



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 112344

(13) C2

(51) МПК

C07D 233/58 (2006.01)

C07D 303/04 (2006.01)

C07C 15/44 (2006.01)

C07C 47/228 (2006.01)

C07C 45/58 (2006.01)

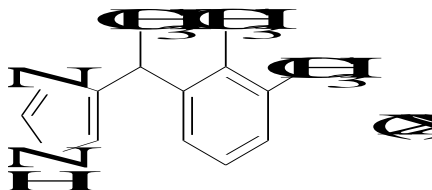
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 10217</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Сарагоса Дьорвальд Флоренсіо (CH), Кулеша Анна (CH), Ельцнер Штефан (CH), Буйок Роберт (PL), Вробель Збігнев (PL), Войцеховські Кшиштоф (PL)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>15.11.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЛОНЗА ЛТД, Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Switzerland (CH)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.08.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>12167134.1, 61/644,284, PCT/EP2012/070870, 12192612.5</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2009/089132 A1, 16.07.2009 GB 2101114 A, 12.01.1983 EP 0058047 A1, 18.08.1982 GB 2453982 A, 29.04.2009 Efficient synthesis of (S)-4(5)-[1-(2, 3- dimethylphenyl)ethyl]imidazole tartrate, the potent α2 adrenoceptor agonist dexmedetomidine / Cordi A. A. et al. // Synthetic Communications. – 1996. – Vol. 26 (8). – P. 1585 – 1593.</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>08.05.2012, 08.05.2012, 22.10.2012, 14.11.2012</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP, US, EP, EP</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>12.01.2015, Бюл.№ 1</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.08.2016, Бюл.№ 16</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2012/072796, 15.11.2012</b>		

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ МЕДЕТОМІДИНУ****(57) Реферат:**

Винахід стосується одержання медетомідину виходячи з 1-бром (хлор, йод) 2,3-диметилбензолу й ацетону.

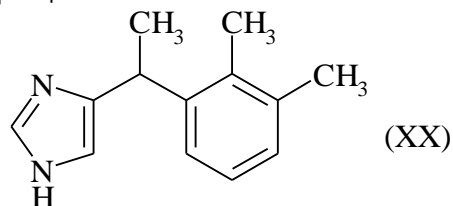


UA 112344 C2

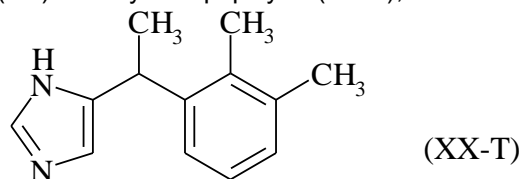


У винаході розкритий спосіб одержання медетомідину виходячи з 1-бром 2,3-диметилбензолу і ацетону.

Медетомідин представляє собою сполуку формули (XX) і є альфа-2-адренегрічним агоністом, який в даний час застосовують у ветеринарії як седативний засіб і анальгетик, і розцінюється як знеболювальний засіб.



Медетомідин представляє собою 4-алкілімідазол. 4-Алкілімідазоли без додаткових замісників в азотній частині, як правило, представляють собою суміші двох таутомерів. Наприклад, у випадку медетомідину, дві таутомерні форми, представлені сполукою формули (XX) і сполукою формули (XX-T),



звичайно будуть взаємно перетворюватися, якщо медетомідин розчиняється або знаходиться в некристалічному стані. Якщо переважає одна з таутомерних форм або якщо вони присутні в рівних кількостях, то це залежить від різних факторів, таких як рН, розчинник або температура.

В тексті формулу (XX) застосовують для медетомідину, і вона включає обидві таутомерні форми, а також їх суміш.

В US 2010/0048915 A описаний спосіб одержання медетомідину реакцією галогенованих імідазолів з 2,3-диметилбензальдегідом із застосуванням реагентів Гринь'єра.

В Cordi et al., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593 розкрито одержання медетомідину реакцією 4-імідазолкарбоксальдегіду з бромідом 2,3-диметилфенілмагнію.

В WO 00/42851 A описано застосування медетомідину для інгібування обростання морськими організмами на поверхнях.

У відомих способах одержання медетомідину часто застосовують захисні групи, наприклад, залишки трифенілметилу (тритулу), що викликає високу витрату речовин і необхідність проведення стадій введення/зняття захисних груп. Отже, ці синтези є довгими і дорогими. До того ж, використовують досить дорогі й не легко доступні вихідні речовини.

Відповідно, існувала потреба в шляху синтезу, який не вимагає використання захисних груп, який ініціюється за допомогою менш дорогих субстратів, причому уникають великих кількостей відходів і має високі виходи.

В наведеному нижче тексті,

галоген означає F, Cl, Br або I, переважно Cl, Br або I;

"алкіл" означає лінійний або розгалужений алкіл; якщо не зазначене інше. Приклади "алкілу" охоплюють метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил тощо;

"циклічний алкіл" або "циклоалкіл" охоплюють циклоаліфатичні, біциклоаліфатичні і трициклоаліфатичні залишки;

"алкан" означає лінійний або розгалужений алкан;

"алканол" означає гідроксиалкан, з алканом, що має визначене вище значення, відповідно, з його переважними варіантами здійснення;

Ac ацетил;

tBu третинний бутил;

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

DABCO 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан;

DIPEA N-етил-N, N-діізопропіламін;

DMA N, N-диметилацетамід;

DMF N, N-диметилформамід;

EDTA-Na<sub>2</sub> дивонатрієва етилендіамінтетраоцтова кислота;

гексани суміш ізомерних гексанів;

NMP N-метил-2-піролідон;

OTf трифторметасульфат, також відомий як трифлат;

MPS  $\text{KHSO}_5$ , також відомий як пероксомоносульфат калію або моноперсульфат калію, і наявний у продажу як потрійна сіль з формулою  $2\text{KHSO}_5\text{KHSO}_4\text{K}_2\text{SO}_4$  під торговельними назвами Carcoat® і Oxone®, внаслідок цього  $\text{KHSO}_5$  часто застосовують у формі цієї потрійної солі;

сален ліганд, одержаний від конденсації саліцилальдегіду або похідного заміщеного саліцилальдегіду з етилендіаміном або із заміщеним етилендіаміном;

сульфамінова кислота  $\text{HO-SO}_2\text{-NH}_2$ ;

TEMPO 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил;

ТГФ тетрагідрофуран;

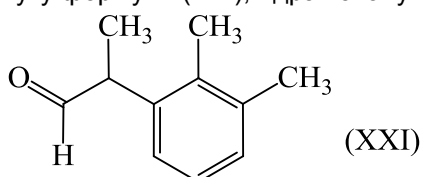
ксилол 1,2-диметилбензол, 1,3-диметилбензол, 1,4-диметилбензол або їх суміш; якщо не зазначене інше.

Об'єктом винаходу є спосіб одержання медетомідину,

спосіб містить стадію (N) і стадію (M1);

стадія (M1) містить у собі реакцію (M1-реак);

реакція (M1-реак) представляє собою реакцію між сполукою, вибраною з групи, що містить сполуку формули (XXI), гідрат сполуки формули (XXI) і напівацеталь сполуки формули (XXI)



зазначений напівацеталь сполуки формули (XXI) є продуктом реакції приєднання між альдегідом, як зображено на формулі (XXI) і спиртом, вибраним з групи, що містить трет-бутанол й ізопропанол,

і реагентом (M-реак) і реагентом (M-A) у розчиннику (M-розч);

реагент (M-реак) вибирають із групи, що складається з п-толуолсульфонілметил ізоціаніду, трифторметансульфонілметил ізоціаніду, метансульфонілметил ізоціаніду, бензолсульфонілметил ізоціаніду, 4-ацетамідобензолсульфонілметил ізоціаніду та їх сумішей;

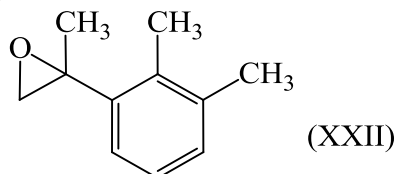
реагент (M-A) вибирають із групи, що складається з аміаку, сульфамінової кислоти, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, 4-ацетамідобензолсульфонаміду, тритиламіну, формаміду, сечовини, уротропіну, етилкарбамату, ацетаміду та їх сумішей;

розчинник (M-розч) вибирають із групи, що складається з N, N-диметилформаміду,  $\text{C}_{1-6}$  алканолу, формаміду, 1,2-диметоксиетану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N, N-диметилацетаміду, води, ацетаміду та їх сумішей;

і причому сполуку формули (XXI) одержують в стадії (N);

стадія (N) містить у собі реакцію (N-реак);

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



каталізатор (N-кат) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HClO}_4$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{SMe}_2$ ,  $\text{BF}_3\text{THF}$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{MgI}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{Al}(\text{O-C}_{1-4}\text{алкіл})_3$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Ti}(\text{O-C}_{1-4}\text{алкіл})_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{Bi}_2\text{O}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{PbCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{ScCl}_3$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Yb}(\text{Cl})_3$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{NiBr}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{PtCl}_2$ ,  $\text{InCl}_3$ , кислотної неорганічної твердої речовини, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого неорганічною кислотою і їх сумішей.

Переважно реагент (M-реак) вибирають із групи, що складається з п-толуолсульфонілметил ізоціаніду, бензолсульфонілметил ізоціаніду та їх сумішей;

більш переважно реагент (M-реак) представляє собою п-толуолсульфонілметил ізоціанід.

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

більш переважно реагент(М-А) вибирають із групи, що складається з аміаку, п-толуолсульфонамід, бензолсульфонамід, формамід, 4-ацетамідобензолсульфонамід, тритиламіну та їх сумішей;

5 ще більш переважно реагент (М-А) вибирають із групи, що складається з аміаку, п-толуолсульфонамід, формамід та їх сумішей;

особливо, реагент(М-А) представляє собою аміак або формамід.

10 Переважно розчинник (М-розч) вибирають із групи, що складається з N, N-диметилформамід, метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, бутанолу, пентанолу, гексанолу, води, формамід, 1,2-диметоксietану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N, N-диметилацетамід, ацетамід та їх сумішей;

більш переважно розчинник (М-розч) вибирають із групи, що складається з N, N-диметилформамід, метанолу, етанолу, етилкарбамату, формамід, ацетамід та їх сумішей.

15 Переважно реакцію (М1-реак) здійснюють в присутності сполуки (М-спол), сполуку (М-спол) вибирають із групи, що складається з аміаку, тритиламіну, NaCN, KCN, піперидину, DBU, DABCO, триетиламіну, трибутиламіну, 4-диметиламінопіридину, піридину, tBuOK, tBuONa, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, KF і їх сумішей;

Переважно сполуку (М-спол) вибирають із групи, що складається з аміаку, тритиламіну, NaCN, KCN, піперидину, tBuOK, tBuONa, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF і їх сумішей;

20 більш переважно сполуку (М-спол) вибирають із групи, що складається з аміаку, NaCN, KCN, піперидину, tBuOK, tBuONa, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF і їх сумішей;

ще більш переважно сполуку (М-спол) вибирають із групи, що складається з аміаку, NaCN, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, tBuOK, tBuONa, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і їх сумішей;

25 особливо, сполуку (М-спол) вибирають із групи, що складається з аміаку, NaCN, tBuOK, tBuONa, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і їх сумішей;

більш конкретно, сполука (М-спол) представляє собою NaCN або аміак.

30 Реагент (М-А) можна застосовувати як такий або у вигляді розчину в розчиннику (М-А). Розчинник (М-А) є однаковим або відрізняється від розчинника (М-розч), переважно однаковим, і містить ту ж саму групу розчинників як розчинник (М-розч), також стосовно всіх переважних варіантів здійснення розчинника (М-розч).

Якщо реагент (М-А) представляє собою аміак, то в такому випадку реагент (М-А) переважно застосовують у вигляді розчину, переважно у вигляді розчину в метанолі.

У випадку етилкарбамату, формамід і ацетамід реагент (М-А) може бути однаковим з розчинником (М-розч) і може застосовуватися як розчинник (М-розч).

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

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

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

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

Переважно реакцію (М1-реак) здійснюють під тиском від атмосферного тиску до 20 бар, більш переважно від атмосферного тиску до 10 бар, ще більш переважно від атмосферного тиску до 5 бар.

45 Переважно реакційний час реакції (М1-реак) складає від 30 хв. до 72 год., більш переважно від 1 год. до 48 год., ще більш переважно від 2 год. до 24 год.

Реакція (М1-реак) може бути проведена при постійній температурі, або температура може бути змінена в ході прогресування реакцій. Наприклад, реакція може протікати протягом деякого періоду часу при одній температурі, і після цього протягом заданого періоду часу при іншій температурі, що відрізняється від першої температури. Альтернативно в ході реакції температура може постійно змінюватися.

Переважно застосовують від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 3 моль еквівалентів реагенту (М-реак), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

55 Якщо застосовують один або декілька реагентів (М-А), що відрізняються від аміаку, формамід і етилкарбамату, то загальна кількість речовин, що відрізняються від аміаку, формамід і етилкарбамату, застосованих як реагент (М-А) переважно складає від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 3 моль еквівалентів, моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

60 Якщо як реагент (М-А) застосовують аміак, формамід, етилкарбамат або їх суміші, то

переважно застосовують від 1.0 до 100 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 50 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 30 моль еквівалентів аміаку, формаміду, етилкарбамату або їх сумішей, моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

5 Якщо як реагент (М-А) застосовують одну або декілька речовин, вибраних з групи аміаку, формаміду і етилкарбамату, і одну або декілька речовин, що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, то задані кількості для аміаку, формаміду і етилкарбамату, і задані кількості для однієї або декількох речовин, що відрізняються від аміаку, формаміду і етилкарбамату, складають в сумі загальну кількість реагенту (М-А); загальна кількість реагенту  
10 (М-А) переважно складає від 1.0 до 100 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 50 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 30 моль еквівалентів, моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

Переважаю застосовують від 1 до 15 моль еквівалентів, більш переважно від 1 до 10 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1 до 5 моль еквівалентів сполуки (М-спол), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

15 Переважаю кількість розчинника (М-розч) знаходиться у від 0.5 до 20 кратному діапазоні, більш переважно від 1 до 10 кратному діапазоні, ще більш переважно у від 2 до 5 кратному діапазоні, від маси сполуки формули (XXI).

Переважаю реакцію (М1-реак) здійснюють в інертній атмосфері.

20 Якщо як реагент (М-А) застосовують тритиламін, то продукт реакції (М1-реак) може представляти собою N-третил медетомідин і залишок тритилу повинний бути видалений.

Переважаю у цьому випадку, спосіб одержання медетомідину містить додаткову стадію (М2); стадію (М2) здійснюють після стадії (М1); стадія (М2) містить у собі реакцію (М2-реак);

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

25 Кислота (М-кислота детрит) може бути застосована як водний розчин.

Можна застосовувати будь-яку послідовність реакції реагенту (М-реар) і реагенту (М-А) зі сполукою формули (XXI) в реакції (М1-реак):

30 сполука формули (XXI) може першою вступати в реакцію з реагентом (М-реар) і після цього додають реагент (М-А);

або

сполука формули (XXI) може першою вступати в реакцію з реагентом (М-А) і після цього додають реагент (М-реар);

35 або

сполука формули (XXI) може одночасно вступати в реакцію з реагентом (М-реар) і з реагентом (М-А), цей варіант здійснення переважно придатний в тому випадку, коли реагент (М-А) і розчинник (М-розч) є однаковими і представляють собою формамід, етилкарбамат або ацетамід; переважно формамід.

40 Переважаю сполука формули (XXI) вступає в реакцію з реагентом (М-реар) і після цього додають реагент (М-А);

або

сполука формули (XXI) одночасно вступає в реакцію з реагентом (М-реар) і з реагентом (М-А).

45 Внаслідок цього стадію (М1) можна здійснювати у трьох альтернативних варіантах, три альтернативних варіанти представляють собою (М1-А1), альтернативний варіант (М1-А2) і альтернативний варіант (М1-А3).

Альтернативний варіант (М1-А1) містить дві стадії, стадію (М1-А1-1) і стадію (М1-А1-2);

стадія (М1-А1-1) містить у собі реакцію (М1-А1-1);

50 реакція (М1-А1-1) представляє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (М-реар) в присутності сполуки (М-спол) і у розчиннику (М-розч);

стадія (М1-А1-2) містить у собі реакцію (М1-А1-2).

реакція (М1-А1-2) представляє собою реакцію реакційного продукту з реакції (М1-А1-1) з реагентом (М-А) в присутності сполуки (М-спол) і у розчиннику (М-розч).

55 Переважаю реакційна температура реакції (М1-А1-1) складає від -10 до 250 °С, більш переважно від 0 до 200 °С, ще більш переважно від 10 до 180 °С.

Переважаю реакційна температура реакції (М1-А1-2) складає від 20 до 250 °С, більш переважно від 50 до 200 °С, ще більш переважно від 80 до 180 °С.

Переважаю від 0.01 до 1 моль еквівалентів, більш переважно від 0.1 до 0.5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 0.2 до 0.3 моль еквівалентів сполуки (М-спол)

60

застосовують в реакції (M1-A1-1), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

Переважно від 1 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1 до 3 моль еквівалентів сполуки (M-спол) застосовують в реакції (M1-A1-2), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

Альтернативний варіант (M1-A2) містить дві стадії, стадію (M1-A2-1) і стадію (M1-A2-2);

стадія (M1-A2-1) містить у собі реакцію (M1-A2-1);

реакція (M1-A2-1) представляє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (M-A) у розчиннику (M-розч);

стадія (M1-A2-2) містить у собі реакцію (M1-A2-2).

реакція (M1-A2-2) представляє собою реакцію реакційного продукту з реакції (M1-A2-1) з реагентом (M-реаг) в присутності сполуки (M-спол) і у розчиннику (M-розч).

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

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

У випадку реагенту (M-A) що не є аміаком і тритиламіном, реакція (M1-A2-1) може бути здійснена в присутності кислоти (M1-A2-1); кислоту (M1-A2-1) вибирають із групи, що складається з п-толуолсульфонової кислоти, метансульфонової кислоти і бензолсульфонової кислоти;

переважно від 0.01 до 1 моль еквівалентів, більш переважно від 0.05 до 0.5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 0.1 до 0.3 моль еквівалентів кислоти (M1-A2-1) застосовують в реакції (M1-A2-1), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

Переважно від 1 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1 до 3 моль еквівалентів сполуки (M-спол) застосовують в реакції (M1-A2-2), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

Альтернативний варіант (M1-A3) містить стадію (M1-A3-1)

стадія (M1-A3-1) містить у собі реакцію (M1-A3-1);

реакція (M1-A3-1) представляє собою реакцію сполуки формули (XXI) з реагентом (M-реаг) і з реагентом (M-A) у розчиннику (M-розч).

Переважно реакційна температура реакції (M1-A3-1) складає від 0 до 250 °С, більш переважно від 20 до 200 °С, ще більш переважно від 50 до 180 °С.

Реакція (M1-A3-1) може бути здійснена в присутності сполуки (M-спол); переважно від 1 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1 до 3 моль еквівалентів сполуки (M-спол) застосовують в реакції (M1-A3-1), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXI).

У випадку всіх цих трьох альтернативних варіантів, реагент (M-реаг), реагент (M-A), сполуку (M-спол) і розчинник (M-розч) є такими, як визначені в цьому описі, відповідно, з усіма їх переважними варіантами здійснення.

Коли реакція (M1-реаг) закінчена, то медетомідин може бути виділений стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, фільтрація, кристалізація, дистиляція, хроматографія й будь-яка їх комбінація.

Переважно леткі компоненти реакційної суміші видаляють випарюванням під зниженим тиском.

Переважно реакційну суміш, одержану з реакції (M1-реаг) або реакційну суміш, одержану з реакції (M2-реаг) можна екстрагувати з розчинником (M-екстракт),

розчинник (M-екстракт) переважно вибирають із групи, що складається з води, толуолу, бензолу, ксилолу, хлорбензолу, дихлорметану, хлороформу, C<sub>1-8</sub> алкілового ефіру оцтової кислоти і їх комбінацій;

C<sub>1-8</sub> алкіловий ефір оцтової кислоти переважно представляє собою C<sub>1-4</sub> алкіловий ефір оцтової кислоти, більш переважно вибраний з групи, що складається з етилацетату, ізопропілацетату і бутилацетату;

переважно розчинник (M-екстракт) вибирають із групи, що складається з толуолу, дихлорметану, етилацетату, ізопропілацетату і їх сумішей.

Екстракція може супроводжуватися фільтрацією і концентруванням екстракту.

Переважно після екстракції з розчинником (M-екстракт), екстракт, одержаний з екстракції з розчинником (M-екстракт) може бути екстрагований за допомогою водного розчину кислоти (M-кислота). Кислоту (M-кислота) переважно вибирають із групи, що складається з щавлевої кислоти, лимонної кислоти, малеїнової кислоти, фумарової кислоти, виннокам'яної кислоти,

$\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$  і їх сумішей.

Екстракт, одержаний з екстракції з водним розчином кислоти (М-кислота), можна промити розчинником (М-промивання).

Переважно розчинник (М-промивання) вибирають із групи, що складається з толуолу, бензолу, ксилолу, хлорбензолу, дихлорметану, хлороформу,  $\text{C}_{1-8}$  алкілового ефіру оцтової кислоти і їх сумішей;  $\text{C}_{1-8}$  алкіловий ефір оцтової кислоти переважно представляє собою  $\text{C}_{1-4}$  алкіловий ефір оцтової кислоти, більш переважно вибраний з групи, що складається з етилацетату, ізопропілацетату і бутилацетату.

Продукт може бути виділений концентруванням екстракту, який був промитий розчинником (М-промивання).

В іншому переважному варіанті здійснення, реакційна суміш, одержана з реакції (М1-реак) або реакційна суміш, одержана з реакції (М2-реак), без зазначеної вище екстракції з розчинником (М-екстракт), може бути підкислення за допомогою змішування з водним розчином кислоти (М-кислота). Одержана таким чином суміш може бути промита розчинником (М-промивання), і продукт може бути виділений концентруванням.

Якщо повинний бути виділений депротонований медетомідин, то суспензію або розчин солі медетомідину, переважно водну суспензію або розчин солі медетомідину, можна підлугувувати додаванням основи (М-підлугування) або водного розчину основи (М-підлугування);

переважно основу (М-підлугування) вибирають із групи, що складається з  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaOH}$  і їх сумішей.

Переважно основу (М-підлугування) додають в такій кількості, що рН одержаної суміші складає від 7 до 12, більш переважно від 8 до 10, ще більш переважно від 8 до 9.

Після додавання основи (М-підлугування), водну фазу можна екстрагувати з розчинником (М-екстракт), з наступним виділенням продукту концентруванням екстракту.

Переважно будь-яке промивання будь-якої органічної фази після реакції (М1-реак) або після реакції (М2-реак) може бути здійснено водою, основою (М-підлугування), водним розчином основи (М-підлугування) або розсолон.

Переважно будь-яку екстракцію будь-якої водної фази після реакції (М1-реак) або після реакції (М2-реак) здійснюють з розчинником (М-екстракт).

Переважно реакційну суміш після реакції (М1-реак) або після реакції (М2-реак) спочатку концентрують під зниженим тиском, після цього розводять з водою і підкислюють кислотою (М-кислота), як описано вище, промивають розчинником (М-промивання), переважно розчинник (М-промивання) представляє собою толуол, підлугований основою (М-підлугування), переважно основа (М-підлугування) представляє собою водний розчин  $\text{NaHCO}_3$ , і після цього екстрагують з розчинником (М-екстракт), переважно розчинник (М-екстракт) вибирають із групи, що складається з толуолу, дихлорметану, ізопропілацетату і етилацетату; з наступним виділенням продукту концентруванням екстракту.

В іншому переважному варіанті здійснення, медетомідин очищують після реакції (М1-реак) або після реакції (М2-реак) за допомогою хроматографії.

Будь-яку органічну фазу можна висушити, переважно над  $\text{MgSO}_4$  або  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Будь-яке концентрування переважно здійснюють дистиляцією, переважно під зниженим тиском.

Медетомідин може бути очищений, переважно кристалізацією або дистиляцією під зниженим тиском, більш переважно кристалізацією з суміші циклогексану і толуолу, ще більш переважно з циклогексан: толуол 99:1 об./об.

Медетомідин також може бути перетворений на сіль змішуванням з кислотою (М-кислотна сіль), кислоту (М-кислотна сіль) переважно застосовують у вигляді водного розчину, кислоту (М-кислотну сіль) переважно вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, щавлевої кислоти,  $\text{HCl}$  і  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;

після цього він може бути виділений фільтрацією і очищений рекристалізацією у розчиннику (М-крист), розчинник (М-крист) переважно вибирають із групи, що складається з води, етанолу, метанолу, ізопропанолу, ацетонітрилу, гексану, циклогексану, гептану, толуолу, етилацетату і їх сумішей; рекристалізацію можна повторити, застосовуючи інший розчинник (М-крист).

Переважно кислотна неорганічна тверда речовина представляє собою алюмосилікати.

Переважно кислотну іонообмінну смолу вибирають із групи, що складається із співполімерів стиролу і дивінілбензолу і перфторованих розгалужених або лінійних поліетиленів, ці полімери функціоналізовані за допомогою  $\text{SO}_3\text{H}$  груп;

більш переважно кислотну іонообмінну смолу вибирають із групи, що складається зі співполімерів стиролу і дивінілбензолу, що містить більше ніж 5 % дивінілбензолу, яка переважно є макросітчастою, і перфторованих поліетиленів, ці полімери функціоналізовані за

допомогою  $\text{SO}_3\text{H}$  груп.

Переважно неорганічну кислоту, якою був оброблений вуглець, вибирають із групи, що складається з  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  і  $\text{HNO}_3$ .

5 Переважно каталізатор (N-кат) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{BCl}_3$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{MgBr}_2$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , алюмосилікатів, кислотних іонообмінних смол, вуглецю, обробленого за допомогою  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  або  $\text{HNO}_3$  і їх сумішей;

10 більш переважно каталізатор (N-кат) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти,  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{BF}_3\text{OEt}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$ , алюмосилікатів, кислотних іонообмінних смол і їх сумішей.

Переважно реакцію (N-реак) проводять у розчиннику (N-розч);

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

20 переважно з води, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксиетану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, хлороформу, толуолу, циклогексану, етилацетату, оцтової кислоти, мурашиної кислоти і їх сумішей;

більш переважно з води, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксиетану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, толуолу, етилацетату і їх сумішей;

ще більш переважно з ацетонітрилу, ТГФ, 2-метил-ТГФ, дихлорметану, толуолу, етилацетату і їх сумішей.

25 Каталізатор (N-кат) можна застосовувати в чистому вигляді або у вигляді гідрату.

Каталізатор (N-кат) можна застосовувати у вигляді розчину у розчиннику (N-розч).

Переважно молярне співвідношення між каталізатором (N-кат) і сполукою формули (XXII) складає від 1:1000 до 10:1, більш переважно від 1:100 до 5:1, ще більш переважно від 1:20 до 1:1, особливо від 1:10 до 1:2.

30 Переважно реакційна температура реакції (N-реак) складає від  $-20$  до  $200$   $^{\circ}\text{C}$ , більш переважно від  $0$  до  $150$   $^{\circ}\text{C}$ , ще більш переважно від  $10$  до  $100$   $^{\circ}\text{C}$ .

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

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

Переважно реакцію (N-реак) здійснюють під тиском від 0.01 бар до 20 бар, більш переважно від 0.1 до 10 бар, ще більш переважно від атмосферного тиску до 5 бар.

Більш переважно реакцію (N-реак) здійснюють у відкритій системі.

40 Переважно реакційний час реакції (N-реак) складає від 30 хв. до 72 год., більш переважно від 1 год. до 48 год., ще більш переважно від 2 год. до 24 год.

Альтернативно, реакція (N-реак) може бути здійснена як безперервна газозфазна реакція шляхом проходження випареної сполуки формули (XXII) через каталізатор (N-кат). Ця газозфазна реакція може бути здійснена в присутності інертного газу, інертний газ переважно вибирають із групи, що складається з азоту, благородного газу і діоксиду вуглецю.

45 Після реакції (N-реак), сполука формули (XXI) може бути виділена стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, фільтрація, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація.

50 Сполука формули (XXI) може бути одержана в стадії (N) як альдегід, як показано у формулі (XXI), але також у формі його гідрату або напівацеталю. Напівацеталь сполуки формули (XXI), який може бути одержаний як продукт з стадії (N), може бути продуктом реакції приєднання між альдегідом, як зображено в формулі (XXI) і спиртом, вибраним з групи, що складається з трет-бутанолу й ізопропанолу.

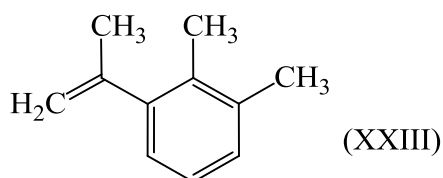
Також цей гідрат і цей напівацеталь можна безпосередньо застосовувати в стадії (M1).

55 Якщо сполуку формули (XXI) одержують з реакції (N-реак) у формі його гідрату або напівацеталю, гідрат або напівацеталь можуть бути перетворені на альдегід за допомогою стандартних реакцій, відомих спеціалісту в даній галузі техніки.

Переважно сполуку формули (XXII) одержують в стадії (O) або в дві стадії, дві стадії представляють собою стадію (O1) і стадію (O2);

стадія (O) містить у собі реакцію (O-реак);

60 реакція (O-реак) представляє собою реакцію сполуки формули (XXIII), з реагентом (O-реак);



реагент (O-реаг) вибирають із групи, що складається з пероцтової кислоти, трифтор-пероцтової кислоти, пербензойної кислоти, 3-хлорпербензойної кислоти, моноперфталевої кислоти, диметилдіоксирану, трет-бутилгідропероксиду, пероксиду дибензоїлу, гідропероксиду кумену, кисню, повітря, гіпохлориту натрію,  $\text{KHSO}_5$ ,  $\text{Na}_2\text{O}_2$ , водного  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , розчиненого в оцтовій кислоті,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , розчиненого в трифтороцтовій кислоті та їх сумішей;

стадія (O1) містить у собі реакцію (O1-реак);

реакція (O1-реак) представляє собою реакцію сполуки формули (XXIII) з водою і зі сполукою (O1-спол);

сполуку (O1-спол) вибирають із групи, що складається з бромі, N-бромсукциніміду, хлору, N-хлорсукциніміду, йоду, N-йодсукциніміду,  $\text{IBr}$ ,  $\text{BrCl}$  і їх сумішей;

стадія (O2) містить у собі реакцію (O2-реак);

реакція (O2-реак) представляє собою реакцію продукту реакції з реакції (O1-реак) з основою (O2-основу);

основу (O2-основу) вибирають із групи, що складається з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду кальцію та їх суміші.

Переважно реагент (O-реаг) вибирають із групи, що складається з пероцтової кислоти, трет-бутилгідропероксиду, кисню, повітря, гіпохлориту натрію, водного  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , розчиненого в оцтовій кислоті,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , розчиненого в трифтороцтовій кислоті і їх сумішей;

більш переважно реагент (O-реаг) представляє собою водний  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Переважно реакцію (O-реак) здійснюють у розчиннику (O-розч);

розчинник (O-розч) вибирають із групи, що складається з води, водних розчинів  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)\text{HCO}_3$ ,  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  або  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , бензолу, толуолу, NMP, діоксану, ацетону, етилацетату, метилетилкетону, трет-бутанолу, ацетонітрилу, хлороформу, дихлорметану та їх сумішей;

переважно з води, водних розчинів  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  або  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , толуолу, діоксану, ацетону, етилацетату, метилетилкетону, трет-бутанолу, ацетонітрилу, дихлорметану і їх сумішей.

Реакція (O-реак) може бути здійснена в присутності каталізатора (O-кат);

каталізатор (O-кат) вибирають із групи, що складається з трифтороцтової кислоти, трифторацетону, комплексу  $\text{Mn}(\text{сален})$ , альдегідів, N-метилморфолін-N-оксиду, 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксиду і їх сумішей;

альдегіди переважно представляють собою ізобутиральдегід або бензальдегід.

Реакція (O-реак) може бути здійснена в присутності буфера (O-буф);

переважно буфер (O-буф) представляє собою водний буфер і вибирають із групи, що складається з буфера  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $\text{EDTA-Na}_2$ , фосфатного буфера й інших буферів, відомих спеціалісту в даній галузі техніки;

більш переважно буфер (O-буф) представляє собою буфер  $\text{K}_2\text{CO}_3$  /  $\text{EDTA-Na}_2$ .

Переважно реакційна температура реакції (O-реак) складає від  $-20$  до  $100$   $^{\circ}\text{C}$ , більш переважно від  $-10$  до  $80$   $^{\circ}\text{C}$ , ще більш переважно від  $0$  до  $50$   $^{\circ}\text{C}$ .

Реакція (O-реак) може бути здійснена в системі, яка є закритою або сполучається з атмосферою.

В закритій системі тиск залежить від точки кипіння розчинника (O-розч) і від реакційної температури реакції (O-реак).

Переважно реакцію (N-реак) здійснюють під тиском від 0.01 бар до 20 бар, більш переважно від 0.1 до 10 бар, ще більш переважно від атмосферного тиску до 5 бар.

Більш переважно реакцію (O-реак) здійснюють у відкритій системі.

Переважно реакційний час реакції (O-реак) складає від 30 хв. до 72 год., більш переважно від 1 год. до 48 год., ще більш переважно від 2 год. до 24 год.

Після реакції (O-реак), сполуку формули (XXII) може бути виділена стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація.

Переважно реакцію (O1-реак) і реакцію (O2-реак) проводять у розчиннику (O-розч), з розчинником (O-розч) як визначено вище, також з усіма його переважними варіантами здійснення.

Переважно реакційні температури реакції (O1-реак) і реакції (O2-реак) є однаковими або різними і незалежно одна від іншої складають від -20 до 100 °С, більш переважно від -10 до 80 °С, ще більш переважно від 0 до 50 °С.

Реакція (O1-реак) і реакція (O2-реак) може бути здійснена незалежно одна від іншої в системах, які є закритими або сполучаються з атмосферою.

В закритій системі, тиск залежить від точки кипіння розчинника (O-розч) і від реакційної температури реакції (O1-реак) і відповідно реакції (O-реак).

Переважно реакцію (O1-реак) і реакцію (O2-реак) здійснюють незалежно одна від іншої під тиском від 0.01 бар до 20 бар, більш переважно від 0.1 до 10 бар, ще більш переважно від атмосферного тиску до 5 бар.

Більш переважно реакцію (O1-реак) і реакцію (O2-реак) здійснюють у відкритій системі.

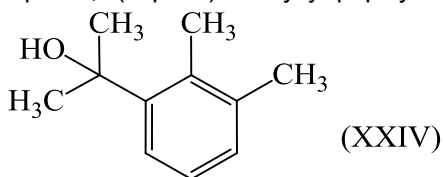
Переважно реакційний час реакції (O1-реак) і реакції (O2-реак) незалежно один від іншого складає від 30 хв. до 72 год., більш переважно від 1 год. до 48 год., ще більш переважно від 2 год. до 24 год.

Реакційний продукт з реакції (O1-реак) і сполука формули (XXII) з реакції (O2-реак) може бути виділена стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, фільтрація, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація.

Реакція (O1-реак) і реакція (O2-реак) може бути здійснена послідовно без виділення реакційного продукту реакції (O1-реак), вона може бути здійснена в одному реакторі.

Переважно сполуку формули (XXII) не виділяють, стадію (N) здійснюють безпосередньо після стадії (O) або стадії (O2) відповідно в одному реакторі. Для цього каталізатор (N-кат) просто додають до реакційної суміші, одержаної з реакції (O-реак) або з реакції (O2-реак) відповідно.

Переважно сполуку формули (XXIII) одержують в стадії (P); стадія (P) містить у собі реакцію (P-реак); в реакції (P-реак) сполуку формули (XXIV) піддають впливу температури (P-темп);



температура (P-темп) складає від 0 до 300 °С.

Переважно температура (P-темп) складає від 5 до 200 °С, більш переважно від 100 до 150 °С.

Реакція (P-реак) може бути здійснена у розчиннику (P-розч);

розчинник (P-розч) вибирають із групи, що складається з бензолу, толуолу, ксилолу, гексану, гептану, 1,2-дихлоретану, NMP, дихлорметану, хлороформу і їх сумішей; переважно з бензолу, толуолу, ксилолу, дихлорметану і їх сумішей.

Переважно реакцію (P-реак) здійснюють в присутності каталізатора (P-кат);

каталізатор (P-кат) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KOH, NaOH, KHSO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>THF, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Al(O-C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, PbCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Yb(Cl)<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, LiCl, кислотної нерозчинної неорганічної твердої речовини, кислотних іонообмінних смол, вуглецю, обробленого за допомогою неорганічної кислоти і їх сумішей;

переважно з метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, KHSO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, кислотної нерозчинної неорганічної твердої речовини, кислотних іонообмінних смол, вуглецю, обробленого за допомогою неорганічної кислоти і їх сумішей.

Переважно кислотна нерозчинна неорганічна тверда речовина представляє собою кислотні алюмосилікати або силікагель.

Переважно неорганічну кислоту, якою був оброблений вуглець, вибирають із групи, що складається з HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і HNO<sub>3</sub>.

Переважно кислотну іонообмінну смолу вибирають із групи, що складається зі співполімерів стиролу і дивінілбензолу і перфторованих розгалужених або лінійних поліетиленів, ці полімери функціоналізовані за допомогою SO<sub>3</sub>H груп;

більш переважно кислотну іонообмінну смолу вибирають із групи, що складається зі

співполімерів стиролу і дивінілбензолу, що містить більш ніж 5 % дивінілбензолу, яка переважно є макросітчастою, і перфторованих поліетиленів, ці полімери функціоналізовані за допомогою  $\text{SO}_3\text{H}$  груп.

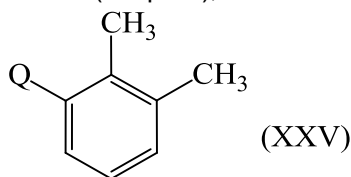
Якщо реакцію (Р-реак) здійснюють в присутності каталізатора (Р-кат), то температура (Р-темп) переважно складає від 0 до 200 °С, більш переважно від 10 до 150 °С, ще більш переважно від 10 до 100 °С.

Реакція (Р-реак) може бути здійснена в газовій фазі шляхом пропускання випареної сполуки формули (XXIV) через нагріту трубку, нагріта трубка може бути завантажена каталізатором (Р-кат).

Після реакції (Р-реак) сполука формули (XXIII) може бути виділена стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація.

Переважно сполуку формули (XXIV) одержують в три стадії, три стадії представляють собою стадію (Q1), стадію (Q2) і стадію (Q3);

стадія (Q1) містить у собі реакцію (Q1-реак) за допомогою реакції сполуки формули (XXV) з реагентом (Q1-реак);



Q означає Br, Cl, або I;

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

стадія (Q2) містить у собі реакцію (Q2-реак);

реакція (Q2-реак) представляє собою реакцію реакційного продукту з реакції (Q1-реак) з ацетоном;

стадія (Q3) містить у собі реакцію (Q3-реак);

реакція (Q3-реак) представляє собою реакцію реакційного продукту з реакції (Q2-реак) з реагентом (Q3-реак);

реагент (Q3-реак) вибирають із групи, що складається з води, метанолу, етанолу, щавлевої кислоти, лимонної кислоти,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , оцтової кислоти, пропіонової кислоти, мурашиної кислоти і їх сумішей.

Переважно Q означає Br.

Переважно реагент (Q1-реак) вибирають із групи, що складається з літію, магнію, алюмінію, хлориду ізопропілмагнію, броміду ізопропілмагнію і їх сумішей.

Реакція (Q1-реак) може бути каталізована каталізатором (Q1-кат).

Каталізатор (Q1-кат) вибирають із групи, що складається з йоду, 1,2-діброметану,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{PbCl}_2$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{LiCl}$  і їх сумішей.

Переважно реагент (Q3-реак) представляє собою воду або водний  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Переважно реакцію (Q1-реак) проводять у розчиннику (Q1-розч).

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

Переважно реакцію (Q3-реак) проводять у розчиннику (Q3-розч).

Переважно розчинник (Q1-розч), розчинник (Q2-розч) і розчинник (Q3-розч) є однаковими або різними і незалежно один від іншого вибрані з ТГФ, метил-ТГФ, NMP, простого диетилового ефіру, метил-трет-бутилового ефіру, метоксициклопентану, діізопропілового ефіру, 1,2-диметоксиетану, три- $\text{C}_{1-4}$  алкіламіну та їх сумішей;

більш переважно від ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксиетану, метил-трет-бутилового ефіру, метоксициклопентану, три- $\text{C}_{1-4}$  алкіламіну та їх сумішей;

ще більш переважно з групи, що складається з ТГФ, 2-метил-ТГФ, 1,2-диметоксиетану, триетиламіну та їх сумішей.

Переважно розчинник (Q1-розч), розчинник (Q2-розч) і розчинник (Q3-розч) є однаковими.

Реакційні температури реакції (Q1-реак), реакції (Q2-реак) і реакції (Q3-реак) є однаковими або різними і незалежно одна від іншої переважно складають від -100 до 150 °С, більш переважно від -60 до 100 °С, і ще більш переважно від -20 до 80 °С.

Реакція (Q1-реак), реакція (Q2-реак) і реакція (Q3-реак) може бути здійснена при постійній температурі, або температура може бути змінена в ході прогресування реакцій. Наприклад, реакції можуть протікати протягом деякого періоду часу при одній температурі, і після цього

протягом наступного періоду часу при іншій температурі, що відрізняється від першої температури. Альтернативно, в ході реакції температура може постійно змінюватися.

Реакційні періоди часу реакції (Q1-реак), реакції (Q2-реак) і реакції (Q3-реак) є однаковими або різними і незалежно один від іншого переважно складають від 30 хв. до 48 год., більш

5 переважно від 1 до 24 год., ще більш переважно від 2 до 12 год.

Кількості розчинника (Q1-розч), розчинника (Q2-розч) і розчинника (Q3-розч) є однаковими або різними і незалежно одна від іншої переважно знаходяться від 2 до 40-кратному діапазоні, більш переважно від 3 до 10-кратному діапазоні, ще більш переважно від 5 до 7-кратному

10 діапазоні, від маси сполуки формули (XXV), від маси реакційного продукту з реакції (Q1-реак) і від маси реакційного продукту з реакції (Q2-реак) відповідно.

Переважно застосовують від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 3 моль еквівалентів реагенту (Q1-реак), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXV).

15 Переважно застосовують від 1.0 до 10 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 5 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 3 моль еквівалентів ацетону, моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXV).

Переважно застосовують від 1.0 до 100 моль еквівалентів, більш переважно від 1.1 до 50 моль еквівалентів, ще більш переважно від 1.1 до 30 моль еквівалентів реагенту (Q3-реак), моль еквівалентів у перерахунку на моль сполуки формули (XXV) або на моль реакційного

20 продукту з реакції (Q2-реак).

Переважно реакцію (Q1-реак), реакцію (Q2-реак) і реакцію (Q3-реак) здійснюють під атмосферним тиском.

Переважно реакцію (Q1-реак), реакцію (Q2-реак) і реакцію (Q3-реак) проводять під інертною атмосферою. Переважно інертна атмосфера досягається шляхом застосування інертного газу, вибраного з групи, що складається з аргону, іншого благородного газу, низькокиплячого алкану, азоту і їх сумішей.

25 Низькокиплячий алкан представляє собою переважно  $C_{1-3}$  алкан, тобто метан, етан або пропан.

Після реакції (Q1-реак), реакції (Q2-реак) і реакції (Q3-реак), реакційний продукт з реакції

30 (Q1-реак), реакційний продукт з реакції (Q2-реак) і сполука формули (XXIV) відповідно може бути виділена стандартними способами, такими як випарювання летких компонентів, екстракція, промивання, висушування, концентрування, кристалізація, дистиляція, хроматографія і будь-яка їх комбінація.

Переважно реакційний продукт з реакції (Q1-реак) і реакційний продукт з реакції (Q2-реак)

35 не виділяють.

Переважно реакцію (Q1-реак), реакцію (Q2-реак) і реакцію (Q3-реак) здійснюють послідовно; Переважно реакцію (Q1-реак), реакцію (Q2-реак) і реакцію (Q3-реак) здійснюють в одному реакторі.

В іншому переважному варіанті здійснення, реакція (Q1-реак) і реакція (Q2-реак) може бути здійснена в одному реакторі за допомогою додавання реагенту (Q1-реак) к суміші сполуки формули (XXV) і ацетон у розчиннику (Q1-розч); після цього здійснюють реакцію (Q3-реак), переважно в тому ж самому реакторі.

40

Сполуку формули (XXIV) переважно виділяють із застосуванням звичайних способів, таких як випарювання летких компонентів, гідроліз і необов'язково підкислення висококиплячого залишку, екстракція і дистиляція.

45

Будь-яка водна фаза може бути екстрагована, переважно екстракцію здійснюють з розчинником (Q-екстракт). Розчинник (Q-екстракт) представляє собою бензол, толуол, етилацетат або ізопропілацетат.

Будь-яку органічну фазу можна висушити, переважно сульфатом магнію.

50 Будь-яке концентрування переважно здійснюють дистиляцією, переважно під зниженим тиском.

Сполука формули (XXIV) може бути очищена, переважно кристалізацією або дистиляцією під зниженим тиском.

Медетомідин і сполуки формули (XXI) і (XXII) є хіральними сполуками, і формули містять будь-який енантіомер, а також будь-яку суміш енантіомерів медетомідину, сполук формули (XXI) або формули (XXII) відповідно.

55

Енантіомери можуть бути розділені за допомогою звичайної методики, відомої в органічній хімії, такої як повторні кристалізації (+) солі виннокам'яної кислоти в спиртовому середовищі, як описано для медетомідину в Cordi et al., Synth. Commun. 1996, 26, 1585-1593.

60

Сполуки формули (XXV) представляють собою відомі сполуки і можуть бути одержані згідно

з відомими способами.

Розвиток будь-якої з реакцій реакції (M1-реак), реакції (M2-реак), реакції (N-реак), реакції (O-реак), реакції (O1-реак), реакції (O2-реак), реакції (P-реак), реакції (Q1-реак), реакції (Q2-реак) і реакції (Q3-реак) можна контролювати 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 (ТСХ), і виділення реакційної суміші може початися, коли перетворення вихідної речовини перевищує 95 %, або якщо 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.

Як правило, будь-яку органічну фазу можна висушити, переважно над  $\text{MgSO}_4$  або  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , якщо не зазначено інше.

У порівнянні з рівнем техніки спосіб згідно з даним винаходом пропонує декілька переваг:

Важливо зазначити, що весь вуглецевий скелет медетомідину утворений за декілька хімічних стадій, із застосуванням тільки недорогих реагентів. Немає потреби у захисних групах, і внаслідок цього знижується загальна кількість застосовної сполуки, розмір партії у перерахунку на молярні кількості збільшується.

Зокрема, не застосовують захисні групи тритилу або ацеталю і не потрібний захист імідазолів. Таким чином, зменшується кількість і об'єм необхідних реагентів, і немає необхідності в стадіях введення захисту або зняття захисту, кількість відходів знижується, на відміну від, наприклад, того, коли застосовують захисну групу тритилу або ацеталю. Спосіб забезпечує гарні виходи.

Приклади

Способи

$^1\text{H}$  і  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри записували на приладах Varian VNMR5 500 (500 МГц для  $^1\text{H}$  і 125 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в  $\text{CDCl}_3$ . Хімічні зсуви виражені в частинах на мільйон відносно TMS і константи взаємодії (J) в герцах.

EI означає мас-спектри з іонізацією електронним ударом (70 eV), їх одержували на спектрометрі AMD-604.

EI означає мас-спектри з іонізацією електронним розпиленням.

ТГФ перед застосуванням переганяють з натрій/бензофенон-кетилу; одержаний безводний ТГФ в наведеному нижче тексті позначений "сухий ТГФ".

Приклад 1: 2-(2,3-Диметилфеніл)пропан-2-ол, сполука формули (XXIV), одержана за допомогою магнієорганічної проміжної сполуки

1-Бром-2,3-диметилбензол (сполука формули (XXV), причому Q означає Br; 8.43 г, 45.6 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (15 мл) і поміщали в краплинну лійку. Окремо Mg дріт (1.10 г, 45.3 ммоль) в сухому ТГФ (5 мл) поміщали в колбу, оснащену зазначеною вище краплинною лійкою, мішалкою і зворотним холодильником. Розчин 1-бром-2,3-диметилбензолу (1.0 мл) додавали через краплинну лійку і реакцію ініціювали шляхом додавання 1,2-диброметану (3 краплі), і після цього додавали залишок розчину 1-бром-2,3-диметилбензолу. Вміст краплинної лійки додавали з такою швидкістю, щоб підтримати легке нагрівання в колбі зі зворотним холодильником. Після завершення додавання, суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 год. і після цього охолоджували до 0 °C. Розчин сухого ацетону (4.2 мл, 58 ммоль) додавали по краплях в сухий ТГФ (15 мл), і суміш збовтували при температурі між 0 і 20 °C протягом 3 год. Суміш виливали в насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл) екстрагований гексаном (5 раз за допомогою 50 мл кожний), висушений за допомогою  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і випарювали під зниженим тиском. Головний продукт виділяли за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з гексан: етилацетатом як елюент (об./об. від 15:1 к 10:1 градієнт), щоб одержати 3,50 г (47 %) зазначеної у заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР: 1.68 (s, 6H), 1.70 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 7.03 до 7.10 (m, 2H), 7.29 до 7.32 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  ЯМР: 17.72, 21.08, 31.24, 73.71, 123.11, 125.02, 129.02, 135.09, 138.69, 145.47.

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

Приклад 2: 2-(2,3-Диметилфеніл)пропан-2-ол, сполука формули (XXIV), одержана за допомогою літійорганічної проміжної сполуки

1-Бром-2,3-диметилбензол (сполуку формули (XXV), причому Q означає Br; 4.25 г, 23.0 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (20 мл) в колбі, оснащений термометром і магнітною мішалкою. Суміш охолоджували до -78 °C. Додавали н-бутиллітій (1.6 M в гексані, 17.5 мл, 28.0 ммоль) по краплях за допомогою спринцівки, утримуючи температуру нижче -70 °C. Коли додавання було завершеним, суміш підтримували при -78 °C і при цій температурі

перемішували протягом 1 год. Після цього додавали розчин сухого ацетону (1.85 мл, 25.2 ммоль) в сухий ТГФ (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішували при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом 30 хв., охолоджувану ванну видаляли, і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Суміш виливали в насичений водний розчин  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 мл), екстрагований гексаном (4 рази за допомогою 50 мл кожний), висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , і очищували за допомогою колонкової хроматографії з застосуванням гексан: етилацетату як елюент (об./об. 32:1) з одержанням 3.45 г (91 %) зазначеної у заголовку сполуки.

Виміряні спектри ЯМР були однаковими зі спектрами, записаними в прикладі 1.

Приклад 3: 1,2-Диметил-3-(2-пропенил)бензол, сполука формули (XXIII)

2-(2,3-Диметилфеніл)пропан-2-ол, сполука формули (XXIV), одержана відповідно до або прикладу 1 або прикладу 2, (1.10 г, 6.70 ммоль), розчиняли в бензолі (20 мл), і додавали моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (35 мг, 0.18 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Додавали силікагель (200 мг), і збовтування продовжували протягом прибл. 16 годин, і після цього реакційну суміш кип'ятили в колбі зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Після охолодження до кімнатної температури, суміш відфільтровували, промивали водним розчином  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , висушували звичайним способом, і концентрували під зниженим тиском, щоб одержати 0.90 г (92 %) зазначеної у заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР: 2.02 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.82 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.05 (m, 2H).

Приклад 4: 2-(2,3-Диметилфеніл)метилоксиран, сполука формули (XXII)

Буфер одержували за допомогою розчинення  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20.7 г) і  $\text{EDTA-Na}_2$  (11.5 мг) у воді (100 мл). 1,2-Диметил-3-(2-пропенил)бензол, сполуку формули (XXIII), одержану згідно з прикладом 3 (0.90 г, 6.16 ммоль), розчиняли в суміші з дихлорметану і ацетонітрилу (об./об. 1:1, 60 мл), і додавали буфер, одержаний як описано вище (9.3 мл). До одержаної суміші спочатку додавали 1,1,1-трифторацетон (60 мкл) і після цього пероксид водню (30 % у воді, 6.2 мл, 60.7 ммоль), і суміш збовтували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розводили з водою (100 мл), органічну фазу відокремлювали, і водну фазу екстрагували дихлорметаном (2 рази за допомогою 50 мл кожний). Об'єднані органічні фази висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрували під зниженим тиском, і залишок очищували за допомогою колонкової хроматографії із застосуванням гексан: етилацетату як елюент (об./об. 32:1) з одержанням 851 мг (85 %) зазначеної у заголовку сполуки.

$^1\text{H}$  ЯМР: 1.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.83 (br d,  $J=5.4$ , 1H), 2.98 (d,  $J=5.4$  Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

МС (EI): 162, 147, 133, 117 (100).

Приклад 5: 2-(2,3-Диметилфеніл)пропаналь, сполука формули (XXI)

2-(2,3-Диметилфеніл)метилоксиран, сполуку формули (XXII), одержану згідно з прикладом 4 (0.84 г, 5.18 ммоль), розчиняли в сухому дихлорметані (50 мл) і при кімнатній температурі додавали порошкоподібний  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$  гідрат (318 мг). Чрез 2 год. при кімнатній температурі, суміш промивали водою, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під зниженим тиском, щоб одержати 0.84 г (100 %) зазначеного в заголовку продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР: 1.40 (d,  $J=7.1$  Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.89 (qd,  $J=7.1$ , 1.0 Hz, 1H), 6.89 to 6.92 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 9.67 (d,  $J=1.0$  Hz, 1H).

Приклад 6: Медетомідин

2-(2,3-Диметилфеніл)пропаналь, сполуку формули (XXI), одержану згідно з прикладом 5 (2.43 г, 15.0 ммоль) і п-толуолсульфонілметил ізоціанід (2.73 г, 14.0 ммоль) змішували з EtOH (30 мл). До збовтаної суспензії додавали порошкоподібний NaCN (73 мг, 1.5 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі, і після цього випарювали під зниженим тиском до сухості. Залишок поміщали в ампулу і обробляли за допомогою MeOH, насиченого за допомогою  $\text{NH}_3$  (50 мл). Ампулу нагрівали до  $110^{\circ}\text{C}$  в олійній ванні протягом трьох днів.

Цей експеримент повторювали ще раз (2-(2,3-Диметилфеніл)пропаналь: 3.24 г, 20.0 ммоль; п-толуолсульфонілметил ізоціанід: 3.90 г, 20.0 ммоль).

Обидві реакційні суміші об'єднували, випарювали до сухості, розчиняли в дихлорметані (150 мл) і промивали за допомогою 10 % (мас./мас.) водного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (200 мл) і після цього водою (200 мл), висушували звичайним способом, випарювали під зниженим тиском і очищували за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі із застосуванням дихлорметан: метанолу як елюент (об./об. 15:1 до 10:1 градієнт), щоб одержати 3.0 г (44 %) медетомідину у вигляді в'язкої олії. Медетомідин кристалізували з толуол: циклогексану, і після цього перекристалізовували з водного етанолу.

$^1\text{H}$  ЯМР: 1.56 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 4.35 (q,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.93 (dd,  $J=6.6, 2.2$  Hz, 1H), 6.99 до 7.05 (m, 2H), 7.30 (d,  $J=1.1$  Hz, 1H), 9.84 (шир. s, 1H).

$^{13}\text{C}$  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.

5      МС (ЕСІ): 201[M+H] $^+$

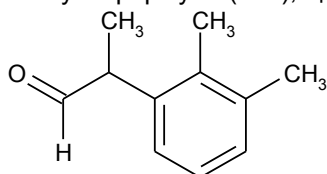
# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання медетомідину, який включає:

10      стадію (N) і стадію (M1);

стадія (M1) містить у собі реакцію (M1-реак.);

реакція (M1-реак.) являє собою реакцію між сполукою, вибраною з групи, що складається зі сполуки формули (XXI), гідрату сполуки формули (XXI) і напівацеталю сполуки формули (XXI)



,(XXI)

15      зазначений напівацеталь сполуки формули (XXI) є продуктом реакції приєднання між альдегідом, як представлено в формулі (XXI), і спиртом, вибраним з групи, що складається з трет-бутанолу й ізопропанолу,

реагент (M-реак.) і реагент (M-A) у розчиннику (M-розч.);

20      реагент (M-реак.) вибирають із групи, що складається з п-толуолсульфонілметил ізоціаніду, трифторметансульфонілметил ізоціаніду, метансульфонілметил ізоціаніду, бензолсульфонілметил ізоціаніду, 4-ацетамідобензолсульфонілметил ізоціаніду та їх сумішей;

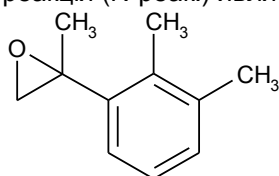
реагент (M-A) вибирають із групи, що складається з аміаку, сульфамінової кислоти, п-толуолсульфонаміду, бензолсульфонаміду, 4-ацетамідобензолсульфонаміду, тритиламіну, формаміду, сечовини, уротропіну, етилкарбамату, ацетаміду та їх сумішей;

25      розчинник (M-розч.) вибирають із групи, що складається з N,N-диметилформаміду, C<sub>1-6</sub> алканолу, формаміду, 1,2-диметоксietану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N,N-диметилацетаміду, води, ацетаміду та їх сумішей;

і причому сполуку формули (XXI) одержують в стадії (N);

стадія (N) містить у собі реакцію (N-реак.);

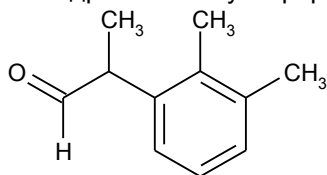
30      реакція (N-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXII) з каталізатором (N-кат.);



,(XXII)

каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, бензолсульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, камфорсульфонової кислоти, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, HClO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BBr<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>SMe<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>THF, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, MgI<sub>2</sub>, AlCl<sub>3</sub>, Al(O-C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>, TiCl<sub>4</sub>, Ti(O-C<sub>1-4</sub>алкіл)<sub>4</sub>, ZrCl<sub>4</sub>, Bi<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, PbCl<sub>2</sub>, FeCl<sub>3</sub>, ScCl<sub>3</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Yb(Cl)<sub>3</sub>, GaCl<sub>3</sub>, AlBr<sub>3</sub>, Ce(OTf)<sub>3</sub>, LiCl, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, Cu(OTf)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NiBr<sub>2</sub>, NiCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PtCl<sub>2</sub>, InCl<sub>3</sub>, кислотної неорганічної твердої речовини, кислотної іонообмінної смоли, вуглецю, обробленого неорганічною кислотою і їх сумішей.

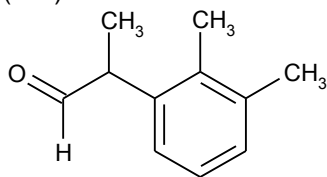
40      2. Спосіб за п. 1, причому реакція (M1-реак.) являє собою реакцію між сполукою формули (XXI) або гідратом сполуки формули (XXI)



(XXI)

і реагентом (M-реак.) і реагентом (M-A) у розчиннику (M-розч.).

3. Спосіб за п. 1 або 2, причому реакція (M1-реак.) являє собою реакцію між сполукою формули (XXI)



і реагентом (M-реаг.) і реагентом (M-A) у розчиннику (M-розч.).

5 4. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3, причому реагент (M-реаг.) вибирають із групи, що складається з п-толуолсульфонілметил ізоціаніду, бензолсульфонілметил ізоціаніду та їх сумішей.

5. Спосіб за будь-яким з пп. 1-4, причому реагент (M-A) вибирають із групи, що складається з аміаку, сульфамінової кислоти, п-толуолсульфонамід, бензолсульфонамід, 4-ацетамідобензолсульфонамід, третиламіну, формамід та їх сумішей.

10 6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, причому розчинник (M-розч.) вибирають із групи, що складається з N,N-диметилформамід, метанолу, етанолу, н-пропанолу, ізопропанолу, бутанолу, пентанолу, гексанолу, води, формамід, 1,2-диметоксietану, NMP, толуолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, етилкарбамату, N,N-диметилацетамід, ацетамід та їх сумішей.

15 7. Спосіб за будь-яким з пп. 1-6, причому реакцію (M1-реак.) здійснюють в присутності сполуки (M-спол.), сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається з аміаку, третиламіну, NaCN, KCN, піперидину, DBU, DABCO, триетиламіну, трибутиламіну, 4-диметиламінопіридину, піридину, tBuOK, tBuONa, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc, KOAc, NaOH, KOH, Ca(OH)<sub>2</sub>, KF і їх сумішей.

20 8. Спосіб за п. 7, причому сполуку (M-спол.) вибирають із групи, що складається з аміаку, третиламіну, NaCN, KCN, піперидину, tBuOK, tBuONa, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF та їх сумішей.

9. Спосіб за будь-яким з пп. 1-8, причому сполуку формули (XXI) спочатку піддають взаємодії з реагентом (M-реаг.) і після цього додають реагент (M-A); або сполуку формули (XXI) спочатку піддають взаємодії з реагентом (M-A) і додають після цього реагент (M-реаг.);

25 або сполука формули (XXI) одночасно вступає в реакцію з реагентом (M-реаг.) і з реагентом (M-A).

10. Спосіб за будь-яким з пп. 1-9, причому каталізатор (N-кат.) вибирають із групи, що складається з оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти, метансульфонової кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, HCl, HBr, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, BCl<sub>3</sub>, BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, MgBr<sub>2</sub>, 30 AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, Cu(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, алюмосилікатів, кислотних іонообмінних смол, вуглецю, обробленого за допомогою HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> або HNO<sub>3</sub> і їх сумішей.

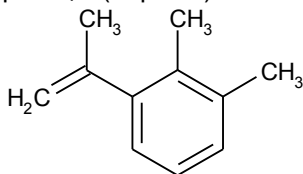
11. Спосіб за будь-яким з пп. 1 або 10, причому реакцію (N-реак.) проводять у розчиннику (N-розч.);

35 розчинник (N-розч.) вибирають із групи, що складається з води, трет-бутанолу, ізопропанолу, ацетонітрилу, пропіонітрилу, ТГФ, метил-ТГФ, NMP, діоксану, 1,2-диметоксietану, дихлорметану, 1,2-дихлоретану, хлороформу, толуолу, бензолу, хлорбензолу, гексану, циклогексану, етилацетату, оцтової кислоти, мурашиної кислоти, трифтороцтової кислоти та їх сумішей.

40 12. Спосіб за будь-яким з пп. 1-11, причому сполуку формули (XXII) одержують на стадії (O) або в дві стадії, які являють собою стадію (O1) і стадію (O2);

стадія (O) містить у собі реакцію (O-реак.);

реакція (O-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXIII), з реагентом (O-реаг.)



,(XXIII)

45 реагент (O-реаг.) вибирають із групи, що складається з пероцтової кислоти, трифторпероцтової кислоти, пербензойної кислоти, 3-хлорпербензойної кислоти, моноперфталевої кислоти, диметилдіоксирану, трет-бутилгідропероксиду, пероксиду дибензоїлу, гідропероксиду кумену, кисню, повітря, гіпохлориту натрію, KHSO<sub>5</sub>, Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, водного H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, розчиненого в оцтовій кислоті, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, розчиненого в трифтороцтовій кислоті та їх сумішей; стадія (O1) містить у собі реакцію (O1-реак.);

реакція (O1-реак.) являє собою реакцію сполуки формули (XXIII) з водою і зі сполукою (O1-спол.);

сполуку (O1-спол.) вибирають із групи, що складається з бромиду, N-бромсукцинїміду, хлору, N-хлорсукцинїміду, йоду, N-йодсукцинїміду, IBr, BrCl і їх сумішей;

5 стадія (O2) містить у собі реакцію (O2-реак.);

реакція (O2-реак.) являє собою реакцію продукту реакції з реакції (O1-реак.) з основою (O2-основу);

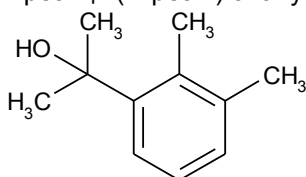
основу (O2-основу) вибирають із групи, що складається з гідроксиду натрію, гідроксиду калію, гідроксиду кальцію та їх суміші.

10 13. Спосіб за п. 12, причому реагент (O-реаг.) вибирають із групи, що складається з пероцтової кислоти, трет-бутилгідропероксиду, кисню, повітря, гіпохлориту натрію, водного  $H_2O_2$ ,  $H_2O_2$ , розчиненого в оцтовій кислоті,  $H_2O_2$ , розчиненого в трифтороцтовій кислоті та їх сумішей.

14. Спосіб за п. 12 або 13, причому сполуку формули (XXIII) одержують в стадії (P);

стадія (P) містить у собі реакцію (P-реак.);

15 в реакції (P-реак.) сполуку формули (XXIV) піддають впливу температури (P-темп.)

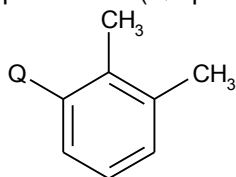


,(XXIV)

температура (P-темп.) складає від 0 до 300 °C.

15. Спосіб за п. 14, причому сполуку формули (XXIV) одержують в три стадії, три стадії являють собою стадію (Q1), стадію (Q2) і стадію (Q3);

20 стадія (Q1) містить у собі реакцію (Q1-реак.) за допомогою реакції сполуки формули (XXV) з реагентом (Q1-реаг.)



,(XXV)

Q означає Br, Cl або I;

25 реагент (Q1-реаг.) вибирають із групи, що складається з літію, магнію, алюмінію, цинку, кальцію, хлориду ізопропілмагнію, бромиду ізопропілмагнію, бутиллітію, вторбутиллітію і їх сумішей;

стадія (Q2) містить у собі реакцію (Q2-реак.);

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

стадія (Q3) містить у собі реакцію (Q3-реак.);

30 реакція (Q3-реак.) являє собою реакцію реакційного продукту з реакції (Q2-реак.) з реагентом (Q3-реаг.);

реагент (Q3-реаг.) вибирають із групи, що складається з води, метанолу, етанолу, щавлевої кислоти, лимонної кислоти,  $NH_4Cl$ ,  $HCl$ ,  $HBr$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$ , оцтової кислоти, пропіонової кислоти, мурашиної кислоти та їх сумішей.

35