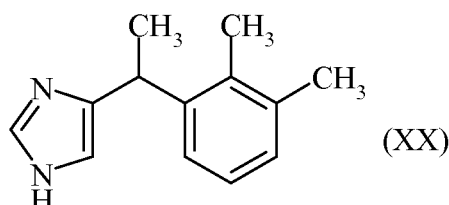
DESCRIPCIÓN

Método para la preparación de medetomidina con cloroacetona

- 5 La invención desvela un método para la preparación de medetomidina partiendo de 1-bromo 2,3-dimetil-benceno y cloroacetona.

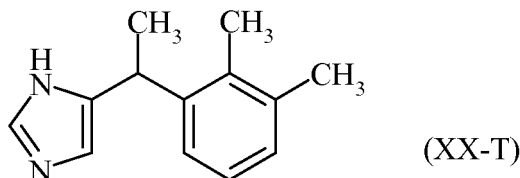
Medetomidina es el compuesto de fórmula (XX) y es un agonista alfa2 adrenérgico, que se utiliza en la actualidad como sedante y analgésico veterinario y se evalúa como anestésico.

10



15

La medetomidina es un 4-alquilimidazol. Los 4-alquilimidazoles sin sustituyentes adicionales en el resto nitrógeno suelen ser mezclas de dos tautómeros. Por ejemplo, en el caso de medetomidina, dos formas tautoméricas, representadas por el compuesto de fórmula (XX) y el compuesto de fórmula (XX-T),



20

se interconvertirán usualmente 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, se usa la fórmula (XX) para la medetomidina, y se entiende que comprende ambas formas tautoméricas, así como su mezcla.

25

El documento US 2010/0048915 A desvela un método para la preparación de medetomidina mediante reacción de imidazoles halogenados con 2,3-dimetilbenzaldehído utilizando reactivos de Grignard. Cordi et al., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593, desvelan la preparación de medetomidina mediante reacción de 4-imidazolcarboxaldehído con bromuro de 2,3-dimetilfenilmagnesio.

30

El documento WO 00/42851 A desvela el uso de medetomidina para la inhibición de bioincrustaciones marinas sobre superficies. Se desvela un método adicional de síntesis de medetomidina en el documento WO 2011/070069.

35

Los métodos de preparación conocidos del compuesto de fórmula (XX) utilizan a menudo grupos protectores, por ejemplo, restos trifenilmetilo (trítilo), que conllevan un elevado consumo de material y la necesidad de etapas de protección/desprotección. En consecuencia, estas síntesis son largas y caras. Adicionalmente, se utilizan materiales de partida más bien caros y no fácilmente disponibles.

Había una necesidad de una ruta sintética que no necesitara grupos protectores, que se inicie con sustratos menos caros, que evite grandes cantidades de residuos y que tenga rendimientos satisfactorios.

40

En el texto siguiente, halógeno significa F, Cl, Br o I, preferentemente Cl, Br o I; "alquilo" significa alquilo lineal, ramificado, cíclico o ciclo alquilo, preferentemente significa el significado comúnmente aceptado de alquilo lineal o ramificado; si no se indica otra cosa. 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;

45

se pretende que "alquilo cíclico" o "cicloalquilo" incluyan restos cicloalifáticos, bicicloalifáticos y tricicloalifáticos; "alcano" significa un alcano lineal, ramificado o cíclico, preferentemente alcano lineal o ramificado; "alcanol" significa un hidroxialcano, teniendo alcano el significado que se ha definido anteriormente también con sus realizaciones preferidas;

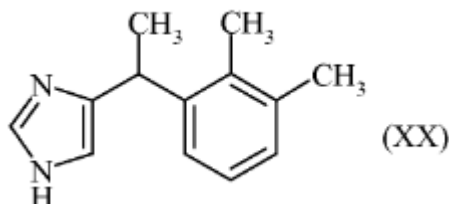
50

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;
NMP	N-metil-2-pirrolidona;
OTf	trifluorometanosulfonato, conocido también como triflato;
ácido sulfámico	HO-SO ₂ -NH ₂ ;
THF:	tetrahidrofurano;
xileno	1,2-dimetilbenceno, 1,3-dimetilbenceno, 1,4-dimetilbenceno o una de sus mezclas;

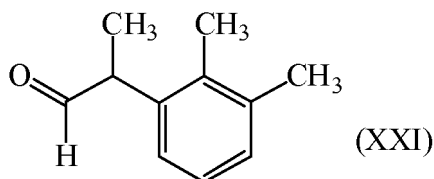
si no se indica otra cosa.

10 El objeto de la invención es un método para la preparación del compuesto de fórmula (XX);



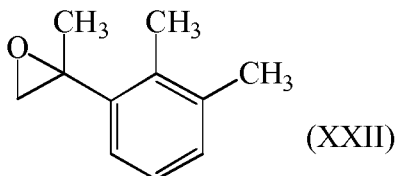
15 el método comprende cuatro etapas, las cuatro etapas son una etapa (Q1), una etapa (Q2), una etapa (N) y una etapa (M1); el compuesto de fórmula (XX) se prepara en la etapa (M1);

la etapa (M1) comprende una reacción (M1-reac);
la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto de fórmula (XXI),

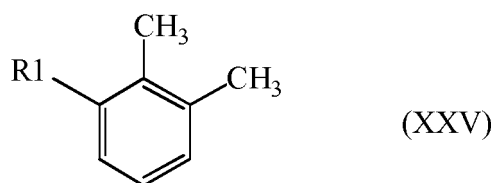


20 un reactivo (M-react) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disv);
el reactivo (M-react) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de toluenosulfonilmetilo, isocianuro de trifluorometanosulfonilmetilo, isocianuro de metanosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo, isocianuro de 4-acetamidobencenosulfonilmetilo y sus mezclas;
25 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;
30 el disolvente (M-disv) se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, alcohol C₁₋₆, formamida, 1,2-dimetoxietano, NMP, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, carbamato de etilo, N,N-dimetilacetamida, agua, acetamida y sus mezclas;
el compuesto de fórmula (XXI) se prepara en la etapa (N);

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



40 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, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HClO₄, BCl₃, BBr₃, BF₃OEt₂, BF₃SMe₂, BF₃THF, MgCl₂, MgBr₂, MgI₂, AlCl₃, Al(O-alquilo C₁₋₄)₃, SnCl₄, TiCl₄, Ti(O-alquilo C₁₋₄)₄, ZrCl₄, Bi₂O₃, BiCl₃, ZnCl₂, PbCl₂, FeCl₃, ScCl₃, NiCl₂, Yb(OTf)₃, Yb(Cl)₃, GaCl₃, AlBr₃, Ce(OTf)₃, LiCl, Cu(BF₄)₂, Cu(OTf)₂, NiBr₂(PPh₃)₂, NiBr₂, NiCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, PtCl₂, InCl₃, una sustancia sólida inorgánica ácida, una resina de intercambio iónico ácida, carbón tratado con ácido inorgánico y sus mezclas;
45 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-react);



R1 es Br, Cl, o I;

el reactivo (Q1-react) se selecciona entre el grupo que consiste de litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, butilitio y sus mezclas;

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

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

el compuesto de fórmula (XXII) se prepara mediante la reacción (Q2-react).

Preferentemente, el reactivo (M-react) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de toluenosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo y sus mezclas; más preferentemente, el reactivo (M-react) es isocianuro de toluenosulfonilmetilo.

Preferentemente, 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; más preferentemente, el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, formamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina y sus mezclas; incluso de forma más preferente, el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, p-toluenosulfonamida, formamida, y sus mezclas; especialmente, el reactivo (M-A) es amoniaco o formamida.

Preferentemente, la reacción (M1-react) se lleva a cabo 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, NaHCO₃, Na₂CO₃, (NH₄)HCO₃, (NH₄)₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, KF y sus mezclas; preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, KF y sus mezclas;

más preferentemente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, K₂CO₃, Na₂CO₃, KF y sus mezclas;

incluso de forma más preferente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, K₂CO₃, tBuOK, tBuONa, Na₂CO₃ y sus mezclas;

especialmente, el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, NaCN, tBuOK, tBuONa, K₂CO₃, Na₂CO₃ y sus mezclas;

más especialmente, el compuesto (M-comp) es K₂CO₃, Na₂CO₃, NaCN o amoniaco;

incluso más especialmente, el compuesto (M-comp) es Na₂CO₃, NaCN o amoniaco.

Preferentemente, el disolvente (M-disv) 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-disv) se selecciona entre el 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 una solución en un disolvente (M-A). El disolvente (M-A) es idéntico o diferente del disolvente (M-disv), preferentemente idéntica, y comprende el mismo grupo de disolventes que el disolvente (M-disv), también, con respecto a todas las realizaciones preferidas del disolvente (M-disv).

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

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

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

La reacción (M1-react) puede llevarse a cabo en un sistema que está cerrado o abierto a la atmósfera; preferentemente, la reacción (M1-react) se lleva a cabo en un sistema cerrado.

En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición del disolvente (M-disv), de la cantidad de amoniaco utilizada, y de la temperatura de reacción de la reacción (M1-react);

preferentemente, la reacción (M1-react) se lleva a cabo a una presión desde la presión atmosférica hasta 2 MPa (20 bares), más preferentemente desde presión atmosférica hasta 1 MPa (10 bares), incluso más preferentemente

desde presión atmosférica hasta 500 kPa (5 bares).

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.

5 La reacción (M1-reac) puede llevarse a cabo a temperatura constante, o puede modificarse la temperatura durante el progreso de la reacción. Por ejemplo, la reacción puede transcurrir durante un determinado tiempo a una primera temperatura, y a continuación, durante un tiempo dado a una segunda temperatura diferente de la primera temperatura; como alternativa, la temperatura puede modificarse continuamente durante la reacción.

10 Preferentemente, se usan de 0,5 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 0,5 a 5 moles equivalentes, incluso de forma más preferente 0,5 a 3 moles equivalentes de reactivo (M-react), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

15 Cuando se usan 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 utilizadas como reactivo (M-A) es preferentemente de 1,0 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 5 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1,1 a 3 moles equivalentes, basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

20 Cuando se usan amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas como reactivo (M-A), se usan preferentemente de 1,0 a 100 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 50 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1,1 a 30 moles equivalentes de amoníaco, formamida, carbamato de etilo o sus mezclas, basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

25 Cuando se usan una o más sustancias seleccionadas entre el grupo de 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 dadas de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, y las cantidades dadas para la una o más sustancias diferentes de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, se agregan hasta la cantidad total de reactivo (M-A); la cantidad total de reactivo (M-A) es preferentemente de 1,0 a 100 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 50 moles equivalentes, incluso más preferentemente de 1,1 a 30 moles equivalentes, basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

30 Se usan preferentemente de 0,01 a 15 moles equivalentes, más preferentemente de 0,02 a 10 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 0,02 a 5 moles equivalentes de compuesto (M-comp), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

35 Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas entre el grupo de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, entonces se usan preferentemente de 1 a 15 moles equivalentes, más preferentemente de 1 a 10 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1 a 5 moles equivalentes de compuesto (M-comp), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

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

45 Preferentemente, la reacción (M1-reac) se lleva a cabo en atmósfera inerte.

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

50 Preferentemente en este caso, el método para la preparación del compuesto de fórmula (XX) comprende una etapa adicional (M2); la etapa (M2) se lleva a cabo 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-ácido detrit). El ácido (M-ácido detrit) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico, HCl o sus mezclas. El ácido (M-ácido detrit) se puede usar en forma de solución acuosa.

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

se puede hacer reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-react) y a continuación añadirse el reactivo (MA);

60 o se puede hacer reaccionar en primer lugar el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-A) y a continuación añadirse el reactivo (M-react);

o

65 se puede hacer reaccionar simultáneamente el compuesto de fórmula (XXI) con el reactivo (M-react) y con el reactivo (M-A), esta realización es preferentemente adecuada para el caso en que el reactivo (M-A) y el disolvente (M-disv) sean idénticos y sean formamida, carbamato de etilo o acetamida; preferentemente

formamida.

Preferentemente, el compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar en primer lugar con el reactivo (M-react) y a continuación se añade el reactivo (M-A);

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

La etapa (M1) puede por tanto llevarse 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);

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

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 disolvente (M-disv).

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 de forma más preferente de 80 a 180 °C.

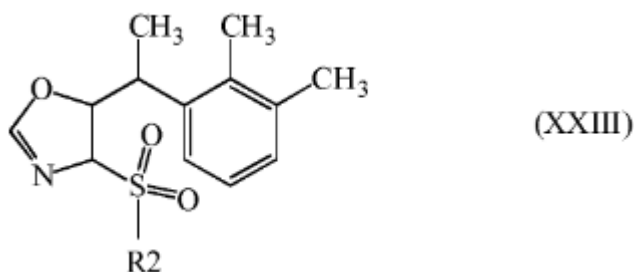
Se usan preferentemente de 0,01 a 1 moles equivalentes, más preferentemente de 0,02 a 1 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 0,02 a 1 moles equivalentes de compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A1-1), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

La reacción (M1-A 1-2) se puede llevar a cabo en presencia del compuesto (M-comp).

Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas entre el grupo de amoniaco, formamida y carbamato de etilo, después, la reacción (M1-A1-2) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un compuesto (M-comp); preferentemente de 1 a 15 moles equivalentes, más preferentemente de 1 a 10 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1 a 5 moles equivalentes de compuesto (M-comp), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

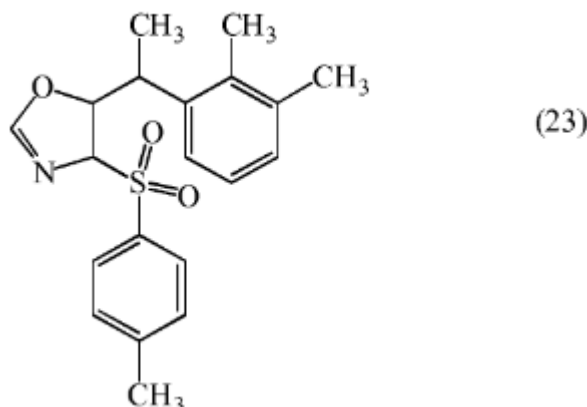
Tras la reacción (M1-A1-1), el producto de reacción de la reacción (M1-A1-1) se puede aislar mediante métodos normalizados tales como hidrólisis, filtración, evaporación de los componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación, cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos por se por las personas expertas 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 un compuesto de fórmula (23).



Se puede aislar el compuesto de fórmula (XXIII) tras la reacción (M1-A1-1) mediante adición de agua a la mezcla de reacción que se obtiene a partir de la reacción (M1-A1-1). La adición de agua precipita el compuesto de fórmula (XXIII). A continuación, el compuesto de fórmula (XXIII) puede aislarse mediante filtración, seguido preferentemente por lavado y secado. El compuesto de fórmula (XXIII) puede purificarse adicionalmente mediante cristalización.

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

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 disolvente (M-disv);

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-react) en presencia del compuesto (M-comp) en disolvente (M-disv).

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 el caso de que el reactivo (M-A) no sea amoníaco y tritilamina, la reacción (M1-A2-1) se puede llevar a cabo 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 de 0,01 a 1 moles equivalentes, más preferentemente de 0,05 a 0,5 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 0,1 a 0,3 moles equivalentes de compuesto (M1-A2-1) en la reacción (M1-A2-1), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

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

Cuando el reactivo (M-A) no es una o más sustancias seleccionadas entre el grupo de amoníaco, formamida y carbamato de etilo, después, la reacción (M1-A2-1) se lleva a cabo preferentemente en presencia de un compuesto (M-comp); preferentemente de 1 a 15 moles equivalentes, más preferentemente de 1 a 10 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1 a 5 moles equivalentes de compuesto (M-comp), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

Se usan preferentemente de 0,01 a 1 moles equivalentes, más preferentemente de 0,02 a 1 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 0,02 a 1 moles equivalentes de compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A2-2), basándose los moles equivalentes del mol de 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-react) y con el reactivo (M-A) en disolvente (M-disv).

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.

La reacción (M1-A3-1) se puede llevar a cabo en presencia del compuesto (M-comp); preferentemente de 1 a 15 moles equivalentes, más preferentemente de 1 a 10 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1 a 5 moles equivalentes de compuesto (M-comp) en la reacción (M1-A3-1), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXI).

En el caso de las tres alternativas, el reactivo (M-react), el reactivo (M-A), el compuesto (M-comp) y el disolvente (M-disv) son como se han definido anteriormente en el presente documento, también con todas sus realizaciones preferidas.

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

Preferentemente, los componentes volátiles de la mezcla de reacción se eliminan mediante 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-extract), el disolvente (M-extract) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en agua, tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, éster de alquilo C₁₋₈ del ácido acético y sus combinaciones; el éster de alquilo C₁₋₈ del ácido acético es preferentemente un éster de alquilo C₁₋₄ 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-extract) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo y sus mezclas.

La extracción puede proseguir mediante filtración y concentración del extracto.

Preferentemente, después de una extracción con un disolvente (M-extract), el extracto resultante de la extracción con disolvente (M-extract) puede extraerse con una solución acuosa de un ácido (M-ácido). Se selecciona preferentemente (M-ácido) entre el grupo que consiste en ácido oxálico, ácido cítrico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, NH₄Cl, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ y sus mezclas.

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

Preferentemente, el disolvente (M-lavado) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, benceno, xileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, éster de alquilo C₁₋₈ de ácido acético y sus combinaciones; el éster de alquilo C₁₋₈ de ácido acético es preferentemente un éster de alquilo C₁₋₄ de ácido acético, más preferentemente seleccionado entre el grupo que consiste en acetato de etilo, acetato de isopropilo y, acetato de butilo.

El producto puede aislarse mediante concentración del extracto que se lava con disolvente (M-lavado).

En otra realización preferida, la mezcla de reacción resultante de la reacción (M1-reac) o la mezcla de reacción (M2-reac) pueden, sin la extracción mencionada anteriormente con disolvente (M-extract), acidificarse mezclando con una solución acuosa de ácido (M-ácido). La mezcla, que se ha obtenido de esta forma, puede lavarse con disolvente (M-lavado), y el producto puede aislarse mediante concentración.

Si se va a aislar la medetomidina desprotonada, una suspensión o solución de la sal de medetomidina, preferentemente una suspensión o solución acuosa de la sal de medetomidina, se puede basificar mediante la adición de una base (M-basif) o de una solución acuosa de base (M-basif); preferentemente, la base (M-basif) se selecciona entre el grupo que consiste en NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH y sus mezclas.

Preferentemente, se añade la base (M-basif) en una cantidad, de tal manera que el pH de la mezcla resultante esté entre 7 y 12, más preferentemente entre 8 y 10, incluso más preferentemente entre 8 y 9.

Tras la adición de la base (M-basif), se puede extraer una fase acuosa con disolvente (M-extract), seguido por el aislamiento del producto mediante concentración del extracto.

Preferentemente, se puede llevar a cabo cualquier lavado de cualquier fase orgánica tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) con agua, con base (M-basif), con una solución acuosa de base (M-basif) o con salmuera.

Preferentemente, cualquier extracción de cualquier fase acuosa tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) se lleva a cabo con disolvente (M-extract).

Preferentemente, la mezcla de reacción tras la reacción (M1-reac) o tras la reacción (M2-reac) se concentra en primer lugar 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-basif), preferentemente, la base (M-basif) es una solución acuosa de NaHCO_3 , y a continuación se extrae con disolvente (M-extract), preferentemente, el disolvente (M-extract) se selecciona entre el grupo que consiste en tolueno, diclorometano, acetato de isopropilo y acetato de etilo; seguido por el aislamiento del producto mediante concentración del extracto.

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

Cualquier fase orgánica se puede secar, preferentemente con MgSO_4 o Na_2SO_4 .

Cualquier concentración se lleva a cabo preferentemente mediante destilación, preferentemente a presión reducida.

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

El compuesto de fórmula (XX) puede convertirse también en una sal mezclándolo con un ácido (M-ácido sal), el ácido (M-ácido sal) se usa preferentemente en forma de solución acuosa, el ácido (M-ácido sal) se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido oxálico, HCl y H_2SO_4 ; a continuación, este se puede aislar mediante filtración y purificarse mediante 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; se puede repetir la recristalización usando un disolvente diferente (M-crist).

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

Preferentemente, la resina de intercambio iónico ácida en la lista de posibles compuestos para catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en polímeros de estireno y divinilbenceno y de polietilenos perfluorados ramificados o lineales, estando funcionalizados dichos polímeros con grupos SO_3H ; 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 un 5 % de divinilbenceno, siendo preferentemente macrorreticulares, y de polietilenos perfluorados, estos polímeros se funcionalizan con grupos SO_3H .

Preferentemente, el ácido inorgánico en la lista de posibles compuestos para catalizador (N-cat), con que se trata el carbono, se selecciona entre el grupo que consiste en HCl , H_2SO_4 y HNO_3 .

Preferentemente, 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_2SO_4 , H_3PO_4 , BCl_3 , BF_3OEt_2 , MgCl_2 , MgBr_2 , AlCl_3 , ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, silicato de aluminio, una resina de intercambio iónico ácida, carbono tratado con HCl , H_2SO_4 o HNO_3 , y sus mezclas; más preferentemente, el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, HCl , H_2SO_4 , BF_3OEt_2 , $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, silicato de aluminio, resina de intercambio iónico ácida, y sus mezclas; incluso de forma más preferente, el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, H_2SO_4 , BF_3OEt_2 , $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, silicato de aluminio, resina de intercambio iónico ácida, y sus mezclas; especialmente, el catalizador (N-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, H_2SO_4 , BF_2OEt_2 y sus mezclas.

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

El disolvente (N-disolv) se selecciona preferentemente 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;

más preferentemente de agua, acetonitrilo, propionitrilo, THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tolueno, ciclohexano, acetato de etilo, ácido acético, ácido fórmico y sus mezclas; incluso más preferentemente de agua, acetonitrilo, propionitrilo, THF, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo y sus mezclas; especialmente de 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.

El catalizador (N-cat) se puede usar en forma de solución en un disolvente (N-disolv).

Preferentemente, la relación molar entre el catalizador (N-cat) y el compuesto de fórmula (XXII) es de 1:1000 a 10:1, más preferentemente de 1:100 a 5:1, incluso de forma más preferente de 1:50 a 1:1, especialmente de 1:25 a 1:2.

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 llevar a cabo en un sistema que está cerrado o abierto a la atmósfera. En un sistema cerrado, la presión depende principalmente del punto de ebullición de un disolvente (N-disolv) y de la temperatura de reacción de la reacción (N-reac).

Preferentemente, la reacción (N-reac) se lleva a cabo a una presión de entre 1 kPa (0,01 bares) a 2000 kPa (20 bares), más preferentemente de 10 kPa (0,1 bares) a 1000 kPa (10 bares), incluso más preferentemente desde presión atmosférica hasta 500 kPa (5 bares). Más preferentemente, la reacción (N-reac) se lleva a cabo en un sistema abierto.

Preferentemente, el tiempo de reacción de la reacción (N-reac) es de 30 min a 72 h, más preferentemente de 1 a 48 h, incluso de forma más preferente de 1,5 a 24 h.

Como alternativa, la reacción (N-reac) se puede llevar a cabo 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 llevar a cabo 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.

Tras la reacción (N-reac), el compuesto de fórmula (XXI) se puede aislar mediante métodos normalizados 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 las personas expertas en la materia.

Preferentemente, cualquier componente volátil de la mezcla de reacción o añadido o generado durante la elaboración puede eliminarse mediante evaporación a presión reducida.

Preferentemente, la mezcla de reacción resultante de la reacción (N-reac) o cualquier fase acuosa durante la elaboración tras la reacción (N-reac) puede extraerse con disolvente (M-extract), con disolvente (M-extract) como se ha definido anteriormente, también para todas sus realizaciones preferidas.

Preferentemente, cualquier lavado de cualquier fase orgánica tras la reacción (N-reac) puede llevarse a cabo con agua, con una base (M-basif), con una solución acuosa de base (M-basif), con una solución acuosa de un ácido (M-ácido) o con salmuera; con base (M-basif) y ácido (M-ácido) como se ha definido anteriormente, también con todas sus realizaciones preferidas.

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

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

Cualquier fase orgánica se puede secar, preferentemente con MgSO_4 o Na_2SO_4 .

Cualquier concentración se lleva a cabo preferentemente mediante destilación, preferentemente a presión reducida.

El compuesto de fórmula (XXI) se puede obtener en la etapa (N) en forma de aldehído, como se representa gráficamente en la fórmula (XXI), pero también en forma de su hidrato o hemiacetal. El hemiacetal del compuesto de fórmula (XXI), que puede ser un producto de la etapa (N), puede ser el producto de una reacción de adición entre el aldehído como se representa gráficamente en la fórmula (XXI) y un alcohol seleccionado entre el grupo que consiste en terc-butanol e isopropanol, o entre el aldehído que se representa gráficamente en la fórmula (XXI) y cualquier alcohol que se use durante el aislamiento tras la reacción (N-reac). También, este hidrato y este hemiacetal pueden usarse directamente en la etapa (M1).

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

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 llevan a cabo en el mismo recipiente. Más preferentemente, tras la reacción (N-reac), el disolvente (N-disolv) se elimina mediante evaporación, y la reacción (M1-reac) se lleva a cabo tras la evaporación del disolvente (N-disolv) y en el mismo recipiente que la reacción (N-reac).

Preferentemente, R1 es Br.

Preferentemente, el reactivo (Q1-react) se selecciona entre el grupo que consiste de litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butilitio, sec-butilitio, terc-butilitio, y sus mezclas;
 5 más preferentemente, el reactivo (Q1-react) se selecciona entre el grupo que consiste de litio, magnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butilitio y sus mezclas.

La reacción (Q1-reac) se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador (Q1-cat); el catalizador (Q1-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en yodo, 1,2-dibromometano, TiCl_4 , AlCl_3 , PbCl_2 , BiCl_3 , LiCl y sus mezclas.

10 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).

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

20 más preferentemente entre el grupo que consiste en THF, tolueno, heptano, hexano, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, metil-terc-butil éter, metoxiciclopentano, trialquil C_{1-4} amina y sus mezclas;

incluso de forma más preferente entre el grupo que consiste en THF, tolueno, heptano, hexano, 2-metil-THF, 1,2-dimetoxietano, trietilamina y sus mezclas. Cuando se usa heptano como disolvente, se usa a menudo como una mezcla de heptanos isoméricos.

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

En otra realización particular, el disolvente (Q1-disolv) y el disolvente (Q2-disolv) son idénticos.

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

La reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se pueden llevar a cabo a temperatura constante, o la temperatura puede modificarse durante el progreso de las reacciones. Por ejemplo, las reacciones pueden transcurrir durante un determinado tiempo a una primera temperatura y, a continuación, durante un tiempo posterior a una segunda temperatura diferente de la primera temperatura. Como alternativa, la temperatura puede modificarse continuamente durante la reacción.

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

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

Preferentemente, de 1,0 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 5 moles equivalentes, incluso de forma más preferente, se utilizan de 1,1 a 3 moles equivalentes de reactivo (Q1-react), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXV).

Preferentemente, de 1,0 a 10 moles equivalentes, más preferentemente de 1,1 a 5 moles equivalentes, incluso de forma más preferente de 1,1 a 3 moles equivalentes de cloroacetona, basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXV).

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

60 Preferentemente, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se llevan a cabo en atmósfera inerte. Preferentemente, la atmósfera inerte se consigue mediante el uso de un gas inerte seleccionado preferentemente entre el grupo que consiste en argón, otro gas noble, alcano de bajo punto de ebullición, nitrógeno y sus mezclas.

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

65 Tras la reacción (Q2-reac), se puede aislar el compuesto de fórmula (XXII) mediante métodos normalizados tales como evaporación de componentes volátiles, extracción, lavado, secado, concentración, cristalización, destilación,

cromatografía y cualquiera de sus combinaciones, que son conocidos per se por las personas expertas en la materia.

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

5

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

Preferentemente, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se llevan a cabo en un recipiente.

10 En otra realización preferida, la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) se pueden llevar a cabo en un recipiente añadiendo el reactivo (Q1-react) a una mezcla del compuesto de fórmula (XXV) y cloroacetona en un disolvente (Q1-disolv).

15 Preferentemente, para el aislamiento del compuesto de fórmula (XXII) tras la reacción (Q2-reac), se combina un reactivo (Q3) con la mezcla de reacción derivada de la reacción (Q2-reac); el reactivo (Q3) se selecciona entre el grupo que consiste en agua, metanol, etanol, ácido oxálico, ácido cítrico, NH_4Cl , HCl , HBr , HNO_3 , H_2SO_4 , H_3PO_4 , ácido acético, ácido propiónico, ácido fórmico y sus mezclas. Preferentemente, el reactivo (Q3) es agua o una solución acuosa de NH_4Cl ; más preferentemente, el reactivo (Q3) es agua.

20

Preferentemente, se usan de 0,01 a 1000 moles equivalentes, más preferentemente de 0,02 a 1000 moles equivalentes, de reactivo (Q3), basándose los moles equivalentes del mol de compuesto de fórmula (XXV). El reactivo (Q3) se usa para neutralizar cualquier exceso de reactivo (Q1-react), por tanto, la cantidad de reactivo (Q3) se ajusta con respecto al exceso de reactivo (Q1-react) utilizado en la reacción (Q1-reac).

25

El compuesto de fórmula (XXII) se aísla preferentemente utilizando métodos convencionales, tal como la evaporación de componentes volátiles, la hidrólisis y la acidificación opcional de restos con punto de ebullición más alto, extracción, y destilación.

30 Se puede purificar el compuesto de fórmula (XXII), preferentemente mediante cristalización o destilación a presión reducida.

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

35

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

Cualquier concentración se lleva a cabo preferentemente mediante destilación, preferentemente a presión reducida.

40 Los compuestos de fórmula (XX), (XX-T), (XXI), (XXII), (XXIII) y (23) son compuestos quirales, y las fórmulas comprenden todos los enantiómeros, así como todas las mezclas 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.

45 Los enantiómeros se pueden separar mediante un procedimiento convencional conocido en química orgánica, tal como cristalizaciones repetidas de la sal de (+)-ácido tartárico en un medio alcohólico, como se desvela 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.

50

Se puede realizar un seguimiento de cualquiera de las reacciones, la reacción (M1-reac), la reacción (N-reac), la reacción (Q1-reac) y la reacción (Q2-reac) mediante técnicas normalizadas, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia de infrarrojos (IR), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), espectrometría de masas junto con cromatografía líquida (EM-CL), o cromatografía en capa fina (CCF), y la elaboración de la mezcla de reacción puede comenzar, cuando la conversión del material de partida excede del 95 %, o cuando no se puede detectar más material de partida. El tiempo requerido para que se produzca esto dependerá de la temperatura precisa de reacción y de las concentraciones precisas de todos los reactivos, y puede variar de lote a lote.

55

60 Por lo general, se puede secar cualquier fase orgánica, preferentemente con MgSO_4 o Na_2SO_4 , si no se indica otra cosa.

Un sujeto adicional de la invención es un compuesto de fórmula (XXIII). Un sujeto adicional de la invención es un compuesto de fórmula (23).

65

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

fórmula (XX). Un sujeto adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXI) para la preparación del compuesto de fórmula (XXIII) o para la preparación del compuesto de fórmula (XX). Un sujeto adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXII) para la preparación del compuesto de fórmula (XXI).

- 5 Un sujeto adicional de la invención es el uso del compuesto de fórmula (XXV) para la preparación del compuesto de fórmula (XXII).

En comparación con la técnica anterior, el método de la presente invención ofrece algunas ventajas: De forma importante, la estructura completa de carbono del compuesto de fórmula (XX) se construye en unas pocas etapas químicas, usando solo reactivos baratos. Las pocas etapas químicas proporcionan obviamente un procedimiento económico. No se necesitan grupos protectores y por tanto se reduce la cantidad total de material utilizado, aumenta el tamaño del lote basándose en las cantidades molares.

En particular no se usan grupos protectores de tritilo o acetal y no es necesaria la protección de imidazoles. Por lo cual se reduce el número y la cantidad de reactivos necesarios, y como no son necesarias las etapas de protección o desprotección, el residuo se reduce, al contrario que cuando se utiliza, por ejemplo, un grupo protector de tritilo o acetal. El método tiene buenos rendimientos.

Ejemplos

Métodos

Se registraron los espectros de RMN ^1H y RMN ^{13}C en un equipo Varian VNMRS 500 (500 MHz para ^1H y 125 MHz para ^{13}C) en COCl_2 . Los desplazamientos químicos se expresaron en partes por millón en referencia a TMS y las constantes de acoplamiento (J) en Hercios.

El significa espectros de masas con ionización de electrones (70 eV), se obtuvieron en un espectrómetro AMD-604. ESI significa espectros de masas de ionización mediante electropulverización.

En el ejemplo 1, el THF no se secó con sodio. En el ejemplo 2 se usó NaH con este fin.

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

A una solución de 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (0,27 ml, 2,0 mmol) en THF (4,0 ml) a -78°C se añadió n-butillitio (2,0 ml de una solución 1.6 M en hexano, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min, y a continuación se añadió una solución de cloroacetona (0,24 ml, 3,0 mmol) en tolueno (0,42 ml) gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó a -78°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 indicó que el epóxido del título era el principal producto de la reacción. Tras 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). La combinación de extractos orgánicos se secó MgSO_4 , y se concentró a presión reducida para dar como resultado el epóxido del título en forma de un aceite con rendimiento cuantitativo. RMN ^1H : 1,59 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,83 (d a, J = 5,4, 1H), 2,98 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,21 (m, 1H). EM (EI): 162, 147, 133, 117 (100).

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

A una suspensión de magnesio (89 mg, 3,66 mmol) en THF (4,0 ml) se añadieron NaH (81 mg, al 60 % en aceite, 2,0 mmol), y, tras agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, 1-bromo-2,3-dimetilbenceno (0,40 ml, 2,96 mmol). Se produjo una reacción exotérmica, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a continuación a -20°C , y se añadió solución de cloroacetona (0,26 ml, 3,3 mol) en tolueno (0,63 ml) gota a gota durante 10 min. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se preparó una muestra por mezclado con agua, extracción con acetato de etilo, y evaporación del acetato de etilo con una corriente de nitrógeno. El análisis del resto mediante RMN ^1H indicó que era una mezcla de xileno y del oxirano del título.

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

El 2-(2,3-dimetilfenil)metiloxirano, compuesto de fórmula (XXII), preparado de acuerdo con el ejemplo 1 (158 mg, 0,97 mmol), se disolvió en tolueno (1,57 ml) y BF_3OEt_2 (0,006 ml, 0,05 mmol) se añadió a temperatura ambiente. Después de 2 h a temperatura ambiente, se mezcló una muestra con NaHCO_3 sólido, se filtró, se concentró a presión reducida, y el residuo se analizó mediante RMN ^1H . El producto bruto consistió esencialmente en 2-(2,3-dimetilfenil)propanal puro. RMN ^1H : 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 3,89 (dc, 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 4: 5-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-4-tosil-4,5-dihidrooxazol, compuesto de fórmula (23)

A una solución del compuesto XXII (2,07 g, 12,8 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió BF_3OEt_2 (0,1 molar en Et_2O , 4 ml, 0,4 mmol) durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el disolvente (diclorometano) se evaporó a continuación 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 Na_2CO_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 30 minutos más, y a continuación se mantuvo a 4 °C durante la noche. La filtración y el secado dieron como resultado 3,1 g (75 %) del compuesto de fórmula (23). RMN ^1H (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).

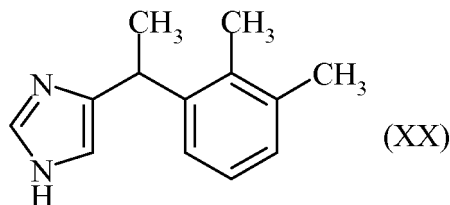
Ejemplo 5: Medetomidina, compuesto de fórmula (XX)

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 contenía aproximadamente 160 mmol de amoníaco) y se calentó a 110 °C durante 3 h. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad, y el residuo se mezcló con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (2 x 20 ml), y la combinación de orgánicos se lavó con agua (2 x 20 ml). La combinación de extractos se extrajo con una solución acuosa al 10 % de HCl (3 x 20 ml), y la combinación de extractos ácido se basificó con amoníaco gaseoso, y se extrajo con tolueno (2 x 20 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con Na_2SO_4 , y se concentró a presión reducida, para dar como resultado el compuesto de fórmula (XX) (1,57 g, 89 %). RMN ^1H : 1,56 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 4,35 (c, 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 amplio, 1H). RMN ^{13}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. EM (ESI): 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Este producto se redisolvió en acetonitrilo (10 ml), y se convirtió en una sal de clorhidrato con una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico (0,8 ml). La mezcla se concentró a sequedad, y el residuo se suspendió en dietiléter (30 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La filtración y el secado a presión reducida dieron como resultado 1,55 g (74 %) del compuesto de fórmula (XX) en forma de sal de clorhidrato.

REIVINDICACIONES

1. Método de preparación del compuesto de fórmula (XX);



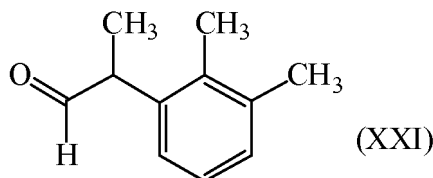
5

el método comprende cuatro etapas, las cuatro etapas son una etapa (Q1), una etapa (Q2), una etapa (N) y una etapa (M1);

el compuesto de fórmula (XX) se prepara en la etapa (M1);

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

la reacción (M1-reac) es una reacción entre un compuesto de fórmula (XXI),



15 un reactivo (M-react) y un reactivo (M-A) en un disolvente (M-disv);

el reactivo (M-react) 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;

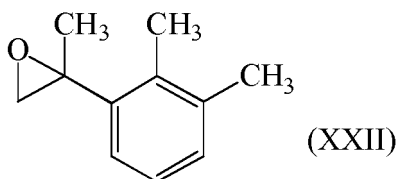
20 el reactivo (M-A) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, ácido sulfámico, p-toluenosulfonamida, bencenosulfonamida, 4-acetamidobencenosulfonamida, tritilamina, formamida, urea, urotropina, carbamato de etilo, acetamida y sus mezclas;

el disolvente (M-disv) se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilformamida, alcohol C₁₋₆, formamida, 1,2-dimetoxietano, NMP, tolueno, acetonitrilo, propionitrilo, carbamato de etilo, N,N-dimetilacetamida, agua, acetamida y sus mezclas;

25 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 de un compuesto de fórmula (XXII) con un catalizador (N-cat);



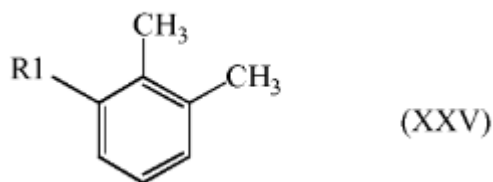
30

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, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HClO₄, BCl₃, BBr₃, BF₃OEt₂, BF₃SMe₂, BF₃THF, MgCl₂, MgBr₂, MgI₂, AlCl₃, Al(O-alquilo C₁₋₄)₃, SnCl₄, TiCl₄, Ti(O-alquilo C₁₋₄)₄, ZrCl₄, Bi₂O₃, BiCl₃, ZnCl₂, PbCl₂, FeCl₃, ScCl₃, NiCl₂, Yb(OTf)₃, Yb(Cl)₃, GaCl₃, AlBr₃, Ce(OTf)₃, LiCl, Cu(BF₄)₂, Cu(OTf)₂, NiBr₂(PPh₃)₂, NiBr₂, NiCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂, PtCl₂, InCl₃, sustancia sólida inorgánica ácida, resina de intercambio iónico ácida, carbón tratado con ácido inorgánico y sus mezclas;

35

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-react);



R1 es Br, Cl, o I;

el reactivo (Q1-react) se selecciona entre el grupo que consiste de litio, magnesio, aluminio, cinc, calcio, cloruro de propilmagnesio, bromuro de propilmagnesio, butillitio y sus mezclas;

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

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

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

2. Método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa (M1) 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);

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

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 el disolvente (M-disv).

3. Método de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el reactivo (M-react) se selecciona entre el grupo que consiste en isocianuro de p-toluenosulfonilmetilo, isocianuro de bencenosulfonilmetilo y sus mezclas.

4. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, 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.

5. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente (M-disv) 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.

6. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción (M1-reac) se lleva a cabo 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, NaHCO₃, Na₂CO₃, (NH₄)HCO₃, (NH₄)₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, KF y sus mezclas.

7. Método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto (M-comp) se selecciona entre el grupo que consiste en amoniaco, tritilamina, NaCN, KCN, piperidina, tBuOK, tBuONa, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, KF y sus mezclas.

8. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 7, 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, H₂SO₄, H₃PO₄, BCl₃, BF₃OEt₂, MgCl₂, MgBr₂, AlCl₃, ZnCl₂, Cu(BF₄)₂, silicato de aluminio, resina de intercambio iónico ácida, carbono tratado con HCl, H₂SO₄ o HNO₃, y sus mezclas.

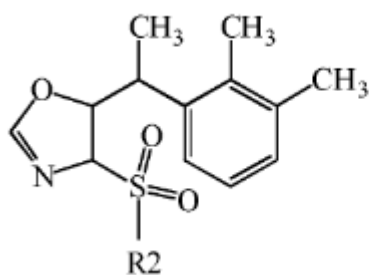
9. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R1 es Br.

10. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 o 9, en el que el reactivo (Q1-react) se selecciona entre el grupo que consiste en litio, magnesio, aluminio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropilmagnesio, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio y sus mezclas.

11. Método de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la reacción (Q1-reac) se lleva a cabo en presencia de un catalizador (Q1-cat);

el catalizador (Q1-cat) se selecciona entre el grupo que consiste en yodo, 1,2-dibromometano, TiCl₄, AlCl₃, PbCl₂, BiCl₃, LiCl y sus mezclas.

12. Compuesto de fórmula (XXIII),



(XXIII)

en la que

R2 es 4-tolilo, fenilo, 4-acetamidofenilo, metilo o trifluorometilo.

5

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R2 es 4-tolilo.