



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 334 397**

51 Int. Cl.:  
**C07C 213/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07015051 .1**

96 Fecha de presentación : **09.07.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1852415**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.11.2007**

54

Título: **Proceso para la preparación de  $\beta$ -amino alcoholes N-monosustituídos.**

30

Prioridad: **09.07.2002 EP 02015229**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**09.03.2010**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**09.03.2010**

73

Titular/es: **Lonza AG.**  
**Münchensteinerstrasse 38**  
**4052 Basel, CH**

72

Inventor/es: **Michel, Dominique**

74

Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

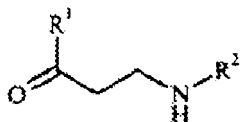
ES 2 334 397 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

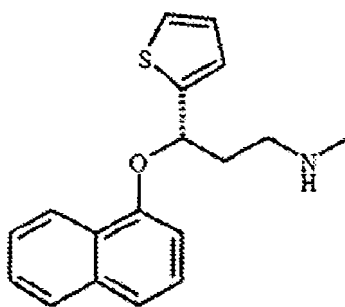
Proceso para la preparación de  $\beta$ -amino alcoholes N-monosustituídos.

La invención se relaciona con un proceso para la síntesis de  $\beta$ -ceto aminas N- monosustituídas de fórmula



y/o una sal de adición de un ácido protónico.

Las  $\beta$ -ceto aminas N-Monosustituídas de fórmula I son útiles intermediarios claves para la preparación de compuestos activos farmacéuticamente como ((S)-duloxetina) (Liu, H. *et al.*, Chirality 12 (2000) 26-29), un compuesto potencial neuro-activo que inhibe fuertemente la absorción de la serotonina y de la norefedrina (Deeter, J. *et al.*, Tetrahedron Lett. 31 (1990) 7101-7104).

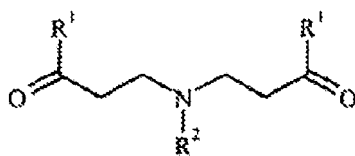


(S)-duloxetina

En los siguientes los términos “amina” o “aminas” incluyen sus correspondientes sales de adición de ácidos protónicos.

La preparación directa de las  $\beta$ -ceto aminas N-monosustituídas de fórmula I establece una alternativa y fuente ventajosa económicamente para la producción industrial de los correspondientes  $\beta$ -amino alcoholes N-monosustituídos.

Los compuestos de fórmula I se sintetizaron primero en 1922 mediante la reacción de las cetonas con el formaldehído y alquilaminas primarias o secundarias en la presencia de ácido clorhídrico (Mannich, C. *et al.*, Chem. Ber. 55 (1922) 356-365). En dichas reacciones con las alquilaminas primarias, la formación de clorhidratos de  $\beta$ -ceto aminas terciarias de fórmula



prevalece sobre la formación de los clorhidratos de  $\beta$ -ceto aminas secundarias de fórmula I. Estos descubrimientos se apoyaron por Blicke *et al.* (J. Am. Chem. Soc. 64 (1942) 451-454) y Becker *et al.* (Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna-Merseburg. 11 (1969) 38-41).

De acuerdo con Mannich *et al.* la destilación con vapor de las  $\beta$ -ceto aminas terciarias de fórmula II resulta en la formación de  $\beta$ -ceto aminas secundarias de fórmula I en producciones bastante satisfactorias, acompañadas por compuestos de vinilo y otros subproductos.

A pesar de la pérdida de más de 50% de los compuestos iniciales y debido a la falta de procesos alternativos este procedimiento se utiliza aún para la preparación de  $\beta$ -ceto aminas secundarias.

## ES 2 334 397 T3

También de Blicke, F.F., Organic reactions, Vol. 1, Chapter 10, The Mannich Reaction, 1942, 303-341 se conoce que la reacción de Mannich utilizando aminas primarias conduce a muchos productos secundarios.

5 Nobles, L.W. *et al.*, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 67, 1958, 77-81 revela entre muchos compuestos, de acuerdo con los compuestos de fórmula II que tienen un grupo amino N,N-disustituido solamente un compuesto que tiene un grupo benzilamino que se obtiene con baja producción.

10 Otro inconveniente en los métodos de preparación, actualmente conocidos, de las  $\beta$ -ceto aminas es la necesidad de aislamiento de los deseados compuestos intermedios de fórmula II a partir de los subproductos no deseados de fórmula III.

15 EP-A 457 559 y EP-A 650 965 revela la preparación de  $\beta$ -amino alcoholes N,N-dimetil vía reacciones tipo-Mannich de metil cetonas con paraformaldehído y dimetilamina, seguido por la reducción del grupo carbonilo. Después de la reacción del grupo hidroxilo que proporciona los derivados alquilo o arilo éter, un radical metil se elimina para obtener los compuestos N-monosustituidos que necesitan reacciones delicadas y costosas.

20 Sólo Becker *et al.* revela algunos pocos ejemplos con una producción de aproximadamente 60% de  $\beta$ -ceto aminas N-monometil utilizando oxalatos de N-metilamonio como fuente de nitrógeno. No obstante, el proceso revelado por Becker *et al.* no es ventajoso debido a que estrictamente depende del uso de amino oxalatos. En contraste con las aminas libres o los clorhidratos oxalatos correspondientes de aminas primarias no son disponibles comercialmente y su preparación requiere etapas adicionales de síntesis y purificación. Utilizar los oxalatos también es desventajoso porque requiere reducción adicional equivalente en la siguiente etapa, la reducción de los intermediarios de cetona para los compuestos de título.

25 A pesar de que se han hecho muchos esfuerzos para encontrar nuevos procesos de preparación, la ruta de la presente invención para la síntesis directa de las  $\beta$ -ceto aminas N-monosustituidos y la subsiguiente reducción a los  $\beta$ -amino alcoholes N-monosustituidos no se ha revelado aún.

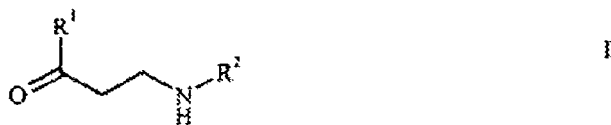
30 El problema por solucionar fue proporcionar un proceso alternativo y eficiente para la síntesis de los  $\beta$ -ceto aminas N-monosustituidas y los derivados de las mismas en alta producción. Adicionalmente, el proceso propuesto debe proporcionar una alta producción independientemente de los aspectos estéricos de los compuestos amino o carbonilo utilizados.

35 Los problemas mencionados anteriormente podrían ser resueltos de acuerdo con la reivindicación 1.

40 Iniciando con metil cetonas y aminas primarias y/o una sal de adición de un ácido protónico disponibles comercialmente, que se hicieron reaccionar con el formaldehído en la presencia de un solvente y opcionalmente de un ácido protónico a una presión superior a 1.5 bar, las  $\beta$ -ceto aminas N-monosustituidos que se pueden reducir directamente a los deseados  $\beta$ -amino alcoholes N-monosustituidos se obtuvieron en una alta producción.

45 Como una ventaja adicional del proceso presente de alta producción de las  $\beta$ -ceto aminas N-monometil se puede obtener por el uso directo de metilamina clorhidrato la cual es disponible con facilidad, económica y, dado que es un compuesto sólido, fácil de manipular.

50 La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula



55 y/o una sal de adición de un ácido protónico, en donde  $R^1$  y  $R^2$  independientemente representan un alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, además siendo cada uno opcionalmente sustituido con un alquilo, alcoxi y/o halógeno,

proceso que comprende hacer reaccionar una mezcla que comprende

60 (i) una metil cetona de fórmula



65 en donde  $R^1$  es como se define arriba,

## ES 2 334 397 T3

(ii) un compuesto de fórmula

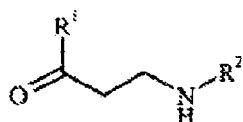


IV

y/o una sal de adición de un ácido protónico, en donde  $\text{R}^2$  es como se define arriba, y

(iii) el formaldehído o una fuente del formaldehído se selecciona del grupo que consiste de formaldehído en solución acuosa, 1,3,5-trioxano, paraformaldehído y mezclas de estos, en la presencia de un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, alcoholes alifáticos, alcoholes cicloalifáticos y mezclas de estos, y opcionalmente un ácido protónico

para ofrecer un compuesto de fórmula



y/o una sal de adición de un ácido protónico, donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son como se definió más arriba, y donde la primera etapa se realiza a una presión superior a 1.5 bar.

En una modalidad preferida  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  representan independientemente un alquilo  $\text{C}_{1-8}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-8}$ , fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil, benzo[b]tienil o aralquilo, en donde la fracción alquilo del residuo aralquilo es un alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal, y la fracción arilo se selecciona del grupo que consiste de un fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil y benzo [b]tienil,

siendo cada arilo o aralquilo opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, alcoxi  $\text{C}_{1-4}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{OCF}_3$ , o  $\text{OC}_2\text{F}_5$ .

Se prefiere particularmente que  $\text{R}^1$  represente un furanil o tienil. También se prefiere particularmente que  $\text{R}^2$  represente un alquilo  $\text{C}_{1-8}$  lineal o ramificado. Se prefiere más particularmente que  $\text{R}^2$  represente un metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil o *ter*-butil.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula V puede usarse como una amina libre y/o una sal de adición de un ácido protónico de la misma. Particularmente preferidas son las aminas libres, formiatos, acetatos, oxalatos, clorhidratos, bromhidratos o mezclas de estos. Se prefiere más particularmente las aminas libres y/o clorhidratos.

En una modalidad preferida el compuesto de fórmula IV se presenta en una cantidad al menos equimolar a la del compuesto de fórmula III. La fracción molar preferida particularmente del compuesto de fórmula IV con el compuesto de fórmula III es entre 1 y 2.

En una modalidad preferida el solvente comprende agua, un alcohol alifático o cicloalifático o una mezcla de estos.

Los alcoholes preferidos particularmente son los alcoholes alifáticos  $\text{C}_{1-12}$  lineales o ramificados, alcoholes cicloalifáticos  $\text{C}_{5-8}$ , etilenglicoles di y/o trimericos o mono alquil  $\text{C}_{1-4}$  o derivados acetil de estos, cada uno de dichos alcoholes contiene de 1 a 3 grupos hidroxilo.

Ejemplos para dichos alcoholes son el metanol, etanol, propanol, alcohol isopropilico, butanol, isobutanol, *ter*-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, ciclohexanol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2,3-propanotriol, 1,2,6-hexanotriol, dietilenglicol, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoacetato, trietilenglicol, trietilenglicol monometil éter, trietilenglicol monoetil éter, trietilenglicol monobutil éter y trietilenglicol monoacetato.

Preferiblemente dicho alcohol es el etanol, propanol, alcohol isopropilico, butanol, isobutanol, *ter*-butanol, dietilenglicol o trietilenglicol.

El ácido protónico puede ser cualquier ácido orgánico o inorgánico, siendo el ácido preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido benzoico, HF, HCl, HBr, HI,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . En una modalidad preferida el ácido protónico puede ser una sal ácida de un ácido orgánico o inorgánico polibásica como malonatos monoalcalinos, hidrogenosulfatos alcalinos, hidrogenofosfatos alcalinos e hidrogenocarbonatos alcalinos. Más preferiblemente el ácido protónico se selecciona del grupo que consiste de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, HCl y HBr, más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste del ácido fórmico, ácido acético, HCl y HBr.

## ES 2 334 397 T3

En una modalidad preferida la presión durante la etapa de reacción a) es superior a 1.5 bar, Más preferiblemente la presión está en el rango de 1.5 a 10 bar y se prefiere particularmente en el rango de 1.5 a 5 bar.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no-limitantes.

5

### *Procedimiento General para los Ejemplos 1 a 8*

Una mezcla de metil cetona (1 equivalente (eq)), alquiamina primaria y/o una sal de adición de esta (1.1 a 1.5 eq), formaldehído (1.4 a 1.5 eq), un solvente, opcionalmente en la presencia de un ácido protónico, se calienta en un autoclave a una presión total superior a 1.5 bar por 5 a 24 horas. Posteriormente, la solución de reacción se enfría a 20°C. Opcionalmente el solvente de reacción puede que se elimine parcialmente o en su totalidad y un solvente como el acetato de etilo o alcohol isopropílico se puede adicionar bajo agitación vigorosa, si es necesario para facilitar la precipitación del producto. La suspensión se enfría (0 a 20°C) y se filtra después de la precipitación (0.5 a 10 horas), opcionalmente se lava y seca para ofrecer un polvo de color levemente amarillo a blanco en una producción entre 50 y 75%. Si es necesario, el producto se puede recrystalizar a partir del alcohol isopropílico y/o acetato de etilo. Sí la estabilidad de la base libre es suficiente a condiciones ambientales, la extracción con un solvente orgánico y una base acuosa provee la base libre.

20

### *Procedimiento General para los Ejemplos Comparativos 1 a 6*

Una mezcla de metil cetona (1 eq), alquiamina primaria y/o una sal de adición de esta (1 a 1.5 eq), formaldehído (1.0 a 1.5 eq), opcionalmente en la presencia de un ácido protónico, se calienta con reflujo del solvente por 5 a 24 horas. Posteriormente, la mezcla se enfría a 20°C. Opcionalmente el solvente de reacción se puede eliminar parcialmente o en su totalidad y si es necesario, un solvente como el acetato de etilo o alcohol isopropílico se puede adicionar bajo agitación vigorosa, para facilitar la precipitación del producto. La suspensión se enfría (0 a 20°C) y se filtra después de la precipitación (0.5 a 10 horas), opcionalmente se lava y seca para ofrecer un polvo de color levemente amarillo a blanco con una producción entre 30 y 45%. El producto se puede recrystalizar a partir del alcohol isopropílico y/o acetato de etilo, si es necesario.

30

### Ejemplo 1

35 *3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II, R<sup>1</sup> = tiofen-2-il, R<sup>2</sup> = metil)*

2-Acetiltiofeno (25.5 g, 200 mmol); metilamina clorhidrato (14.9 g, 220 mmol, 1.1 eq); paraformaldehído (8.2 g, 280 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (1.0 g); etanol (100 mL); 110°C por 9 horas; ca. 2 a 2.5 bar; eliminación del etanol (50 mL) *in vacuo*; adición de acetato de etilo (200 mL); ca. 71% de producción. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9.16 (2 H, s, br), 8.07 (1 H, dd, *J* = 5.0, 1.0), 8.01 (1 H, dd, *J* = 3.8, 1.0), 7.29 (1 H, dd, *J* = 5.0, 3.8), 3.49 (2 H, t), 3.20 (2 H, t), 2.56 (3 H, s). <sup>13</sup>C-NMR  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz): 189.9, 142.7, 135.4, 133.8, 128.8, 43.1, 34.6, 32.4.

40

### Ejemplo 2

45 *3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II, R<sup>1</sup> = tiofen-2-il, R<sup>2</sup> = metil)*

2-Acetiltiofeno (24.9 g, 197 mmol); metilamina clorhidrato (14.8 g, 219 mmol, 1.1 eq); paraformaldehído (8.3 g, 276 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (1.1 g); alcohol isopropílico (100 mL); 110°C por 8 horas; ca. 2 a 2.5 bar; adición de alcohol isopropílico (50 mL); ca. 65% de producción.

50

### Ejemplo Comparativo 1

*3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II, R<sup>1</sup> = tiofen-2-il, R<sup>2</sup> = metil)*

55

2-Acetiltiofeno (7.9 g, 300 mmol); metilamina clorhidrato (30.4 g, 450 mmol, 1.5 eq); paraformaldehído (12.6 g, 420 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (1.5 g); alcohol isopropílico (200 mL); calentamiento bajo reflujo (82°C) por 8 horas; adición de acetato de etilo (200 mL); ca. 43% de producción.

60

### Ejemplo 3

*3-(Etilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II, R<sup>1</sup> = tiofen-2-il, R<sup>2</sup> = etil)*

65

2-Acetiltiofeno (6.3 g, 50 mmol); etilamina clorhidrato (6.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); paraformaldehído (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (0.3 g); etanol (35 mL); 110°C por 9 horas; ca. 2 a 2.5 bar; eliminación del etanol (25 mL) *in vacuo*; adición de acetato de etilo (50 mL); ca. 73% de producción. <sup>1</sup>H-NMR  $\delta$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9.3 (2 H, s, br), 8.08 (1 H, dd), 8.00 (1 H, dd), 7.28 (1 H, dd), 3.51 (2 H, t), 3.20 (2 H, t), 2.96 (2 H, q), 1.23 (3 H, t).

## ES 2 334 397 T3

### Ejemplo Comparativo 2

3-(Etilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{tiofen-2-il}$ ,  $R^2 = \text{etil}$ )

- 5 2-Acetiltiofeno (12.6 g, 100 mmol); etilamina clorhidrato (12.2 g, 150 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (0.5 g); etanol (70 mL); calentamiento bajo reflujo (78°C) por 6 horas; eliminación del etanol (25 mL) *in vacuo*; adición de acetato de etilo (70 mL); ca. 31% de producción.

### 10 Ejemplo 4

3-(Isobutilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{tiofen-2-il}$ ,  $R^2 = \text{isobutil}$ )

- 15 2-Acetiltiofeno (6.3 g, 50 mmol); isobutilamina clorhidrato (8.3 g, 75 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (0.3 g); etanol (35 mL); 110°C por 9 horas; ca. 2 a 2.5 bar; eliminación del etanol (35 mL) *in vacuo*; adición del acetato de etilo (50 mL); ca. 56% de producción.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.0 (2 H, s, br), 8.08 (1 H, dd), 7.99 (1 H, dd), 7.29 (1 H, dd), 3.55 (2 H, t), 3.22 (2 H, t), 2.78 (2 H, d), 2.03 (1 H, m), 0.96 (6 H, d).

20

### Ejemplo Comparativo 3

3-(Isobutilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{tiofen-2-il}$ ,  $R^2 = \text{isobutil}$ )

- 25 2-Acetiltiofeno (12.6 g, 100 mmol); isobutilamina clorhidrato (16.5 g, 150 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (0.5 g); butanol (70 mL); calentamiento bajo reflujo (108°C) por 7 horas; adición de acetato de etilo (100 mL); ca. 40% de producción.

### 30 Ejemplo 5

3-(ter-Butilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{tiofen-2-il}$ ,  $R^2 = \text{ter-butil}$ )

- 35 2-Acetiltiofeno (6.3 g, 50 mmol); ter-butilamina clorhidrato (8.3 g, 75 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (0.3 g); butanol (35 mL); 117°C por 9 horas; ca. 2 a 2.5 bar; adición del acetato de etilo (50 mL); ca. 52% de producción.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.2 (2 H, s, br), 8.08 (1 H, dd), 7.98 (1 H, dd), 7.30 (1 H, dd), 3.54 (2 H, t), 3.19 (2 H, t), 1.34 (9 H, s).

### 40 Ejemplo Comparativo 4

3-(ter-Butilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{tiofen-2-il}$ ,  $R^2 = \text{ter-butil}$ )

- 45 2-Acetiltiofeno (12.6 g, 100 mmol); ter-butilamina clorhidrato (16.5 g, 150 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (0.5 g); butanol (70 mL); calentamiento bajo reflujo (108°C) por 18 horas; adición de acetato de etilo (100 mL); ca. 37% de producción.

### Ejemplo 6

50

3-(Metilamino)-1-(furan-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{furan-2-il}$ ,  $R^2 = \text{metil}$ )

- 55 2-Acetilfuran (7.5 g, 68 mmol); metilamina clorhidrato (6.9 g, 102 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (3.1 g, 102 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (1.15 g); etanol (35 mL); 110°C por 8 horas; ca. 2 a 2.5 bar; eliminación del etanol (30 mL) *in vacuo*; adición del acetato de etilo (50 mL); ca. 64% de producción.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.0 (2 H, s, br), 8.05 (1 H, m), 7.53 (1 H, m), 6.77 (1 H, m), 3.34 (2 H, t), 3.2 (2 H, m), 2.57 (3 H, s, br).

### Ejemplo Comparativo 5

60

3-(Metilamino)-1-(furan-2-il)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{furan-2-il}$ ,  $R^2 = \text{metil}$ )

- 65 2-Acetilfuran (11.0 g, 100 mmol); metilamina clorhidrato (10.1 g, 150 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (0.5 g); butanol (70 mL); calentamiento bajo reflujo (108°C) por 7 horas; adición del acetato de etilo (100 mL); ca. 44% de producción.

## ES 2 334 397 T3

### Ejemplo 7

3-(Metilamino)-1-fenilpropan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = \text{fenil}$ ,  $R^2 = \text{metil}$ )

- 5 2-Acetofenona (21.0 g, 175 mmol); metilamina clorhidrato (17.5 g, 263 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (7.9 g, 263 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (1.1 g); etanol (130 mL); 115°C por 24 horas; ca. 2 a 2.5 bar; adición de acetato de etilo (170 mL); ca. 52% de producción.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.2 (2 H, s, br), 8.0 (2 H, m), 7.7 (1 H, m), 7.6 (2 H, m), 3.55 (2 H, t), 3.21 (2 H, t), 2.59 (3 H, s).

10

### Ejemplo 8

3-(Metilamino)-1-(2-naftil)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = 2\text{-naftil}$ ,  $R^2 = \text{metil}$ )

- 15 2-Acetonafona (8.5 g, 50 mmol); metilamina clorhidrato (5.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); HCl conc. (0.3 g); etanol (35 mL); 117°C por 14 horas; ca. 2 a 2.5 bar; eliminación del etanol (35 mL) *in vacuo*; adición del acetato de etilo (50 mL); ca. 60% de producción.  $^1\text{H-NMR } \delta$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 9.3 (2 H, s, br), 8.74 (1 H, s), 8.17 (1 H, d), 8.0 (3 H, m), 7.7 (2 H, m), 3.70 (2 H, t), 3.28 (2 H, m), 2.60 (3 H, s).

20

### Ejemplo Comparativo 6

3-(Metilamino)-1-(2-naftil)propan-1-ona clorhidrato (II,  $R^1 = 2\text{-naftil}$ ,  $R^2 = \text{metil}$ )

- 25 2-Acetonafona (17.0 g, 100 mmol); metilamina clorhidrato (10.1 g, 150 mmol, 1.5 eq); paraformaldehido (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); HCl conc. (0.5 g); etanol (70 mL); calentamiento bajo reflujo (78°C) por 5 horas; eliminación del etanol (30 mL) *in vacuo*-, adición del acetato de etilo (100 mL); ca. 42% de producción.

### 30 Referencias citadas en la descripción

*Esta lista de referencias citadas por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir los errores u omisiones y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

35

#### Documentos Patentes citados en la descripción

- EP 457559 A [0011]
- EP 650965 A [0011]

40

#### Literatura no-patente citada en la descripción

- LIU, H *et al.* *Chirality*, 2000, vol. 12, 26-29 [0002]
- DEETER, J. *et al.* *Tetrahedron Lett*, 1990, vol. 31, 7101-7104 [0002]
- MANNICH, C *et al.* *Chem. Ber*, 1922, vol. 55, 356-365 [0005]
- BLICKE *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, vol. 64, 451-454 [0005]
- BECKER *et al.* *Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna-Merseburg*, 1969, vol. 11, 38-41 [0005]
- BLICKE, F.F. *Organic reacciones*. 1942, vol. 1, 303-341 [0008]
- NOBLES, L.W *et al.* *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 1958, vol. 67, 77-81 [0009]

55

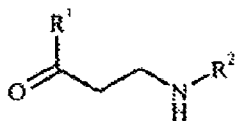
60

65

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula

5



I

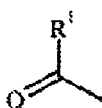
10

y/o una sal de adición de un ácido protónico, en donde  $R^1$  y  $R^2$  independientemente representan un alquilo, cicloalquilo, arilo o aralquilo, cada arilo o aralquilo que es opcionalmente además sustituido con un alquilo, alcoxi y/o halógeno, proceso que comprende las siguientes etapas

15

(i) una metil cetona de fórmula

20



III

25

en donde  $R^1$  es como se define arriba, y

(ii) un compuesto de fórmula

30



IV

y/o una sal de adición de ácido protónico, en donde  $R^2$  es como se define arriba, y

35

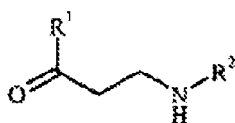
(iii) formaldehído o una fuente de formaldehído seleccionada del grupo que consiste de formaldehído en solución acuosa, 1,3,5-trioxano, paraformaldehído y mezclas de estos, en la presencia de un solvente seleccionado del grupo que consiste de agua, alcoholes alifáticos, alcoholes cicloalifáticos y mezclas de estos, y

opcionalmente un ácido protónico

40

para ofrecer una  $\beta$ -cetoamina de fórmula

45



II

50

y/o una sal de adición de un ácido protónico, donde la primera etapa se realiza a una presión superior a 1.5 bar.

55

2. El proceso de la reivindicación 1 en donde  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste de un alquilo  $C_{1-8}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil, benzo[b]tienil y aralquilo, en donde la fracción alquilo del residuo aralquilo es un alquilo  $C_{1-4}$  lineal, y la fracción arilo se selecciona del grupo que consiste de fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil y benzo[b]tienil,

siendo cada arilo o aralquilo opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $OCF_3$  u  $OC_2F_5$ .

60

65

3. El proceso de la reivindicación 1 o 2 en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste de un alquilo  $C_{1-8}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil, benzo[b]tienil y aralquilo, en donde la fracción alquilo del residuo aralquilo es alquilo  $C_{1-4}$  lineal, y la fracción arilo se selecciona del grupo que consiste de fenil, naftil, furanil, benzofuranil, tienil y benzo[b]tienil,

siendo cada arilo o aralquilo opcionalmente sustituido con un halógeno, alquilo  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, alcoxi  $C_{1-4}$  lineal o ramificado, cicloalquilo  $C_{3-6}$ ,  $CF_3$ ,  $C_2F_5$ ,  $OCF_3$  u  $OC_2F_5$ .

## ES 2 334 397 T3

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto de fórmula IV se presenta en una cantidad al menos equimolar a aquella del compuesto de fórmula III.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el ácido protónico es un ácido carboxílico o inorgánico, siendo el ácido preferiblemente seleccionado del grupo que consiste de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido benzoico, HF, HCl, HBr, HI, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, malonato mono alcalino, hidrogenosulfatos alcalinos, hidrogenofosfatos alcalinos e hidrogenocarbonatos alcalinos.

6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en donde los alcoholes alifáticos y cicloalifáticos se seleccionan del grupo seleccionado de los alcoholes C<sub>1-12</sub> alifáticos lineales o ramificados, alcoholes C<sub>5-8</sub> cicloalifáticos, di- y/o trietilenglicoles y mono alquilo C<sub>1-4</sub> o acetyl derivados de estos, cada uno de dichos alcoholes contiene de 1 a 3 grupos hidroxilo.

7. El proceso de la reivindicación 6, en donde el alcohol se selecciona del grupo que consiste de metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, butanol, isobutanol, *ter*-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, ciclopentanol, ciclohexanol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2,3-propanotriol, 1,2,6-hexanotriol, dietilenglicol, dietilen glicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, dietilenglicol monobutil éter, dietilenglicol monoacetato, trietilenglicol, trietilen glicol monometil éter, trietilenglicol monoetil éter, trietilenglicol monobutil éter y trietilenglicol monoacetato.

8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la presión durante la reacción está en el rango de 1.5 a 10 bar.

25

30

35

40

45

50

55

60

65