

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4593275号
(P4593275)

(45) 発行日 平成22年12月8日 (2010. 12. 8)

(24) 登録日 平成22年9月24日 (2010. 9. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 C 225/16 (2006. 01)

C O 7 C 225/16 C S P

C O 7 C 221/00 (2006. 01)

C O 7 C 221/00

C O 7 D 333/22 (2006. 01)

C O 7 D 333/22

請求項の数 10 (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願2004-531846 (P2004-531846)
 (86) (22) 出願日 平成15年8月1日 (2003. 8. 1)
 (65) 公表番号 特表2005-536557 (P2005-536557A)
 (43) 公表日 平成17年12月2日 (2005. 12. 2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2003/008514
 (87) 国際公開番号 W02004/020391
 (87) 国際公開日 平成16年3月11日 (2004. 3. 11)
 審査請求日 平成18年7月28日 (2006. 7. 28)
 (31) 優先権主張番号 10240026. 1
 (32) 優先日 平成14年8月27日 (2002. 8. 27)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschræ
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 O, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany

(74) 復代理人 100107858
 弁理士 杉森 修一

最終頁に続く

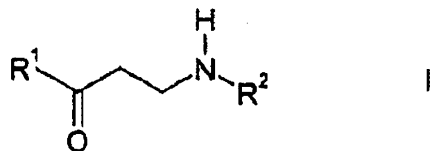
(54) 【発明の名称】 モノアルキルアミノケトン の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

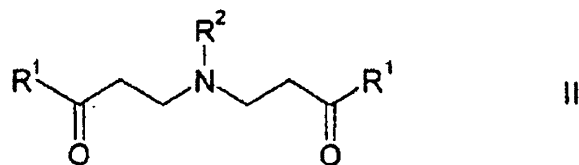
式 I

【化 1】



(式中、 R^1 は、非置換あるいは R^3 および/または R^4 で一置換もしくは多置換されている、飽和、不飽和または芳香族の炭素環もしくは複素環の基を表し、 R^2 は、1～20個のC原子を有するアルキルを表し、 R^3 、 R^4 は、それぞれ互いに独立して、H、1～20個のC原子を有するアルキルもしくはアルコキシ、アリアル、アリアルオキシもしくは $COOR^2$ 、F、Cl、Br、OH、CN、 NO_2 、 $N(R^2)_2$ または $NHCO R^2$ を表す)のモノアルキルアミノケトンを製造する方法であって、
 式 R^2NH_2 (式中、 R^2 は、上記の意味を有する)のアルキルアミンの存在下で、式 I I

【化 2】



(式中、 R^1 および R^2 は、上記の意味を有する)
の化合物の反応によって製造する方法。

【請求項 2】

10

R^1 が、フェニルまたは 2 - チエニルを表す請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

R^2 が、メチル、エチル、 n - プロピルまたはイソプロピルを表す請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 I I の化合物を式 I の化合物へ変換するための pH を、式 R^2NH_2 のアルキルアミンを加えることにより pH 2 ~ 7.5 に調節することを特徴とする、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 5】

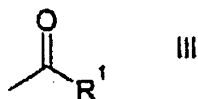
式 I I の化合物の式 I の化合物への変換を、0 ~ 200 °C で行うことを特徴とする、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の式 I の化合物の製造方法。

20

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 I の化合物の製造方法であって、まず強酸の存在下、ホルムアルデヒド源の混合物と対応するアルキルアンモニウム塩および式 I I I

【化 3】



(式中、 R^1 は、請求項 1 で示した意味を有する)

30

のケトンとの反応により式 I I の化合物を得、このようにして得た式 I I の化合物をさらに単離することなく使用して式 I の化合物を製造することを特徴とする方法。

【請求項 7】

式 I I の化合物を含む強酸性反応混合物の pH を、この化合物をさらに単離することなく、式 R^2NH_2 のアルキルアミンを加えることにより pH 2 ~ 7.5 に上げ、該混合物を続いて加温することを特徴とする請求項 6 に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 8】

式 I I の化合物を含む反応混合物を、対応するアルキルアミンの添加後に 0 °C から 200 °C に加温することを特徴とする請求項 7 に記載の式 I の化合物の製造方法。

【請求項 9】

40

3 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノンまたは 3 - メチルアミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノンを製造するための請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

式 I I の化合物の酸付加塩を使用して、式 I の化合物の酸付加塩を得ることを特徴とする請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

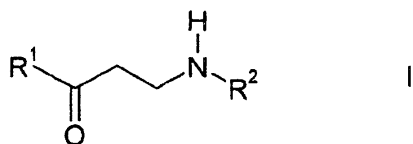
【0001】

本発明は、式 I

50

【 0 0 0 2 】

【 化 1 】



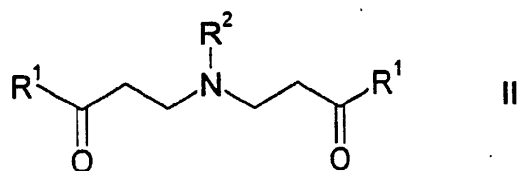
【 0 0 0 3 】

(式中、 R^1 は、非置換あるいは R^3 および/または R^4 で一置換もしくは多置換されている、飽和、不飽和または芳香族の炭素環もしくは複素環の基を表し、 R^2 は、1～20個のC原子を有するアルキルを表し、 R^3 、 R^4 は、それぞれ互いに独立して、H、1～20個のC原子を有するアルキルもしくはアルコキシ、アリール、アリールオキシもしくは $\text{C}(\text{OOR}^2)$ 、F、Cl、Br、OH、CN、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^2)_2$ または NHCOR^2 を表す)のモノアルキルアミノケトン、その塩および溶媒和物、並びに式 R^2NH_2 (式中、 R^2 は上記の意味を有する)のアルキルアミンの存在下で、式I I

10

【 0 0 0 4 】

【 化 2 】



20

【 0 0 0 5 】

(式中、 R^1 および R^2 は、上記の意味を有する)
の化合物の反応によってそれを製造する方法に関する。

【 背景技術 】

【 0 0 0 6 】

式I Iの化合物は、好ましくは、酸付加塩として使用し、特に、例えばハロゲン化水素酸、メチルスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、過塩素酸、硫酸またはリン酸等の強酸の酸付加塩が適する。特に式I Iの化合物の塩酸塩が好ましい。式I Iの化合物の酸付加塩を使用することにより式Iの化合物の酸付加塩が得られ、アルカリ金属の炭酸塩または水酸化物等の強塩基を加えることにより、そこから遊離塩基を遊離させることができる。

30

【 0 0 0 7 】

本発明は、特に、例えば抗うつ剤等の薬剤の製造における出発化合物として適する光学活性体の3 - モノアルキルアミノプロパノールの前駆体の合成を容易にする。

【 0 0 0 8 】

特に、それは、(S) - 3 - メチルアミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノールの製造に使用することができる3 - メチルアミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノンを簡単に得る可能性を切り開く。(S) - 3 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノールを得ることができる3 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノンを得ることも同様に可能である。これらのプロパノールは、特に、例えばフルオキセチン、トモキセチンおよびLY227942にさらに変換することができる(W. J. Wheeler、F. Kuo、J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995、36、213～223)。

40

【 0 0 0 9 】

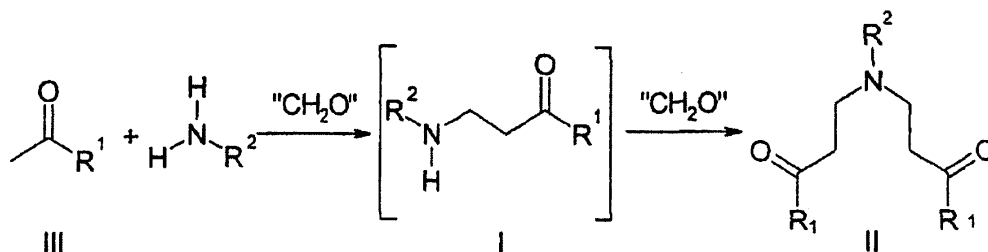
一般に、マンニッヒ反応(C. Mannich、G. Heilner、Chem. Be

50

r. 1922、55、362～365)の条件下、式IIIの化合物および式 R^2NH_2 のアルキルアミンから、パラホルムアルデヒド、ホルムアルデヒドのアセタール(例えば、メチルまたはエチルアセタール)、またはトリオキサン等のホルムアルデヒド源の存在下で式Iの第二級アミノケトンを合成することは、形成された式Iの第二級アミノケトンが、その後の第2のアミノメチル化のための出発材料として直接主に使用され、ここで得られる主生成物が、式II:

【0010】

【化3】



10

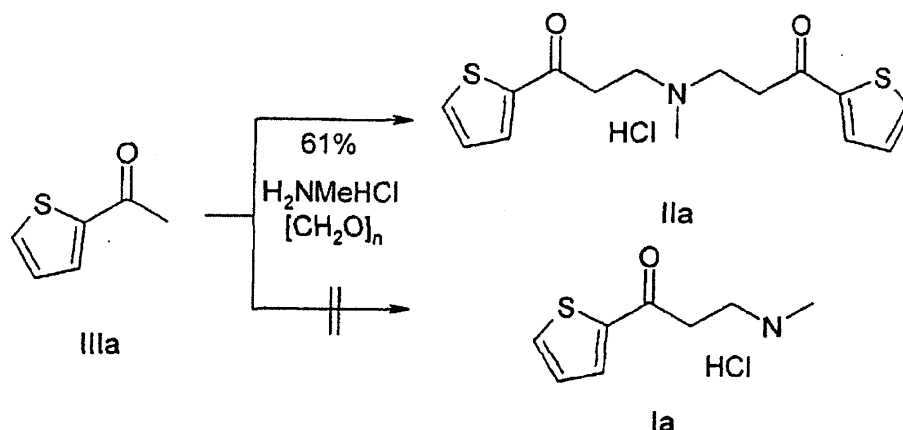
【0011】

の化合物であるために、困難であることが実証されている。特に、これは、パラホルムアルデヒド存在下のアセチルチオフェンIIIIaの塩化メチルアンモニウムとの反応に適用され、これによってもっぱらダイマーIIaのみが生じ、所望のモノマーIaは得られない(F. F. Blicke、J. H. Burckhalter、J. Am. Chem. Soc. 1942、64、451～454):

20

【0012】

【化4】



30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0013】

したがって、本発明は、特に上記の不都合を有さない方法であって、薬剤の合成中間体として使用することができる式Iの化合物またはその塩、特に化合物Iaまたはその塩の製造方法を見出すという目的に基づいたものである。

40

【0014】

特に、例えば中枢神経系への作用を示すような薬剤を製造するための重要な中間体である式Iの化合物およびその塩は、式IIの化合物またはその塩、特に式IIaの化合物またはその塩を式 R^2NH_2 のアルキルアミンの存在下で反応させることにより得られることが見出された。

【発明を実施するための最良の形態】

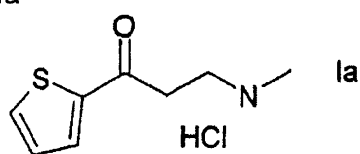
【0015】

本願は、好ましくは、式Ia

50

【 0 0 1 6 】

【 化 5 】



【 0 0 1 7 】

の化合物に関する。

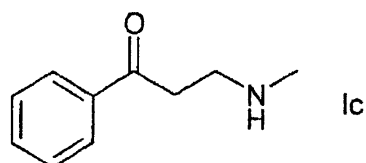
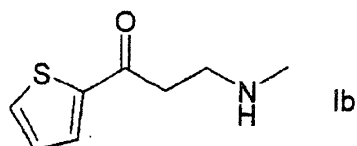
【 0 0 1 8 】

10

例えば塩基によって遊離することができる塩基 I b および I c :

【 0 0 1 9 】

【 化 6 】



20

【 0 0 2 0 】

ならびにそれらを酸と反応させて得られる塩および溶媒と反応させて得られる溶媒和物も同様に好ましい。

【 0 0 2 1 】

本明細書を通して、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、他に特に断わりのない限り、式 I から I I に対して示した意味を有する。

【 0 0 2 2 】

30

上式で、アルキルは、1 から 20、好ましくは 1 から 6、特に 1、2、3 または 4 個の C 原子を有する。アルキルは、好ましくは、メチルまたはエチル、さらにプロピル、イソプロピル、さらにまたブチル、イソブチル、sec-ブチルまたは t-ブチルを表す。

【 0 0 2 3 】

 R^1 は、非置換あるいは R^3 および / または R^4 によって置換された芳香族の炭素環または複素環の基であることが好ましい。この基は、単環式または多環式であってよく、好ましくは単環式または二環式であるが、特に単環式である。 R^1 は、特に好ましくは、非置換である。

【 0 0 2 4 】

 R^1 が炭素環基を表す場合は、この基は、好ましくは、例えばフェニル、o-、m-または p-トリル、o-、m-または p-ヒドロキシフェニル、o-、m-または p-メトキシフェニル、o-、m-または p-フルオロフェニルである。

40

【 0 0 2 5 】

 R^1 が複素環基を表す場合は、2-または 3-フリル、2-または 3-チエニル、1-、2-または 3-ピロリル、1-、2、4-または 5-イミダゾリル、1-、3-、4-または 5-ピラゾリル、2-、4-または 5-オキサゾリル、3-、4-または 5-イソキサゾリル、2-、4-または 5-チアゾリル、3-、4-または 5-イソチアゾリル、2-、3-または 4-ピリジル、2-、4-、5-または 6-ピリミジニル、さらに好ましくは、1, 2, 3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-、-3-または 5-イル、1-または 5-テトラゾリル、1, 2, 3-オ

50

キサジアゾール - 4 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - チアジアゾール - 3 - または - 5 - イル、1, 2, 3 - チアジアゾール - 4 - または - 5 - イル、3 - または 4 - ピリダジニル、ピラジニル、1 -, 2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - インドリル、4 - または 5 - イソインドリル、1 -, 2 -, 4 - または 5 - ベンゾイミダゾリル、1 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾピラゾリル、2 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾオキサゾリル、3 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾイソオキサゾリル、2 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾチアゾリル、2 -, 4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾイソチアゾリル、4 -, 5 -, 6 - または 7 - ベンゾ - 2, 1, 3 - オキサジアゾリル、2 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - キノリル、1 -, 3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - イソキノリル、3 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - シノリニル、2 -, 4 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - キナゾリニル、5 - または 6 - キノキサリニル、2 -, 3 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジニル、さらに好ましくは、1, 3 - ベンゾジオキサソール - 5 - イル、1, 4 - ベンゾジオキササン - 6 - イル、2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 4 - または - 5 - イルまたは 2, 1, 3 - ベンゾオキサジアゾール - 5 - イルが、例えば、好ましくは適する。例えばフェロセン、特にアセチルフェロセン等のメタロセンも同様に使用することが可能である。

【0026】

複素環基もまた、部分的または完全に水素化することができる。したがって、使用される複素環基はさらに、例えば、2, 3 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -, - 3 -, - 4 - または 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - フリル、1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピロリル、1 -, 2 - または 3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 -, - 2 - または - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 - または - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 - または - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 -, - 5 - または - 6 - ピリジル、1 -, 2 -, 3 - または 4 - ピペリジニル、2 -, 3 - または 4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 -, - 3 - または - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキササン - 2 -, - 4 - または - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 3 - または - 4 - ピルダジニル、ヘキサヒドロ - 1 -, - 2 -, - 4 - または - 5 - ピリミジニル、1 -, 2 - または 3 - ピペラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 -, - 5 -, - 6 -, - 7 - または - 8 - キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -, - 2 -, - 3 -, - 4 -, - 5 -, - 6 -, - 7 - または - 8 - イソキノリル、2 -, 3 -, 5 -, 6 -, 7 - または 8 - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ[1, 4]オキサジニル、さらに好ましくは、2, 3 - メチレンジオキシフェニル、3, 4 - メチレンジオキシフェニル、2, 3 - エチレンジオキシフェニル、3, 4 - エチレンジオキシフェニル、3, 4 - (ジフルオロメチレンジオキシ)フェニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - または 6 - イル、2, 3 - (2 - オキソメチレンジオキシ)フェニル、またはさらに 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 5 - ベンゾジオキサピン - 6 - または - 7 - イル、さらに好ましくは、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニルまたは 2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソフラニル等であり得る。

【0027】

前記複素環基は、さらに R^3 および / または R^4 で置換されていてもよい。

【0028】

R^1 は、特に、好ましくは、フェニルまたは 2 - チエニルを表す。

【0029】

R^2 は、好ましくは、メチル、エチル、n - プロピルまたはイソプロピルを表すが、特

10

20

30

40

50

にメチルを表す。

【0030】

R^3 および R^4 は、互いに独立して、好ましくは、H、メチル、特にHを表す。

【0031】

アリールオキシは、好ましくは、例えば、フェニルオキシ、o -、m -、またはp - トリルオキシ、o -、m -、またはp - ヒドロキシフェニルオキシ、o -、m -、またはp - メトキシフェニルオキシ、o -、m -、またはp - フルオロフェニルオキシを表す。

【0032】

アリールは、好ましくは、例えば、フェニル、o -、m -、またはp - トリル、o -、m -、またはp - ヒドロキシフェニル、o -、m -、またはp - メトキシフェニル、o -、m -、またはp - フルオロフェニルを表す。

10

【0033】

本発明による方法は単純であり、式IIの化合物を、好ましくは、例えば水、アルコール、エーテル、飽和または芳香族ハロゲン化もしくはハロゲンなしの炭化水素あるいはそれらの混合物等の溶媒に溶解させあるいは懸濁させて実施される。その混合物は、例えば、塩酸または硫酸等の強酸を添加することによって強酸性にする。対応する式 R^2NH_2 のアルキルアミンの酸付加塩も場合によって、式IIの化合物の溶液または懸濁液に加えることができる。

【0034】

その溶液のpHを、その後、式 R^2NH_2 のアルキルアミンを加えて約pH 2 ~ 7.5、好ましくはpH 4 ~ 7、特にpH 5.2 ~ 6.8に上げ、反応混合物を、さらに1から24 h、好ましくは5 ~ 10 h、0 から200、好ましくは10 ~ 100、特に30 ~ 90 に温めて、式Iの化合物またはその塩を生じさせる。

20

【0035】

特に好ましい方法は、式Iの化合物を製造するためのワンポット法であって、まず式IIの化合物を、周知の方法、特にF. F. Blicke、J. H. Burckhalter、J. Am. Chem. Soc. 1942、64、451 ~ 454により製造する。この方法においては、例えば、パラホルムアルデヒドまたはトリオキサン等のホルムアルデヒド源混合物を、式 $R^2NH_2 \cdot HX$ （式中、HXは、例えばハロゲン化水素、特に塩酸、または硫酸を意味する）の対応するアルキルアンモニウム塩、式IIIのケトン、および例えば塩酸等の過剰の強酸と、好ましくは、例えば、水、アルコールそれらの混合物等の溶媒中で反応させることが好ましい。この反応の反応時間は、使用する反応条件により一般に2 ~ 3時間から14日間であり、反応温度は、0 ~ 200の間、通常は10と130の間、好ましくは20と100の間、特に30と90の間である。式IIの化合物は、一般に反応後反応混合物から固体として沈殿する。

30

【0036】

式IIの化合物を含むここまでの強酸性反応混合物のpHを、続いて、式 R^2NH_2 のアルキルアミンの添加によるこの化合物のそれ以上の単離はしないで、約pH 2 ~ 7.5、好ましくはpH 5 ~ 6に上げ、反応混合物をさらに1から24 h、好ましくは5 ~ 10 h、0 から200、好ましくは10 ~ 100、特に30 ~ 90 で温めて式Iの化合物を生じさせる。反応は、高温で、超大気圧、好ましくは1と50バールの間、特に2と10バールの間で好ましくは行う。

40

【0037】

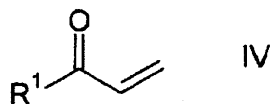
適当なホルムアルデヒド源は、特にトリオキサンである。

【0038】

考えられる反応機構を以下に記載する。まず化合物IIを熱処理により式IV

【0039】

【化 7】



【 0 0 4 0 】

のビニルケトン、および所望の式 I の化合物の塩酸塩に変換する。メチルアミンが存在するために、式 I V のビニルケトンの式 I の化合物への変換は同時にその場で起こり、後者は再度反応して所望の式 I の化合物の塩酸塩および式 I V のビニルケトンが得られる。

【 0 0 4 1 】

10

このようにして、式 I I の化合物は、ほぼ完全に反応して所望の式 I の生成物が得られ、これは、例えば濃塩酸を用いて反応混合物を再度酸性化した後、容易に単離することができる。

【 0 0 4 2 】

本発明による方法に適する酸は、特に無機酸、好ましくは、非酸化性無機酸である。

【 0 0 4 3 】

本発明による方法の好ましい実施形態を以下に挙げる。

【 0 0 4 4 】

式 I I の化合物を式 I の化合物に変換するための pH を、式 R^2NH_2 のアルキルアミンを加えることにより pH 約 2 ~ 7.5 に調節することを特徴とする式 I の化合物の製造方法。

20

【 0 0 4 5 】

式 I I の化合物の式 I の化合物への変換を、0 ~ 130 °C で行うことを特徴とする式 I の化合物の製造方法。

【 0 0 4 6 】

式 I I の化合物の式 I の化合物への変換を、好ましくは特に 2 ~ 50 bar の超大気圧下 0 ~ 200 °C で行うことを特徴とする式 I の化合物の製造方法。

【 0 0 4 7 】

まず式 I I の化合物を、強酸の存在下で、ホルムアルデヒド源の混合物と、対応するアルキルアンモニウム塩および式 I I I のケトンとの反応によって得て、この方法で得られた式 I I の化合物をさらに単離することなく使用して式 I の化合物を製造することを特徴とする式 I の化合物の製造方法。

30

【 0 0 4 8 】

式 I I の化合物を含む強酸性反応混合物の pH を、式 I I の化合物をさらに単離することなく、式 R^2NH_2 のアルキルアミンを加えることにより pH 約 2 ~ 7.5 に上げ、該混合物を続いて加温することを特徴とする式 I の化合物の製造方法。

【 0 0 4 9 】

式 I I の化合物を含む反応混合物を、対応するアルキルアミンの添加後に 10 ~ 100 °C に加温する式 I の化合物の製造方法。

【 0 0 5 0 】

40

本発明による方法は、活性成分のデュロキセチン、フルオキセチン、トモキセチンおよび LY 227942 にさらに有利に変換することができるケトンである、3 - メチルアミノ - 1 - フェニル - 1 - プロパノンまたは 3 - メチルアミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノンの製造に特に適する。

【 0 0 5 1 】

式 I I の化合物およびそれらの製造のための出発材料も文献（例えば、Houben - Weyl、Methoden der organischen Chemie [有機化学の方法論]、Georg - Thieme - Verlag、Stuttgart 等の標準的な著作物）に反応条件が正確にかつ適切に記載されている公知の方法により製造する。本明細書でさらに詳細に述べることはしないが公知の変形を適用することも可能である。

50

【 0 0 5 2 】

所望される場合は、出発材料も反応混合物から単離することなくその場で形成することができるし、またその代わりに直ちに式 I の化合物にさらに変換することもできる。

【 0 0 5 3 】

式 I I の化合物のいくつかは公知であり、未知の化合物は、公知の化合物と同様にして容易に製造することができる。

【 0 0 5 4 】

適当な溶媒は、例えば、炭化水素類（ヘキサン、石油エーテル、ベンゼン、トルエンまたはキシレン等）、塩素化炭化水素類（トリクロロエチレン、1, 2 - ジクロロエタン、テトラクロロメタン、クロロホルムまたはジクロロメタン等）、アルコール類（メタノール、エタノール、イソプロパノール、n - プロパノール、n - ブタノールまたはt - ブタノール等）、エーテル類（ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）またはジオキサン等）、グリコールエーテル類（エチレングリコールモノメチルまたはモノエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）等）、所望される場合は、さらに、前記溶媒相互の混合物または水との混合物である。

【 0 0 5 5 】

式 I、特に I b の塩基は、例えば、同当量の塩基と酸をエタノール等の不活性溶媒中で反応させ、続いて蒸発させることにより、会合した酸付加塩に変換することができる。この反応に特に適する酸は、生理的に許容される塩を生じるものである。したがって、例えば、硫酸、硝酸、塩酸または臭化水素酸等のハロゲン化水素酸、オルトリン酸等のリン酸、スルファミン酸、さらに有機酸、特に、脂肪族、脂環式、芳香脂肪族、芳香族または複素環式の、モノ - またはポリ塩基性のカルボン酸、スルホン酸または硫酸、例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバル酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンまたはエタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、ナフタレンモノ - およびジスルホン酸、ラウリルスルホン酸等を使用することが可能である。生理的に許容されない酸との塩、例えばピクリン酸塩は、式 I の化合物の単離および / または精製に使用することができる。

【 0 0 5 6 】

他方、式 I の化合物は、塩基（例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウムまたは炭酸カリウム）を用いて、対応する金属塩、特にアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、または対応するアンモニウム塩に変換することができる。

【 0 0 5 7 】

本発明は、また、薬剤を合成するための中間体としての式 I の化合物の利用法にも関する。関係する薬剤は、例えば、Synlett、689 ~ 690、1991、に挙げられている。

【 0 0 5 8 】

本発明は、また、中枢神経系に作用を示す薬剤を合成するための中間体としての式 I の化合物の利用法にも関する。

【 0 0 5 9 】

本明細書を通して、温度は、すべてで示している。以下の実施例において、「通常の後処理」とは、必要な場合は水を加え、最終生成物の構成により必要な場合は pH を 2 と 10 の間の値に調整し、混合物を酢酸エチルまたはジクロロメタンで抽出し、相分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥してそれから蒸発させ、その生成物をシリカゲルに基づくクロマトグラフィー、および / または結晶化により精製することを意味する。R_f 値は、シリカゲルに基づく。

【 実施例 】

【 0 0 6 0 】

実施例 1

10

20

30

40

50

トリオキサン 49 g、塩化メチルアンモニウム 111 g、アセチルチオフェン 162.2 g および 37% 塩酸 12 g についてのエタノール 176 ml および水 44 ml 中の混合物を、17 時間還流させる。メチルアミン溶液（水中 40%）17.6 g を続いて加え、その混合物を 65 ~ 84 で 7 時間加温する。その反応混合物を次に室温まで冷却し、37% 塩酸 23.7 g を加え、その混合物を 0 未満に冷却する。析出した結晶を吸引濾去し、アセトンで洗浄した後乾燥し、所望のケトンを得る。

【0061】

実施例 2

トリオキサン 45.2 g、塩化メチルアンモニウム 102.3 g、アセチルチオフェン 127.3 g および 37% 塩酸 10 ml についてのエタノール 242 ml および水 61 ml 中の混合物を 19 時間還流させる。その混合物を続いてエタノール 400 ml で希釈し、メチルアミン溶液（水中 40%）19.9 g を加え、その混合物を再び 7 時間還流させる。続いてその反応混合物をまず室温まで冷却させ、次いで -15 で 48 時間冷却する。析出した結晶を吸引濾去し、エタノール 90 g で洗浄した後、45 で 17 時間真空乾燥する。

10

【0062】

実施例 3

トリオキサン 113 kg、塩化メチルアンモニウム 621 kg、アセチルチオフェン 400 kg および 37% 塩酸 35 kg についてのエタノール 783 kg 中の混合物を、19 時間還流させる。次にその混合物をエタノール 992 kg で希釈し、メチルアミン溶液（水中 40%）36 kg を加え、その混合物を再び 4 時間還流させる。続いて、その反応混合物をまず室温まで冷却させ、次いで 5 で 48 時間冷却する。析出した結晶を分離し、エタノール 994 kg により 68 で懸濁させ、再び分離し、50 で一定重量まで真空乾燥し、純粋な生成物 363 kg を得る。

20

フロントページの続き

(74)代理人 100123788

弁理士 宮崎 昭夫

(74)代理人 100106138

弁理士 石橋 政幸

(74)代理人 100127454

弁理士 緒方 雅昭

(72)発明者 ファビアン、 カイ

ドイツ連邦共和国 6 9 2 5 9 ヴィルヘルムスフェルト オベルアー ランゲライン 1 3

(72)発明者 ニーゼルト、 クラウス - ペイター

ドイツ連邦共和国 6 4 3 4 2 ジーハイム - ユゲンハイム ヒンター デル シューレ 1 5 ツ
エー

(72)発明者 クラリク、 ヨアヒム

ドイツ連邦共和国 6 4 2 8 9 ダルムシュタット ミュラーシュトラッセ 2 1

(72)発明者 グリュゼンカンフ、 カール - ハインツ

ドイツ連邦共和国 4 5 2 3 9 エッセン ツェーレシュティンシュトラッセ 4

審査官 神野 将志

(56)参考文献 欧州特許出願公開第 0 0 5 7 1 6 8 5 (E P , A 1)

David D. WIRTH et al. , Organic Process Research & Development , 2 0 0 0 年 , vol.4, no.6
, pp.513-519

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07C 225/16、225/22

C07D 333/22

CA/REGISTRY(STN)