



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111528** (13) **C2**
(51) МПК**C07C 45/51** (2006.01)**C07C 45/58** (2006.01)**C07C 47/228** (2006.01)**C07D 303/02** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2014 10216	(72) Винахідник(и):	Сарагоса Дьорвальд Флоренсіо (CH), Кулеша Анна (CH), Ельцнер Штефан (CH), Буйок Роберт (PL), Вробель Збігнев (PL), Войцеховські Кшиштоф (PL)
(22) Дата подання заявки:	15.11.2012	(73) Власник(и):	ЛОНЗА ЛТД, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2016	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	12174104.5, 61/665,528, 12189239.2, PCT/EP2012/070879, 12192627.3	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0153692 A2, 04.09.1985 US 6313354 B1, 06.11.2001 JP 51100041 A, 03.09.1976 JP 51100042 A, 03.09.1976 Saurekatalysierte Umlagerungen von 1,5-Dimethyl-6-methyliden-tricyclo[3.2.1.0]oct-3-en-8-endo-olen / Mukherjee-Muller et al. // Helvetica Chimica Acta. – 1977. – Vol. 60. - № 5. – P. 1758-1780
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	28.06.2012, 28.06.2012, 19.10.2012, 22.10.2012, 14.11.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US, EP, EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.03.2015, Бюл.№ 5		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2016, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/072799, 15.11.2012		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-(2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ)-1-ПРОПАНАЛЮ 3 ВИКОРИСТАННЯМ ХЛОРАЦЕТОНУ**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання 2-(2,3-диметилфеніл)-1-пропаналю, виходячи з 1-бром-2,3-диметилбензолу і хлорацетону.



UA 111528 C2

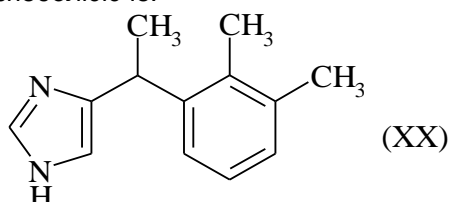
Винахід розкриває спосіб одержання 2-(2,3-диметилфеніл)-1-пропаналь виходячи з 1-бром 2,3-диметилбензолу і хлорацетону, його застосування в парфумерних виробках і його застосування для одержання медетомідину.

Ароматичні альдегіди широко застосовують як смакові та ароматизуючі речовини в косметичних засобах, парфумерних виробках, і багатьох товарах побутової хімії. Як відомо, альфа, бета-ненасичені ароматичні альдегіди, такі як заміщені коричні альдегіди, мають яскраво виражений аромат і, отже, використовуються в парфумерній промисловості.

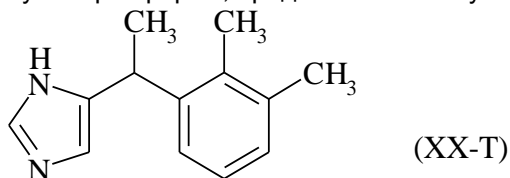
WO 98/45237 А розкриває визначені ароматичні альдегіди, спосіб їх одержання, виходячи з ацеталей ацетофенону, їх застосування як парфумерних виробів і їх застосування як проміжних сполук для одержання 3-арилпропаналей. Вони мають мускусний аромат.

Парфумерна промисловість і промисловість побутової хімії відчувають постійну потребу в нових парфумерних виробках з цікавими, новими і ще не доступними ароматизуючими речовинами з метою збільшення можливого вибору ароматизуючих речовин і адаптації ароматизуючих речовин до попиту моди, що постійно змінюється. До того ж, відповідні речовини повинні бути синтезовані економічно і мати стабільну якість. Перевагу надають високочистим і сильним ароматизуючим речовинам. Даний винахід забезпечує новий альфа, бета-ненасичений ароматичний альдегід, який має сильний і цікавий альдегідний запах, інтенсивно пряний і солодкий, і удосконалений спосіб його одержання.

Медетомідин являє собою сполуку формули (XX) і є альфа² адренергічним агоністом, який в даний час застосовується як седативний і анагезуючий засіб в ветеринарії і оцінюється як знеболююче.



Медетомідин являє собою 4-алкілімідазол. 4-Алкілімідазоли без додаткових замісників на атомі азоту звичайно є сумішами двох таутомерів. Наприклад, у випадку медетомідину, дві таутомерні форми, представлені сполукою формули (XX) і сполукою формули (XX-T),



будуть звичайно взаємоперетворюватися, якщо медетомідин знаходиться в розчині або некристалічному стані. Чи переважає одна із таутомерних форм, або вони присутні в рівних кількостях, залежить від різних факторів, таких як pH, розчинник або температура.

В даному тексті, формула (XX) використовується для медетомідину і, як передбачається, включає як таутомерні форми, так і їх суміші.

US 2010/0048915 А розкриває спосіб одержання медетомідину за реакцією галогенованих імідазолів з 2,3-диметилбензальдегідом з використанням реактивів Грин'єра.

Cordi і др., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593, розкриває одержання медетомідину за реакцією 4-імідазолкарбоксальдегіду з бромідом 2,3-диметилфенілмагнію.

WO 00/42851 А розкриває застосування медетомідину для інгібування обростання морськими організмами поверхонь.

У відомих способах одержання сполуки формули (XX) часто використовують захисні групи, наприклад, трифенілметильні (тритильні) залишки, що викликає високу витрату матеріалів і необхідність проведення стадій введення/зняття захисту. Отже, ці синтези є довгими і дорогими. Більш того, використовують досить дорогі та такі, що не є легко доступними, вихідні речовини.

Існувала потреба в шляху синтезу, який не вимагає використання захисних груп, починається з менш дорогих субстратів, дозволяє уникнути великих об'ємів відходів і має задовільні виходи.

У нижченаведеному тексті, галоген означає F, Cl, Br або I, переважно Cl, Br або I;

"алкіл" означає лінійний, розгалужений, циклічний або цикло-алкіл, переважно він має загальноприйняте значення - лінійний або розгалужений алкіл; якщо не вказано інше. Приклади "алкілу" включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил,

гексил, гептил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборніл, адамантил, і т.п.;

"циклічний алкіл" або "циклоалкіл", як передбачається, включає циклоаліфатичні, біциклоаліфатичні та трициклічні аліфатичні залишки;

5 "алкан" означає лінійний, розгалужений або циклічний алкан, переважно лінійний або розгалужений алкан;

"алканол" означає гідроксіалкан з алканом, що має визначене вище значення, також з його кращими варіантами здійснення;

Ас ацетил;

10 tBu третинний бутил;

DBU 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен;

DABCO 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан;

ДМФА N, N-диметилформамід;

гексани суміш ізомерних гексанів;

15 NMP N-метил-2-піролідон;

OTf трифторметансульфонат, також відомий як трифлат;

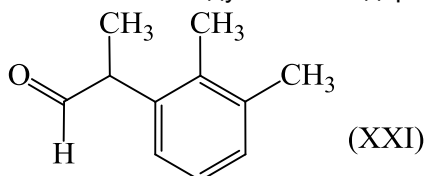
сульфамінова кислота HO-SO₂-NH₂;

ТГФ тетрагідрофуран;

ксилол 1,2-диметилбензол, 1,3-диметилбензол, 1,4-диметилбензол або їх суміш;

20 якщо не вказано інше.

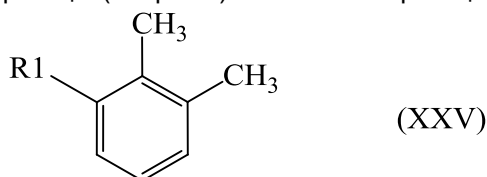
Об'єктом винаходу є спосіб одержання сполуки формули (XXI);



спосіб включає дві стадії, двома стадіями є стадія (Q1) і стадія (Q2);

стадія (Q1) включає реакцію (Q1-реак.);

25 реакція (Q1-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXV) з реагентом (Q1-реак.);



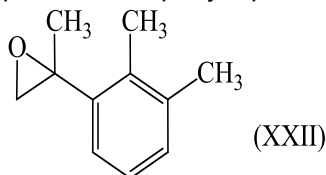
R1 означає Br, Cl, або I;

реагент (Q1-реак.) вибирають із групи, що складається із літію, магнію, алюмінію, цинку, кальцію, хлориду пропілмагнію, броміду пропілмагнію, бутиллітію і їх сумішей;

30 стадія (Q2) включає реакцію (Q2-реак.);

реакція (Q2-реак.) являє собою реакцію реакційного продукту реакції (Q1-реак.) з хлорацетоном;

реакційний продукт реакції (Q2-реак.) являє собою сполуку формули (XXII);



35 яку перетворюють на сполуку формули (XXI).

Переважно, R1 означає Br.

Переважно, реагент (Q1-реак.) вибирають із групи, що складається із літію, магнію, алюмінію, хлориду ізопропілмагнію, броміду ізопропілмагнію, н-бутиллітію, втор-бутиллітію, трет-бутиллітію, і їх сумішей;

40 більш краще, реагент (Q1-реак.) вибирають із групи, що складається із літію, магнію, хлориду ізопропілмагнію, броміду ізопропілмагнію, н-бутиллітію і їх сумішей.

Реакція (Q1-реак.) може бути проведена за присутності каталізатора (Q1-кат.);

каталізатор (Q1-кат.) вибирають із групи, що складається із йоду, 1,2-диброметану, TiCl₄, AlCl₃, PbCl₂, BiCl₃, LiCl і їх сумішей.

45 Переважно реакцію (Q1-реак.) проводять в розчиннику (Q1-розч.).

Переважно реакцію (Q2-реак.) проводять в розчиннику (Q2-розч.).

Переважно, розчинник (Q1-розч.) і розчинник (Q2-розч.) є однаковими або різними і незалежно один від одного вибирають із групи, що складається із ТГФ, толуолу, гептану, метилциклогексану, етилциклогексану, гексану, 2-метил-ТГФ, NMP, діетилового ефіру, метил-трет-бутилового ефіру, метоксициклопентану, діізопропілового ефіру, 2,2,5,5-тетраметил-ТГФ, 1,2-диметоксіетану, N, N,N',N'-тетраметил-1,2-етилендіаміну, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану, три-С₁₋₄ алкіламіну і їх сумішей;

більш краще із групи, що складається із ТГФ, толуолу, гептану, гексану, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксіетану, метил-трет-бутилового ефіру, метоксициклопентану, три-С₁₋₄ алкіламіну і їх сумішей;

ще більш краще із групи, що складається із ТГФ, толуолу, гептану, гексану, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксіетану, триетиламіну і їх сумішей.

Коли як розчинник використовують гептан, його часто використовують в вигляді суміші ізомерних гептанів.

В одному окремому варіанті, розчинник (Q1-розч.) являє собою ТГФ, гексан або їх суміш, і розчинник (Q2-розч.) являє собою ТГФ, гексан, толуол або їх суміш.

В іншому окремому варіанті, розчинник (Q1-розч.) і розчинник (Q2-розч.) є однаковими.

Реакційні температури реакції (Q1-реак.) і реакції (Q2-реак.) є однаковими або різними і незалежно одна від одної переважно становлять від -100 до 150 °С, більш краще від -90 до 100 °С, і ще більш краще від -80 до 80 °С.

Реакція (Q1-реак.) і реакція (Q2-реак.) можуть бути проведені при постійній температурі, або температура може змінюватися з перебігом реакцій. Наприклад, реакції можуть протікати впродовж визначеного часу при першій температурі, і потім впродовж наступного часу при другій температурі, що відрізняється від першої температури. Альтернативно, температура може змінюватися з перебігом реакції постійно.

Реакційний час реакції (Q1-реак.) і реакції (Q2-реак.) є однаковим або різним і незалежно один від одного переважно становить від 30 хв до 48 год., більш краще від 1 до 24 год., ще більш краще від 2 до 12 год.

Кількості розчинника (Q1-розч.) і розчинника (Q2-розч.) є однаковими або різними і незалежно одна від одної переважно є 2-40 кратними, більш краще 3-20 кратними, ще більш краще 5-10 кратними, від маси сполуки формули (XXV) у випадку розчинника (Q1-розч.), і від маси реакційного продукту реакції (Q1-реак.) у випадку розчинника (Q2-розч.).

Переважно використовують від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш краще від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш краще від 1.1 до 3 моль еквівалентів реагенту (Q1-реак.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXV).

Переважно використовують від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш краще від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш краще від 1.1 до 3 моль еквівалентів хлорацетону, де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXV).

Переважно реакцію (Q1-реак.) і реакцію (Q2-реак.) проводять при атмосферному тиску.

Переважно реакцію (Q1-реак.) і реакцію (Q2-реак.) проводять в інертній атмосфері. Переважно, інертна атмосфера досягається шляхом застосування інертного газу, переважно вибраного із групи, що складається із аргону, іншого благородного газу, низькокиплячого алкану, азоту і їх сумішей.

Низькокиплячий алкан переважно являє собою С₁₋₃ алкан, тобто метан, етан або пропан.

Після реакції (Q2-реак.), сполука формули (XXII) може бути виділена за допомогою стандартних методів, таких як упарювання летких компонентів, екстрагування, промивання, сушіння, концентрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація, які самі по собі відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

Переважно, реакційний продукт реакції (Q1-реак.) не виділяють.

Переважно реакцію (Q1-реак.) і реакцію (Q2-реак.) проводять послідовно.

Переважно реакцію (Q1-реак.) і реакцію (Q2-реак.) проводять в одній реакційній посудині.

В другому кращому варіанті, реакція (Q1-реак.) і реакція (Q2-реак.) можуть бути проведені в одній реакційній посудині шляхом додавання реагенту (Q1-реак.) до суміші сполуки формули (XXV) і хлорацетону в розчиннику (Q1-розч.).

Переважно, для виділення сполуки формули (XXII) після реакції (Q2-реак.), реагент (Q3) об'єднують з реакційною сумішшю, одержаною при реакції (Q2-реак.);

реагент (Q3) вибирають із групи, що складається із води, метанолу, етанолу, щавлевої кислоти, лимонної кислоти, NH₄Cl, HCl, HBr, HNO₃, H₂SO₄, H₃PO₄, оцтової кислоти, пропіонової кислоти, муршиної кислоти і їх сумішей.

Переважно, реагентом (Q3) є вода або водний NH₄Cl;

більш краще, реагентом (Q3) є вода.

Переважаю використовують від 0.01 до 1000 моль еквівалентів, більш краще від 0.02 до 1000 моль еквівалентів реагенту (Q3), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXV). Реагент (Q3) використовують для нейтралізації будь-якого надлишку реагенту (Q1-реаг.), отже, кількість реагенту (Q3) коригується з урахуванням надлишку реагенту (Q1-реаг.), що використовується в реакції (Q1-реак.).

Сполуку формули (XXII) переважно виділяють із застосуванням звичайних методів, таких як упарювання летких компонентів, гідроліз і необов'язкове підкислення більш висококиплячого залишку, екстрагування і дистиляція.

Будь-яке екстрагування водної фази переважно здійснюють розчинником (Q-екстракт), розчинник (Q-екстракт) являє собою бензол, толуол, етилацетат або ізопропілацетат.

Переважаю будь-яку органічну фазу можна сушити сульфатом магнію.

Будь-яке концентрування переважно здійснюють шляхом дистиляції, переважно при зниженому тиску.

Сполуку формули (XXII) переважно можна очистити шляхом кристалізації або дистиляції при зниженому тиску.

Переважаю, сполуку формули (XXI) одержують на стадії (N);

стадія (N) включає реакцію (N-реак.);

стадію (N) здійснюють після стадії (Q2);

реакція (N-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXII) з каталізатором (N-кат.);

каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HClO₄, BCl₃, BBr₃, BF₃OEt₂, BF₃SM₂, BF₃TGF, MgCl₂, MgBr₂, MgI₂, AlCl₃, Al(O-C₁₋₄ алкілу)₃, SnCl₄, TiCl₄, Ti(O-C₁₋₄ алкілу)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, кислотної неорганічної твердої речовини, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого неорганічною кислотою і їх сумішей.

Сполуку формули (XXII) переважно одержують за реакцією (Q2-реак.).

Переважаю, кислотна неорганічна тверда речовина в переліку можливих сполук для каталізатора (N-кат.) являє собою алюмосилікат.

Переважаю, кислотну іонообмінну смолу в переліку можливих сполук для каталізатора (N-кат.) вибирають із групи, що складається із співполімерів стиролу і дивінілбензолу і перфторованих розгалужених або лінійних поліетиленів, причому ці полімери функціоналізовані SO₃H групами;

більш краще, кислотну іонообмінну смолу вибирають із групи, що складається із співполімерів стиролу і дивінілбензолу, які містять більше 5 % дивінілбензолу, що бажано є макропористими, і перфторованих поліетиленів, причому ці полімери функціоналізовані SO₃H групами.

Переважаю, неорганічну кислоту в переліку можливих сполук для каталізатора (N-кат.), якою обробляють вуглець, вибирають із групи, що складається із HCl, H₂SO₄ і HNO₃.

Переважаю, каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, BCl₃, BF₃OEt₂, MgCl₂, MgBr₂, AlCl₃, ZnCl₂, Cu(BF₄)₂, алюмосилікату, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого HCl, H₂SO₄ або HNO₃, і їх сумішей;

більш краще, каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, мурашиної кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, HCl, H₂SO₄, BF₃OEt₂, Cu(BF₄)₂, алюмосилікату, кислотної іонообмінної смоли, і їх сумішей;

ще більш краще каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, H₂SO₄, BF₃OEt₂, Cu(BF₄)₂, алюмосилікату, кислотної іонообмінної смоли, і їх сумішей;

зокрема каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, H₂SO₄, BF₃OEt₂ і їх сумішей.

Переважаю реакцію (N-реак.) проводять в розчиннику (N-розч.).

Розчинник (N-розч.) переважно вибирають із групи, що складається із води, трет-бутанолу, ізопропанолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, метил-ТГФ, NMP, діоксану, 1,2-диметоксітану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, хлороформу, толуолу, бензолу, хлорбензолу, гексану, циклогексану, етилацетату, оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти і їх сумішей;

більш краще із води, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксіетану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, хлороформу, толуолу, циклогексану, етилацетату, оцтової кислоти, мурашиної кислоти і їх сумішей;

5 ще більш краще із води, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксіетану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, толуолу, етилацетату і їх сумішей;
зокрема із ацетонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, дихлорметану, толуолу, етилацетату і їх сумішей.

Каталізатор (N-кат.) може бути використаний в чистій формі або у вигляді гідрату.

Каталізатор (N-кат.) може бути використаний у вигляді розчину в розчиннику (N-розч.).

10 Переважно, молярне співвідношення між каталізатором (N-кат.) і сполукою формули (XXII) становить від 1: 1000 до 10: 1, більш краще від 1: 100 до 5: 1, ще більш краще від 1: 50 до 1: 1, зокрема від 1: 25 до 1: 2.

Переважно, реакційна температура реакції (N-реак.) становить від -20 до 200 °С, більш краще від 0 до 150 °С, ще більш краще від 10 до 100 °С.

15 Реакція (N-реак.) може бути проведена в системі, яка є закритою або сполучається з атмосферою.

В закритій системі, тиск залежить головним чином від температури кипіння розчинника (N-розч.) і від реакційної температури реакції (N-реак.).

20 Переважно реакцію (N-реак.) проводять при тиску від 0.01 бар до 20 бар, більш краще від 0.1 до 10 бар, ще більш краще від атмосферного тиску до 5 бар.

Більш краще, реакцію (N-реак.) проводять у відкритій системі.

Переважно, реакційний час реакції (N-реак.) становить від 30 хв до 72 год., більш краще від 1 год. до 48 год., ще більш краще від 1.5 год. до 24 год.

25 Альтернативно, реакція (N-реак.) може бути проведена у вигляді безперервної газофазової реакції шляхом пропускання упареної сполуки формули (XXII) над каталізатором (N-кат.). Ця газофазова реакція може бути проведена за присутності інертного газу, інертний газ переважно вибирають із групи, що складається із азоту, благородного газу і діоксиду вуглецю.

30 Після реакції (N-реак.), сполука формули (XXI) може бути виділена за допомогою стандартних методів, таких як упарювання летких компонентів, екстрагування, промивання, сушіння, концентрування, фільтрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація, які самі по собі відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

Переважно, будь-які леткі компоненти, що містяться в реакційній суміші або додані або утворені в ході обробки, можна видалити шляхом упарювання при зниженому тиску.

35 Переважно, реакційну суміш, яка утворюється після реакції (N-реак.) або будь-яку водну фазу в ході обробки суміші після реакції (N-реак.) можна екстрагувати розчинником (М-екстр.), розчинник (М-екстр.) переважно вибирають із групи, що складається із води, толуолу, бензолу, ксилолу, хлорбензолу, дихлорметану, хлороформу, складного C₁₋₈ алкілового ефіру оцтової кислоти і їх комбінацій;

40 складний C₁₋₈ алкіловий ефір оцтової кислоти переважно являє собою складний C₁₋₄ алкіловий ефір оцтової кислоти, більш краще вибраний із групи, що складається із етилацетату, ізопропілацетату і бутилацетату;

переважно розчинник (М-екстр.) вибирають із групи, що складається із толуолу, дихлорметану, етилацетату, ізопропілацетату і їх сумішей.

45 Переважно, будь-яке промивання будь-якої органічної фази після реакції (N-реак.) можна здійснити за допомогою води, за допомогою основи (М-підлуг.), водного розчину основи (М-підлуг.), за допомогою водного розчину кислоти (М-кислота) або сольового розчину.

Переважно основу (М-підлуг.) вибирають із групи, що складається із NaHCO₃, Na₂CO₃, NaOH і їх сумішей.

50 Переважно, основу (М-підлуг.) добавляють в такій кількості, що рН одержуваної суміші становить від 7 до 12, більш краще від 8 до 10, ще більш краще від 8 до 9.

Переважно, кислоту (М-кислоту) вибирають із групи, що складається із щавлевої кислоти, лимонної кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, винної кислоти, NH₄Cl, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄ і їх сумішей.

55 Будь-яке екстрагування або промивка може здійснюватися з подальшим фільтруванням і концентруванням екстракту або промитої суміші.

В другому кращому варіанті, сполуку формули (XXI) очищають після реакції (N-реак.) за допомогою хроматографії.

Переважно будь-яку органічну фазу можна сушити над MgSO₄ або Na₂SO₄.

60 Будь-яке концентрування переважно здійснюють шляхом дистиляції, переважно при зниженому тиску.

Сполуку формули (XXI) можна одержати на стадії (N) у вигляді альдегіду, як зображено в формулі (XXI), але також у вигляді її гідрату або напівцеталю. Напівцеталь сполуки формули (XXI), який може бути одержаний як продукт зі стадії (N), може бути продуктом реакції приєднання між альдегідом, як зображено в формулі (XXI), і спиртом, вибраним із групи, що складається із трет-бутанолу і ізопропанолу, або між альдегідом, як зображено в формулі (XXI), і будь-яким спиртом, який використовують в ході виділення після реакції (N-реак.).

Також такий гідрат і такий напівцеталь можна безпосередньо використовувати на стадії (M1).

Коли сполуку формули (XXI) одержують за реакцією (N-реак.) у вигляді її гідрату або напівцеталю, гідрат або напівцеталь можна перетворити на альдегід за допомогою стандартних реакцій, відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

Сполука формули (XXI) може бути використана як ароматизуюча речовина, переважно в парфумерних виробках або товарах побутової хімії.

Сполуку формули (XXI) також можна застосовувати для одержання медетомідину, який являє собою сполуку формули (XX).

Сполуку формули (XX) переважно одержують із сполуки формули (XXI) за допомогою способу (M);

спосіб (M) включає стадію (M1);

стадія (M1) включає реакцію (M1-реак.);

реакція (M1-реак.) являє собою реакцію між сполукою формули (XXI), реагентом (M-реак.) і реагентом (M-A) в розчиннику (M-розч.);

реагент (M-реак.) вибирають із групи, що складається із п-толуолсульфонілметилізоціаніду, трифторметансульфонілметилізоціаніду, метансульфонілметилізоціаніду, бензолсульфонілметилізоціаніду, 4-ацетамідобензолсульфонілметилізоціаніду і їх сумішей;

реагент (M-A) вибирають із групи, що складається із аміаку, сульфамінової кислоти, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, 4-ацетамідобензолсульфонаміду, тритиламіну, формаміду, сечовини, уротропіну, етилкарбамату, ацетаміду і їх сумішей;

розчинник (M-розч.) вибирають із групи, що складається із N, N-диметилформаміду, C₁₋₆ алканолу, формаміду, 1,2-диметоксіетану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N, N-диметилацетаміду, води, ацетаміду і їх сумішей.

Переважно, реагент (M-реак.) вибирають із групи, що складається із п-толуолсульфонілметилізоціаніду, бензолсульфонілметилізоціаніду і їх сумішей;

більш краще, реагент (M-реак.) являє собою п-толуолсульфонілметилізоціанід.

Переважно, реагент (M-A) вибирають із групи, що складається із аміаку, сульфамінової кислоти, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, 4-ацетамідобензолсульфонаміду, тритиламіну, формаміду і їх сумішей;

більш краще, реагент (M-A) вибирають із групи, що складається із аміаку, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, формаміду, 4-ацетамідобензолсульфонаміду, тритиламіну і їх сумішей;

ще більш краще, реагент (M-A) вибирають із групи, що складається із аміаку, п-толуолсульфонаміду, формаміду, і їх сумішей;

зокрема, реагент (M-A) являє собою аміак або формамід.

Переважно реакцію (M1-реак.) проводять за присутності сполуки (M-спол.), сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається із аміаку, тритиламіну, NaCN, KCN, піперидину, DBU, DABCO, триетиламіну, трибутиламіну, 4-диметиламінопіридину, піридину, tBuOK, tBuONa, NaHCO₃, Na₂CO₃, (NH₄)HCO₃, (NH₄)₂CO₃, KHCO₃, K₂CO₃, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, KF і їх сумішей;

переважно, сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається із аміаку, тритиламіну, NaCN, KCN, піперидину, tBuOK, tBuONa, KOH, K₂CO₃, Na₂CO₃, KF і їх сумішей;

більш краще, сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається із аміаку, NaCN, KCN, піперидину, tBuOK, tBuONa, K₂CO₃, Na₂CO₃, KF і їх сумішей;

ще більш краще, сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається із аміаку, NaCN, K₂CO₃, tBuOK, tBuONa, Na₂CO₃ і їх сумішей;

зокрема, сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається із аміаку, NaCN, tBuOK, tBuONa, K₂CO₃, Na₂CO₃ і їх сумішей;

більш конкретно, сполука (M-спол.) являє собою K₂CO₃, Na₂CO₃, NaCN або аміак;

ще більш конкретно, сполука (M-спол.) являє собою Na₂CO₃, NaCN або аміак.

Переважно, розчинник (M-розч.) вибирають із групи, що складається із N, N-диметилформаміду, метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, бутанолу, пентанолу,

гексанолу, води, формаміду, 1,2-диметоксітану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N, N-диметилацетаміду, ацетаміду і їх сумішей;

більш краще, розчинник (М-розч.) вибирають із групи, що складається із N, N-диметилформаміду, метанолу, етанолу, етилкарбамату, формаміду, ацетаміду і їх сумішей.

5 Реагент (М-А) може застосовуватися як такий, або у вигляді розчину в розчиннику (М-А). Розчинник (М-А) є однаковим з розчинником (М-розч.) або відрізняється від нього, переважно однаковим, і включає ту ж групу розчинників, що й розчинник (М-розч.), в тому числі в частині всіх кращих варіантів розчинника(М-розч.).

10 Коли реагентом (М-А) є аміак, тоді реагент (М-А) переважно використовують у вигляді розчину, переважно у вигляді розчину в метанолі або етанолі.

У випадку етилкарбамату, формаміду і ацетаміду, реагент (М-А) може бути однаковим з (М-розч.) і може використовуватися як розчинник (М-розч.).

Переважно, реакційна температура реакції (М1-реак.) становить від -10 до 250 °С, більш краще від 0 до 200 °С, ще більш краще від 10 до 180 °С.

15 Реакція (М1-реак.) може бути проведена в системі, яка є закритою або сполучається з атмосферою;

переважно реакцію (М1-реак.) проводять в закритій системі.

В закритій системі, тиск залежить головним чином від температури кипіння розчинника (М-розч.), від кількості використовуваного аміаку і від реакційної температури реакції (М1-реак.);

20 переважно реакцію (М1-реак.) проводять при тиску від атмосферного тиску до 20 бар, більш краще від атмосферного тиску до 10 бар, ще більш краще від атмосферного тиску до 5 бар.

Переважно, реакційний час реакції (М1-реак.) становить від 30 хв до 72 год., більш краще від 30 хв до 48 год., ще більш краще від 30 хв до 24 год.

25 Реакцію (М1-реак.) можна проводити при постійній температурі, або температура може змінюватися в ході реакції. Наприклад, реакція може протікати впродовж визначеного часу при першій температурі, і потім впродовж заданого часу при другій температурі, що відрізняється від першої температури;

альтернативно, температура може змінюватися з перебігом реакції постійно.

30 Переважно використовують від 0.5 до 10 моль еквівалентів, більш краще від 0.5 до 5 моль еквівалентів, ще більш краще від 0.5 до 3 моль еквівалентів реагенту (М-реак.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

35 Коли використовують один або декілька реагентів (М-А), що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, загальна кількість речовин, що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, що використовуються як реагент (М-А), переважно становить від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш краще від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш краще від 1.1 до 3 моль еквівалентів, де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

40 Коли як реагент (М-А) використовують аміак, формамід, етилкарбамат або їх суміші, переважно використовують від 1.0 до 100 моль еквівалентів, більш краще від 1.1 до 50 моль еквівалентів, ще більш краще від 1.1 до 30 моль еквівалентів аміаку, формаміду, етилкарбамату або їх сумішей, де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

45 Коли як реагент (М-А) використовують одну або декілька речовин, що вибрані з групи, що складається із аміаку, формаміду і етилкарбамату, і одну або декілька речовин, що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, наведені кількості для аміаку, формаміду і етилкарбамату, і наведені кількості для однієї або декількох речовин, що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, складають в сумі загальну кількість реагенту (М-А); загальна кількість реагенту (М-А) переважно становить від 1.0 до 100 моль еквівалентів, більш краще від 1.1 до 50 моль еквівалентів, ще більш краще від 1.1 до 30 моль еквівалентів, де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

50 Переважно використовують від 0.01 до 15 моль еквівалентів, більш краще від 0.02 до 10 моль еквівалентів, ще більш краще від 0.02 до 5 моль еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

55 Коли реагент (М-А) не являє собою одну або декілька речовин, що вибрані з групи, що складається із аміаку, формаміду і етилкарбамату, тоді переважно використовують від 1 до 15 моль еквівалентів, більш краще від 1 до 10 моль еквівалентів, ще більш краще від 1 до 5 моль еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

Переважно, кількість розчинника (М-розч.) дорівнює 0.5-20 кратній, більш краще 1-20 кратній, ще більш краще 2-20 кратній, від маси сполуки формули (XXI).

Переважно реакцію (М1-реак.) проводять в інертній атмосфері.

Коли як реагент (М-А) використовують тритиламін, продукт реакції (М1-реак.) може являти собою N-третилмедетомідин і тритильний залишок повинен бути видалений.

Переважає в цьому випадку спосіб одержання сполуки формули (XX) включає додаткову стадію (М2); стадію (М2) здійснюють після стадії (М1); стадія (М2) включає реакцію (М2-реак.);

5 реакція (М2-реак.) являє собою обробку продукту реакції (М1-реак.) кислотою (М-кислота детрит.). Кислоту (М-кислота детрит.) переважно вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, пропіонової кислоти, мурашиної кислоти, HCl або їх сумішей.

Кислота (М-кислота детрит.) може бути використана у вигляді водного розчину.

10 Може бути використана будь-яка послідовність реакції реагенту (М-реак.) і реагенту (М-А) зі сполукою формули (XXI) в реакції (М1-реак.):

сполуку формули (XXI) можна спочатку піддати реакції з реагентом (М-реак.) і потім додати реагент (М-А);

або

15 сполуку формули (XXI) можна спочатку піддати реакції з реагентом (М-А) і потім додати реагент (М-реак.);

або

20 сполуку формули (XXI) можна одночасно піддати реакції з реагентом (М-реак.) і з реагентом (М-А), цей варіант здійснення переважно придатний для випадку, коли реагент (М-А) і розчинник (М-розч.) є однаковими і являють собою формамід, етилкарбамат або ацетамід; переважно формамід.

Переважає, сполуку формули (XXI) спочатку піддають реакції з реагентом (М-реак.) і потім додають реагент (М-А);

або

25 сполуку формули (XXI) одночасно піддають реакції з реагентом (М-реак.) і з реагентом (М-А).

Отже, стадія (М1) може бути здійснена трьома альтернативними шляхами, трьома альтернативними шляхами є альтернатива (М1-А1), альтернатива (М1-А2) і альтернатива (М1-А3).

30 Альтернатива (М1-А1) включає дві послідовні стадії, першу стадію (М1-А1-1) і другу стадію (М1-А1-2);

стадія (М1-А1-1) включає реакцію (М1-А1-1);

реакція (М1-А1-1) являє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (М-реак.) за присутності сполуки (М-спол.) в розчиннику (М-розч.);

стадія (М1-А1-2) включає реакцію (М1-А1-2);

35 реакція (М1-А1-2) являє собою реакцію реакційного продукту реакції (М1-А1-1) з реагентом (М-А) в розчиннику (М-розч.).

Переважає, реакційна температура реакції (М1-А1-1) становить від -10 до 250 °C, більш краще від 0 до 200 °C, ще більш краще від 10 до 180 °C.

40 Переважає, реакційна температура реакції (М1-А1-2) становить від 20 до 250 °C, більш краще від 50 до 200 °C, ще більш краще від 80 до 180 °C.

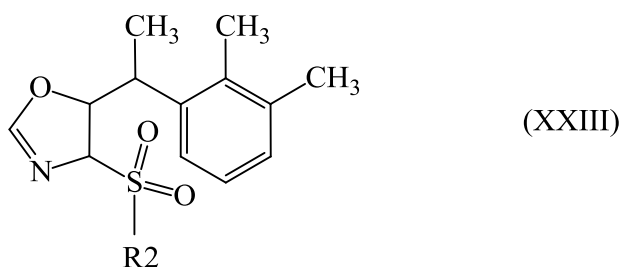
Переважає в реакції (М1-А1-1) використовують від 0.01 до 1 моля еквівалентів, більш краще від 0.02 до 1 моля еквівалентів, ще більш краще від 0.02 до 1 моля еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

Реакція (М1-А1-2) може бути проведена за присутності сполуки (М-спол.).

45 Коли реагент (М-А) не являє собою одну або декілька речовин, що вибрані з групи, що складається із аміаку, формаміду і етилкарбамату, тоді реакцію (М1-А1-2) переважно проводять за присутності сполуки (М-спол.); переважно використовують від 1 до 15 моль еквівалентів, більш краще від 1 до 10 моль еквівалентів, ще більш краще від 1 до 5 моль еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

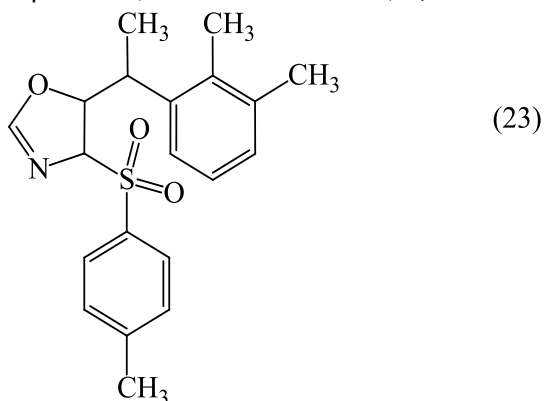
50 Після реакції (М1-А1-1), реакційний продукт реакції (М1-А1-1) може бути виділений за допомогою стандартних методів, таких як гідроліз, фільтрування, упарювання летких компонентів, екстрагування, промивання, сушіння, концентрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація, які самі по собі відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

Реакційний продукт реакції (М1-А1-1) являє собою сполуку формули (XXIII);



в якій

R2 означає 4-толіл, феніл, 4-ацетамідофеніл, метил або трифторметил; переважно, R2 означає 4-толіл, що означає сполуку формули (23).



5

Сполука формули (XXIII) може бути виділена після реакції (M1-A1-1) шляхом додавання води до реакційної суміші, одержаної при реакції (M1-A1-1). Додавання води осаджує сполуку формули (XXIII). Сполуку формули (XXIII) потім можна виділити шляхом фільтрування, переважно з наступним промиванням і сушінням. Сполука формули (XXIII) може бути додатково очищена шляхом кристалізації.

10

Об'єм води, що використовується для цього осадження, переважно дорівнює 0.01-5 кратному, більш краще 0.05-2 кратному, від об'єму розчинника (М-розч.).

Альтернатива (M1-A2) включає дві послідовні стадії, першу стадію (M1-A2-1) і другу стадію (M1-A2-2);

15

стадія (M1-A2-1) включає реакцію (M1-A2-1);

реакція (M1-A2-1) являє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (М-А) в розчиннику (М-розч.);

стадія (M1-A2-2) включає реакцію (M1-A2-2).

20

реакція (M1-A2-2) являє собою реакцію реакційного продукту реакції (M1-A2-1) з реагентом (М-реаг.) за присутності сполуки (М-спол.) в розчиннику (М-розч.).

Переважно, реакційна температура реакції (M1-A2-1) становить від 0 до 250 °С, більш краще від 10 до 200 °С, ще більш краще від 20 до 180 °С.

Переважно, реакційна температура реакції (M1-A2-2) становить від -10 до 250 °С, більш краще від 0 до 200 °С, ще більш краще від 20 до 180 °С.

25

У випадку якщо реагент (М-А) не є аміаком і третиламіном, реакція (M1-A2-1) може бути проведена за присутності кислоти (M1-A2-1); кислоту (M1-A2-1) вибирають із групи, що складається із п-толуолсульфонової кислоти, метансульфонової кислоти і бензолсульфонової кислоти;

30

переважно в реакції (M1-A2-1) використовують від 0.01 до 1 моля еквівалентів, більш краще від 0.05 до 0.5 моль еквівалентів, ще більш краще від 0.1 до 0.3 моль еквівалентів кислоти (M1-A2-1), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

Реакція (M1-A2-1) може бути проведена за присутності сполуки (М-спол.).

35

Коли реагент (М-А) не являє собою одну або декілька речовин, що вибрані з групи, що складається із аміаку, формаміду і етилкарбамату, реакцію (M1-A2-1) переважно проводять за присутності сполуки (М-спол.); переважно використовують від 1 до 15 моль еквівалентів, більш краще від 1 до 10 моль еквівалентів, ще більш краще від 1 до 5 моль еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

40

Переважно в реакції (M1-A2-2) використовують від 0.01 до 1 моля еквівалентів, більш краще від 0.02 до 1 моля еквівалентів, ще більш краще від 0.02 до 1 моля еквівалентів сполуки (М-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

Альтернатива (M1-A3) включає стадію (M1-A3-1)
 стадія (M1-A3-1) включає реакцію (M1-A3-1);
 реакція (M1-A3-1) являє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (M-реаг.) і з реагентом (M-A) в розчиннику (M-розч.).

5 Переважно, реакційна температура реакції (M1-A3-1) становить від 0 до 250 °C, більш краще від 20 до 200 °C, ще більш краще від 50 до 180 °C.

Реакція (M1-A3-1) може бути проведена за присутності сполуки (M-спол.); переважно в реакції (M1-A3-1) використовують від 1 до 15 моль еквівалентів, більш краще від 1 до 10 моль еквівалентів, ще більш краще від 1 до 5 моль еквівалентів сполуки (M-спол.), де число моль еквівалентів перераховано на моль сполуки формули (XXI).

10 У випадку всіх цих трьох альтернатив, реагент (M-реаг.), реагент (M-A), сполука (M-спол.) і розчинник (M-розч.) є такими, як визначено в цьому документі, також включаючи всі їх кращі варіанти здійснення.

Після завершення реакції (M1-реак.), сполука формули (XX) може бути виділена за допомогою стандартних методів, таких як упарювання летких компонентів, екстрагування, промивання, сушіння, концентрування, фільтрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація, які самі по собі відомі спеціалісту в даній галузі техніки.

Переважно, леткі компоненти реакційної суміші видаляють шляхом упарювання при зниженому тиску.

20 Переважно, реакційну суміш, яка утворюється після реакції (M1-реак.) або реакційну суміш, яка утворюється після реакції (M2-реак.), можна екстрагувати розчинником (M-екстр.), де розчинник (M-екстр.) визначений вище, також включаючи всі його кращі варіанти здійснення.

Після екстрагування можна здійснювати фільтрування і концентрування екстракту.

25 Переважно, після екстрагування розчинником (M-екстр.), екстракт, одержаний в результаті екстрагування розчинником (M-екстр.), можна екстрагувати водним розчином кислоти (M-кисл.), де кислота (M-кислота) визначена вище, також включаючи всі її кращі варіанти здійснення.

Екстракт, одержаний в результаті екстрагування водним розчином кислоти (M-кисл.) можна промити розчинником (M-промив.).

30 Переважно, розчинник (M-промив.) вибирають із групи, що складається із толуолу, бензолу, ксилолу, хлорбензолу, дихлорметану, хлороформу, складного C₁₋₈ алкілового ефіру оцтової кислоти і їх сумішей; складний C₁₋₈ алкіловий ефір оцтової кислоти переважно являє собою складний C₁₋₄ алкіловий ефір оцтової кислоти, більш краще вибраний із групи, що складається із етилацетату, ізопропілацетату і бутилацетату.

35 Продукт може бути виділений шляхом концентрування екстракту, який промивали розчинником (M-промив.).

В другому кращому варіанті, реакційну суміш, яка утворюється після реакції (M1-реак.) або реакційну суміш, яка утворюється після реакції (M2-реак.), можна, без згаданого вище екстрагування розчинником (M-екстр.), підкислити шляхом змішування з водним розчином кислоти (M-кисл.). Суміш, яку одержують таким чином, можна промити розчинником (M-промив.), а продукт можна виділити шляхом концентрування.

Якщо повинен бути виділений депротонований медетомідин, суспензію або розчин солі медетомідину, переважно водну суспензію або розчин солі медетомідину, можна підлужити шляхом додавання основи (M-підлуг.) або водного розчину основи (M-підлуг.); де основа (M-підлуг.) визначена вище, також включаючи всі її кращі варіанти здійснення.

45 Після додавання основи (M-підлуг.), водну фазу можна екстрагувати розчинником (M-екстр.) з наступним виділенням продукту шляхом концентрування екстракту.

Переважно, будь-яке промивання будь-якої органічної фази після реакції (M1-реак.) або після реакції (M2-реак.) можна здійснити за допомогою води, основи (M-підлуг.), водного розчину основи (M-підлуг.) або сольового розчину.

50 Переважно, будь-яке екстрагування будь-якої водної фази після реакції (M1-реак.) або після реакції (M2-реак.) здійснюють розчинником (M-екстр.).

55 Переважно, реакційну суміш після реакції (M1-реак.) або після реакції (M2-реак.) спочатку концентрують при зниженому тиску, потім розбавляють водою і підкисляють кислотою (M-кислота), як описано вище, промивають розчинником (M-промив.), причому розчинником (M-промив.) переважно є толуол, підлужовують основою (M-підлуг.), причому основою (M-підлуг.) переважно є водний розчин NaHCO₃, і потім екстрагують розчинником (M-екстр.), причому розчинник (M-екстр.) переважно вибирають із групи, що складається із толуолу, дихлорметану, ізопропілацетату і етилацетату; з наступним виділенням продукту шляхом концентрування екстракту.

В другому кращому варіанті, сполуку формули (XX) очищають після реакції (M1-реак.) або після реакції (M2-реак.) за допомогою хроматографії.

Переважно будь-яку органічну фазу можна сушити над MgSO_4 або Na_2SO_4 .

Будь-яке концентрування переважно здійснюють шляхом дистиляції, переважно при
5 зниженому тиску.

Сполуку формули (XX) переважно можна очистити шляхом кристалізації або дистиляції при зниженому тиску, більш краще шляхом кристалізації із суміші циклогексану і толуолу, ще більш краще із суміші циклогексан: толуол 99: 1 об./об.

Сполуку формули (XX) також можна перетворити на сіль шляхом змішування з кислотою (M-кислотою для солі), кислоту (M-кислоту для солі) переважно використовують у вигляді водного розчину, кислоту (M-кислоту для солі) переважно вибирають із групи, що складається із оцтової
10 кислоти, щавлевої кислоти, HCl і H_2SO_4 ;

потім її можна виділити шляхом фільтрування і очистити за допомогою перекристалізації в розчиннику (M-крис-т.), розчинник (M-крис-т.) переважно вибирають із групи, що складається із
15 води, етанолу, метанолу, ізопропанолу, ацетонітрилу, гексану, циклогексану, гептану, толуолу, етилацетату і їх сумішей; перекристалізація може бути багатократною з використанням іншого розчинника (M-крис-т.).

В другому кращому варіанті, сполуку (XXI) не виділяють після реакції (N-реак.). Переважно реакцію (N-реак.) і реакцію (M1-реак.) проводять в одній і тій же реакційній посудині. Більш
20 краще, після реакції (N-реак.) розчинник (N-розч.) видаляють шляхом упарювання, і реакцію (M1-реак.) проводять після упарювання розчинника (N-розч.) і в тій же реакційній посудині, що й реакцію (N-реак.).

Сполуки формул (XX), (XX-T), (XXI), (XXII), (XXIII) і (23) є хіральними сполуками, і формули включають будь-який енантіомер, а також будь-яку суміш енантіомерів сполук формули (XX),
25 формули (XX-T), формули (XXI), формули (XXII), формули (XXIII) або формули (23) відповідно.

Енантіомери можна розділити за допомогою звичайної методики, відомої в органічній хімії, такої як багатократна кристалізація солі (+)винної кислоти в спиртовому середовищі, як описано для сполуки формули (XX) в Cordi і др., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593.

Сполуки формули (XXV) є відомими сполуками і можуть бути одержані відповідно до
30 відомих способів.

За протіканням будь-якої із реакцій - реакції (M1-реак.), реакції (N-реак.), реакції (Q1-реак.) і реакції (Q2-реак.) - можна спостерігати за допомогою стандартних методик, таких як спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР), інфрачервона спектроскопія (ІЧ), високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хроматографія - мас-спектрометрія (РХМС), або тонкошарова хроматографія (ТШХ), і обробку реакційної суміші можна почати, коли
35 перетворення вихідної речовини перевищує 95 %, або коли вихідна речовина більше не виявляється. Час, необхідний для того, щоб це відбулося, буде залежати від точної реакційної температури і точних концентрацій всіх реагентів, і може варіюватися від партії до партії.

Загалом, переважно будь-яку органічну фазу можна сушити над MgSO_4 або Na_2SO_4 , якщо не
40 вказано інше.

Порівняно з відомим рівнем техніки, спосіб даного винаходу пропонує декілька переваг: Важливо, що весь вуглецевий скелет сполуки формули (XX) зібраний в декількох хімічних стадіях з використанням тільки недорогих реагентів. Декілька хімічних стадій, очевидно,
45 забезпечують економічно ефективну методику. Відсутня необхідність у захисних групах і, отже, загальна кількість речовини, що використовується, знижується, розмір партії в перерахунку на молярні кількості, зростає.

Зокрема, не використовуються тритильні або ацетальні захисні групи і немає необхідності в захисті імідазолів. Таким чином, число і кількість необхідних реагентів зменшується, і немає необхідності в стадіях введення або зняття захисту, а кількість відходів зменшується, на відміну
50 від випадку, коли, наприклад, використовують тритильну або ацетальну захисну групу. Спосіб має хороші виходи.

Сполуку формули (XXI) можна легко очистити й одержати у чистому вигляді, що володіє яскраво вираженим або дуже сильним ароматом. Це особливо важливо для продуктів, призначених для використання як ароматизуючої речовини.

Продукт відрізняється надзвичайно особливим ароматом, затребуваним у парфумерній промисловості.

Приклади
Методи

^1H і ^{13}C ЯМР спектри записували на приладах Varian VNMRs 500 (500 МГц для ^1H і 125 МГц для ^{13}C) в CDCl_3 . Хімічні зсуви виражали в мільйонних частках щодо ТМС, а константи взаємодії (J) - в герцах.

5 EI означає мас-спектри з електронною іонізацією (70 eV), вони були отримані на спектрометрі AMD-604.

ESI означає мас-спектри з іонізацією електронним розпиленням.

У прикладі 1 ТГФ не сушили натрієм. У прикладі 2 для цієї мети використовували NaH.

Приклад 1: 2-(2,3-Диметилфеніл)метилоксиран, сполука формули (XXII), металування бутиллітєм в ТГФ

10 До розчину 1-бром-2,3-диметилбензолу (0.27 мл, 2.0 ммоль) в ТГФ (4.0 мл) при -78°C добавляли н-бутиллітій (2.0 мл 1.6 М розчину в гексані, 3.2 ммоль). Суміш перемішували при -78°C впродовж 30 хв, і потім по краплях добавляли розчин хлорацетону (0.24 мл, 3.0 ммоль) в толуолі (0.42 мл) впродовж 20 хв. Суміш перемішували при -78°C впродовж 1 год., і потім давали нагрітись до кімнатної температури. Аналіз зразка після 3 год. витримування при кімнатній температурі вказував, що зазначений в заголовку епоксид був головним реакційним продуктом. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3 днів суміш виливали у воду (20 мл), і продукт екстрагували етилацетатом (1 × 10 мл, 2 × 5 мл). Об'єднані екстракти сушили за допомогою MgSO_4 , і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеного в заголовку епоксиду у вигляді масла з кількісним виходом.

20 ^1H ЯМР: 1.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.83 (br d, J=5.4, 1H), 2.98 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

МС (EI): 162, 147, 133, 117 (100).

Приклад 2: 2-(2,3-Диметилфеніл)метилоксиран, сполука формули (XXII), металування магнієм в ТГФ

25 До суспензії магнію (89 мг, 3.66 ммоль) в ТГФ (4.0 мл) добавляли NaH (81 мг, 60 % в маслі, 2.0 ммоль), і після перемішування при кімнатній температурі впродовж 10 хв, 1-бром-2,3-диметилбензол (0.40 мл, 2.96 ммоль). Відбувалася екзотермічна реакція, і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Суміш потім охолоджували до -20°C , і по краплях добавляли розчин хлорацетону (0.26 мл, 3.3 ммоль) в толуолі (0.63 мл) впродовж 10 хв. Суміш потім перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Зразок обробляли шляхом змішування з водою, екстрагування етилацетатом, і упарювання етилацетату з потоком азоту. Аналіз залишку за допомогою ^1H ЯМР вказував, що він є сумішшю ксилолу і зазначеного в заголовку оксирану.

Приклад 3: 2-(2,3-Диметилфеніл)пропаналь, сполука формули (XXI)

35 2-(2,3-Диметилфеніл)метилоксиран, сполуку формули (XXII), одержану відповідно до прикладу 1 (158 мг, 0.97 ммоль), розчиняли в толуолі (1.57 мл) і при кімнатній температурі добавляли BF_3OEt_2 (0.006 мл, 0.05 ммоль). Після 2 год. витримування при кімнатній температурі, зразок змішували з твердим NaHCO_3 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску, і залишок аналізували за допомогою ^1H ЯМР. Сирий продукт складався в основному із чистого 2-(2,3-диметилфеніл)пропаналю.

40 ^1H ЯМР: 1.40 (d, J=7.1 Гц, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.89 (qd, J=7.1, 1.0 Гц, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 9.67 (d, J=1.0 Гц, 1H).

Приклад 4: 5-(1-(2,3-Диметилфеніл)етил)-4-тозил-4,5-дигідрооксазол, сполука формули (23)

45 До розчину сполуки формули XXII (2.07 г, 12.8 ммоль) в дихлорметані (10 мл) впродовж 4 год. добавляли BF_3OEt_2 (0.1 молярний в Et_2O , 4 мл, 0.4 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., і розчинник (дихлорметан) потім упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі (10 мл), і добавляли TosMIC (толуолсульфонілметилізоціанід; 2.24 г, 11.5 ммоль) і потім Na_2CO_3 (102 мг, 0.96 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год., і потім розбавляли водою (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж додаткових 30 хв, і потім витримували при 4°C впродовж ночі. Фільтрування і сушіння давали 3.1 г (75 %) сполуки формули (23).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): 1.28 (d, J=7 Гц, 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 Гц, 2H), 7.73 (d, J=8 Гц, 2H).

55 Приклад 5: Медетомідин, сполука формули (XX)

60 Сполуку формули (23) (3.16 г, 8.84 ммоль), одержану відповідно до прикладу 4, розчиняли в насиченому аміаком етанолі (40 мл, що містить приблизно 160 ммоль аміаку) і нагрівали до 110°C впродовж 3 год. Суміш потім упарювали насухо, і залишок змішували з водним, насиченим розчином NaHCO_3 (20 мл). Суміш екстрагували толуолом (2 × 20 мл), і об'єднані екстракти промивали водою (2 × 20 мл). Об'єднані екстракти потім екстрагували 10 %-вою

водною HCl (3 × 20 мл), і об'єднані кислі екстракти підлюговували газоподібним аміаком, і екстрагували толуолом (2 × 20 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над Na₂SO₄, і концентрували при зниженому тиску, з одержанням сполуки формули (XX) (1.57 г, 89 %).

¹H ЯМР: 1.56 (d, J=7.2 Гц, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.35 (q, J=7.2 Гц, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.93 (dd, J=6.6, 2.2 Гц, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.30 (d, J=1.1 Гц, 1H), 9.84 (широкий s, 1H).

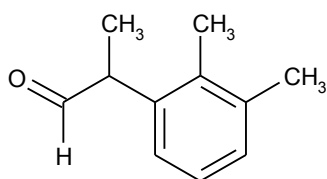
¹³C ЯМР: 14.65, 20.72, 20.88, 14.12, 117.61, 124.62, 125.53, 127.91, 134.05, 134.60, 136.76, 141.11, 143.23.

МС (ESI): 201 [M+H]⁺

Цей продукт знову розчиняли в ацетонітрилі (10 мл), і перетворювали на гідрохлоридну сіль за допомогою концентрованої водної хлористоводневої кислоти (0.8 мл). Суміш концентрували насухо, і залишок суспендували в діетиловому ефірі (30 мл), і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Фільтрування і сушіння при зниженому тиску давали 1.55 г (74 %) сполуки формули (XX) у вигляді гідрохлоридної солі.

15 ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки формули (XXI):



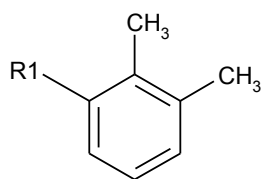
, (XXI)

20

який включає дві стадії, а саме: стадію (Q1) і стадію (Q2);

стадія (Q1) включає реакцію (Q1-реак.);

реакція (Q1-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXV) з реагентом (Q1-реак.):



, (XXV)

25

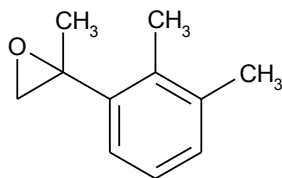
R1 означає Br, Cl, або I;

реагент (Q1-реак.) вибирають із групи, що складається із літію, магнію, алюмінію, цинку, кальцію, хлориду пропілмагнію, броміду пропілмагнію, бутиллітію і їх сумішей;

30 стадія (Q2) включає реакцію (Q2-реак.);

реакція (Q2-реак.) являє собою реакцію реакційного продукту реакції (Q1-реак.) з хлорацетоном;

реакційний продукт реакції (Q2-реак.) являє собою сполуку формули (XXII):



, (XXII)

35

яку перетворюють на сполуку формули (XXI).

2. Спосіб за п. 1, де R1 означає Br.

3. Спосіб за п. 1 або 2, де реагент (Q1-реак.) вибирають із групи, що складається із літію, магнію, алюмінію, хлориду ізопропілмагнію, броміду ізопропілмагнію, н-бутиллітію, втор-бутиллітію, трет-бутиллітію і їх сумішей.

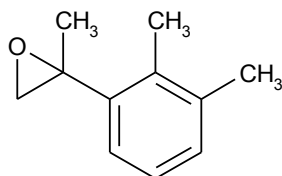
40

4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, де реакцію (Q1-реак.) проводять за присутності каталізатора (Q1-кат.);

каталізатор (Q1-кат.) вибирають із групи, що складається із йоду, 1,2-диброметану, TiCl₄, AlCl₃, PbCl₂, BiCl₃, LiCl і їх сумішей.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, в якому сполуку формули (XXI) одержують на стадії (N); стадію (N) здійснюють після стадії (Q2); стадія (N) включає реакцію (N-реак.); реакція (N-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXII) з каталізатором (N-кат.):

5



, (XXII)

каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, HCl, HBr, H₂SO₄, HNO₃, H₃PO₄, HClO₄, BCl₃, BBr₃, BF₃OEt₂, BF₃SMe₂, BF₃ТГФ, MgCl₂, MgBr₂, MgI₂, AlCl₃, Al(O-C₁₋₄алкілу)₃, SnCl₄, TiCl₄, Ti(O-C₁₋₄алкілу)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, кислотної неорганічної твердої речовини, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого неорганічною кислотою і їх сумішей;

сполука формули (XXII) є реакційним продуктом реакції (Q2-реак.).

6. Спосіб за п. 5, де каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається із оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, BCl₃, BF₃OEt₂, MgCl₂, MgBr₂, AlCl₃, ZnCl₂, Cu(BF₄)₂, алюмосилікату, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого HCl, H₂SO₄ або HNO₃ і їх сумішей.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601