



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005108974/04, 01.08.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.08.2003(30) Конвенционный приоритет:
27.08.2002 DE 10240026.1

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2005

(45) Опубликовано: 10.12.2008 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: Blicke F.F. et al. "The Preparation
of β -Keto Amines by the Mannich Reaction",
JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL
SOCIETY, 1942, V.64, 451-454. W.J.Wheeler et
al. "An asymmetric synthesis of duloxetine
hydrochloride, a mixed uptake inhibitor of
serotonin and norepinephrine, and ITS C-14
labeled isotopomers" JOURNAL OF LABELLED
COMPOUNDS AND (см. прод.)(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
28.03.2005(86) Заявка РСТ:
EP 03/08514 (01.08.2003)(87) Публикация РСТ:
WO 2004/020391 (11.03.2004)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов.
И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ФАБИАН Кай (DE),
НИЗЕРТ Клаус-Петер (DE),
КРАЛИК Йоахим (DE),
ГЛЮЗЕНКАМП Карл-Хайнц (DE)

(73) Патентообладатель(и):

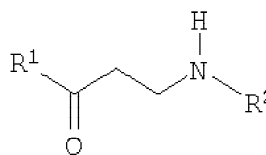
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОНОАЛКИЛАМИНОКЕТОНОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым соединениям формулы I, их солям и сольватам, которые являются промежуточными соединениями для получения лекарственных средств. В общей формуле I: R^1 означает тиенил, R^2 означает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода.

Изобретение также относится к способу получения моноалкиламинокетонов. 4 н. и 9 з.п. ф-лы.



I

(56) (продолжение):

RADIOPHARMACEUTICALS, 1995, Vol.XXXVI, №3, 213-223. SU 385435 A, 29.05.1973. JP 5070412 A, 23.03.1993. WO 02053537 A1, 11.07.2002. DE 2063901 A, 20.07.1972. GB 2349889 A, 15.11.2000. EP 0915088

RU 2340595 C2

RU 2340595 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 225/12 (2006.01)

C07C 221/00 (2006.01)

C07D 333/12 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2005108974/04, 01.08.2003

(24) Effective date for property rights: 01.08.2003

(30) Priority:
27.08.2002 DE 10240026.1

(43) Application published: 27.10.2005

(45) Date of publication: 10.12.2008 Bull. 34

(85) Commencement of national phase: 28.03.2005

(86) PCT application:
EP 03/08514 (01.08.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/020391 (11.03.2004)

Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10,
kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
I.A.Veselitskoj, reg. № 11

(72) Inventor(s):

FABIAN Kaj (DE),
NIZERT Klaus-Peter (DE),
KRALIK Joakhim (DE),
GLJuZENKAMP Karl-Khajnts (DE)

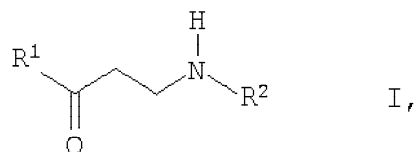
(73) Proprietor(s):

MERK PATENT GMBKh (DE)

(54) METHOD OF OBTAINING MONOALKYLAMINOKETONES

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

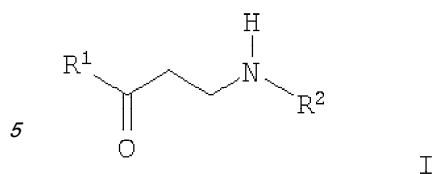
SUBSTANCE: compounds of formula I
their

salts and solvates are intermediate compounds for
obtaining medications. In general formula I: R¹
represents thienyl, R² represents alkyl, containing
1-6 carbon atoms.

EFFECT: method improvement.

13 cl, 3 ex

Изобретение относится к моноалкиламинокетонам формулы I



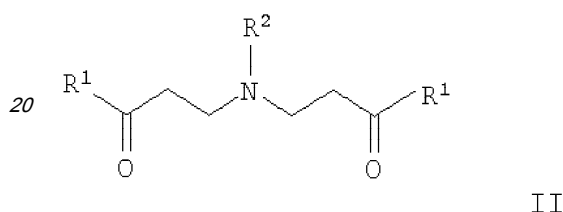
в которой

10 R^1 означает насыщенный, ненасыщенный или ароматический карбоциклический или гетероциклический радикал, который является незамещенным или моно- или полизамещенным R^3 и/или R^4 ,

R^2 означает алкил, содержащий 1-20 атомов углерода,

15 R^3 , R^4 каждый независимо друг от друга означает H, алкил или алкокси, содержащий 1-20 атомов углерода, арил, арилокси или COOR^2 , F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$ или NHCOR^2 ,

их солям и сольватам, а также к способу их получения с помощью реакции соединений формулы II



в которой

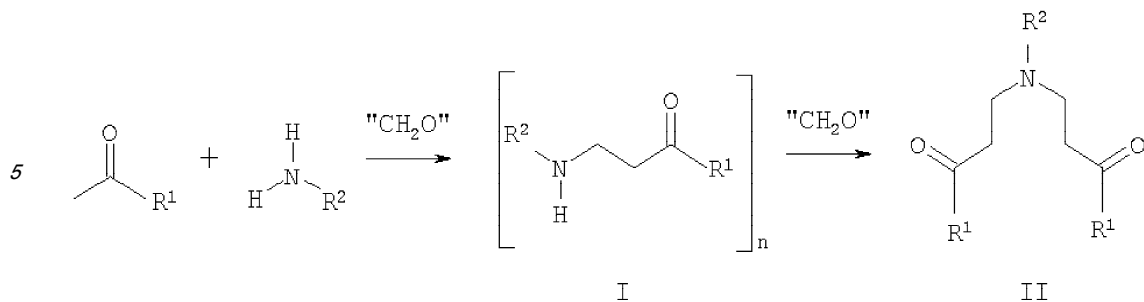
25 R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше, в присутствии алкиламина формулы R^2NH_2 , в которой R^2 имеет значения, указанные выше.

Соединения формулы II предпочтительно используются в виде солей присоединения кислоты, при этом, в частности, приемлемыми являются кислотно-аддитивные соли сильных кислот, таких как, например, галогенводородная кислота, метил-, п-толуол- или бензолсульфоновая кислота, хлорная, серная или фосфорная кислота. Особое предпочтение отдается гидрохлоридам соединений формулы II. При использовании солей присоединения кислоты соединений формулы II получают кислотно-аддитивные соли соединений формулы I, из которых свободные основания могут быть высвобождены путем прибавления сильного основания, такого как карбонат или гидроксид щелочного металла.

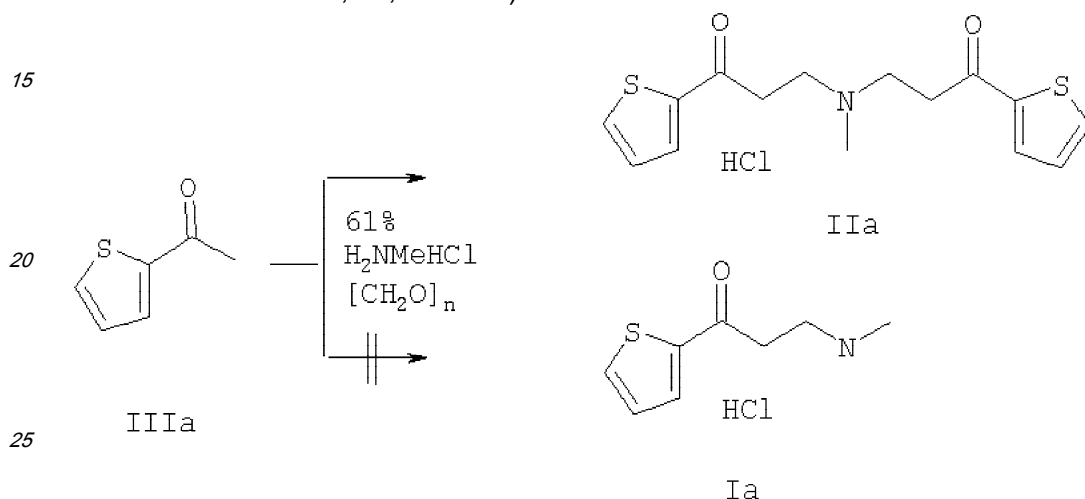
35 Изобретение, в частности, совершенствует синтез предшественников оптически активных 3-моноалкиламинопропанолов, которые являются приемлемыми в качестве исходных соединений для получения лекарственных средств, таких как, например, антидепрессанты.

В частности, оно открывает возможность получения простым способом 3-метиламино-1-(2-тиенил)-1-пропанона, который может использоваться для получения (S)-3-метиламино-1-(2-тиенил)-1-пропанола. Кроме того, представляется возможным получить 3-метиламино-1-фенил-1-пропанон, из которого может быть получен (S)-3-метиламино-1-фенил-1-пропанол. Эти пропанолы могут быть, в частности, превращены далее, например, в флуоксетин, томоксетин и LY227942 (W.J.Wheeler, F.Kuo, J.Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36, 45 213-223).

В общем случае синтез вторичных аминокетонов формулы I в условиях реакции Манниха (C.Mannich, G.Heilner, Chem. Ber. 1922, 55, 362-365) из соединений формулы III и алкиламина формулы R^2NH_2 в присутствии источника формальдегида, такого как параформальдегид, ацетали формальдегида, такие как, например, метил- или этилацетали или триоксан, был продемонстрирован как сложный, поскольку вторичный аминокетон формулы I, который образуется, в основном непосредственно служит исходным материалом для последующего вторичного аминометилирования, при котором основной получаемый продукт представляет собой соединение формулы II:



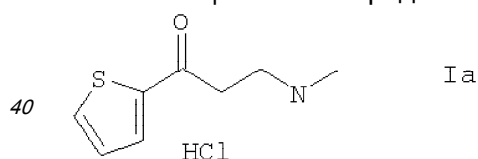
10 В частности, это соединение используется в реакции ацетилтиофена формулы IIIa с хлоридом метиламмония в присутствии параформальдегида, которая обеспечивает исключительно димер IIa, а не желательный мономер Ia (F.F.Blicke, J.H.Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454):



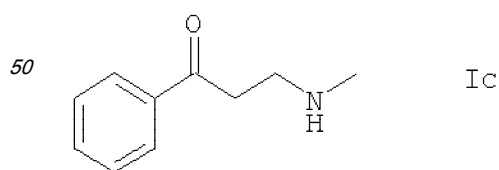
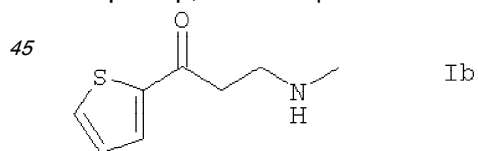
Изобретение, таким образом, основывается на задаче отыскания способа получения соединений формулы I или их солей, в частности, соединения Ia или его солей, которые могут использоваться, в частности, в качестве промежуточных соединений в синтезе лекарственных средств, который не имеет упомянутых выше недостатков.

Было обнаружено, что соединения формулы I и их соли, которые являются важными промежуточными соединениями для получения лекарственных средств, в частности, тех, которые демонстрируют, например, влияние на центральную нервную систему, могут быть получены с помощью реакции соединений формулы II или их солей, в частности соединений формулы IIa или их солей, в присутствии алкиламина формулы R²NH₂.

Настоящая заявка предпочтительно относится к соединению формулы Ia



Предпочтение также отдается основаниям Ib и Ic, которые могут быть высвобождены, например, с помощью оснований



и солям, которые могут быть получены с помощью их реакции с кислотами и сольватами, получаемыми с помощью реакции с растворителями.

Выше и ниже радикалы R^1 , R^2 , R^3 , R^4 имеют значения, указанные для формул от I до II, если специально не указано иное.

В указанных выше формулах алкил имеет от 1 до 20, предпочтительно от 1 до 6, в частности 1, 2, 3 или 4, атома углерода. Алкил предпочтительно означает метил или этил, кроме того, пропил, изопропил, а также бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

R^1 предпочтительно представляет собой ароматический карбоциклический или гетероциклический радикал, который является незамещенным или замещенным R^3 и/или R^4 . Этот радикал может быть моно- или полициклическим и предпочтительно является моно- или бициклическим, но, в частности, моноциклическим.

R^1 предпочтительно является незамещенным.

Если R^1 означает карбоциклический радикал, то этот радикал предпочтительно является, например, фенилом, о-, м- или п-толилом, о-, м- или п-гидроксифенилом, о-, м- или п-метоксифенилом, о-, м- или п-фторфенилом.

Если R^1 означает гетероциклический радикал, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, кроме того, предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 4- или 5-изоиндолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил, 5- или 6-хиноксалинил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-2Н-бенз[1,4]оксазинил, кроме того, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 2,1,3-бензотиадиазол-4- или -5-ил или 2,1,3-бензоксадиазол-5-ил, например, являются особенно приемлемыми. Кроме того, возможно использовать металлоцены, такие как, например, ферроцены, в частности ацетилферроцен.

Гетероциклические радикалы могут также быть частично или полностью гидрированы. Используемый гетероциклический радикал также может, таким образом, представлять собой, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолил, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- или 8-3,4-дигидро-2Н-бенз[1,4]оксазинил, кроме того, предпочтительными являются 2,3-метилендиоксифенил, 3,4-метилендиоксифенил, 2,3-этилендиоксифенил, 3,4-этилендиоксифенил, 3,4-(диформетилендиокси)фенил, 2,3-дигидробензофуран-5- или -6-ил, 2,3-(2-оксометилендиокси)фенил или также 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-6- или -7-ил, кроме того, предпочтительными являются 2,3-дигидробензофуранил или 2,3-дигидро-2-оксофуранил.

Указанные гетероциклические радикалы могут быть дополнительно замещенными R^3 и/или R^4 .

R^1 , в частности, предпочтительно означает фенил или 2-тиенил.

R^2 предпочтительно означает метил, этил, н-пропил или изопропил, но, в частности, метил.

R^3 и R^4 , независимо друг от друга, предпочтительно означают H, метил, в частности, H.

Арилокси предпочтительно означает, например, фенилокси, о-, м- или п-толилокси, о-, м- или п-гидроксифенилокси, о-, м- или п-метоксифенилокси, о-, м- или п-фторфенилокси.

Арил предпочтительно означает, например, фенил, о-, м- или п-толил, о-, м- или п-гидроксифенил, о-, м- или п-метоксифенил, о-, м- или п-фторфенил.

Способ в соответствии с изобретением является простым и предусматривает использование соединения формулы II, предпочтительно растворенного или суспендированного в растворителе, таком как, например, вода, спирт, простой эфир, насыщенные или ароматические галогенированные или не содержащие галогена углеводороды, или их смеси. Смесь сильно подкисляют путем добавления сильной кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота или серная кислота.

Соответствующая кислотнo-аддитивная соль алкиламина формулы R^2NH_2 может необязательно прибавляться к раствору или суспензии соединений формулы II.

pH раствора последовательно повышают приблизительно до значения pH 2-7,5, предпочтительно до pH приблизительно 4-7, в частности pH от 5,2 до 6,8, путем добавления алкиламина формулы R^2NH_2 и реакционную смесь нагревают в течение дальнейших 1-24 часов, предпочтительно 5-10 часов, при температуре от 0°C до 200°C, предпочтительно при температуре 10°C-100°C, в частности при 30°C-90°C, получая при этом соединения формулы I или их соли.

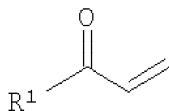
Особое предпочтение отдается процессу, который происходит в одном объеме, для получения соединений формулы I, где вначале соединение формулы II получают с помощью известных способов, в частности, в соответствии с F.F.Blicke, J.H.Burckhalter, J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 451-454. В этом процессе смесь источника формальдегида, такого как, например, параформальдегид или триоксан, предпочтительно подвергают реакции с соответствующей солью алкиламмония формулы $R^2NH_2 \cdot HX$, в которой HX означает сильную кислоту, такую как, например, галогенводородная, в частности хлористоводородная или серная, с кетоном формулы III и избытком сильной кислоты, такой как, например, хлористоводородная, предпочтительно в растворителе, таком как, например, вода, спирт или их смеси. Время проведения этой реакции, в зависимости от используемых условий, в общем случае колеблется от нескольких часов до 14 дней, температура проведения реакции от 0°C до 200°C, в нормальных условиях от 10°C до 130°C, предпочтительно от 20°C до 100°C, в частности от 30°C до 90°C.

Соединения формулы II обычно осаждают из реакционной смеси в виде твердого вещества после проведения реакции.

pH до сих пор сильнокислой реакционной смеси, содержащей соединения формулы II, последовательно повышают до значения pH 2-7,5, предпочтительно до pH 5-6, без дополнительной изоляции этого соединения путем прибавления алкиламина формулы R^2NH_2 , при этом реакционную смесь нагревают в течение последующих 1-24 часов, предпочтительно 5-10 часов, при температуре от 0°C до 200°C, предпочтительно при 10°C-100°C, в частности при 30°C-90°C, получая при этом соединения формулы I. При высоких температурах реакцию предпочтительно осуществляют при давлении выше атмосферного, предпочтительно при давлении от 1 до 50 бар, в частности от 2 до 10 бар.

Приемлемый источник формальдегида, в частности, представляет собой триоксан.

Возможный механизм реакции описан ниже: сначала соединение II превращают с помощью температурной обработки в винилкетон формулы IV



IV

5 и желательный гидрохлорид соединения формулы I. Благодаря присутствию метиламина превращение винилкетона формулы IV в соединение формулы происходит одновременно в том же месте, и последний снова вступает в реакцию, обеспечивая желаемый гидрохлорид соединения формулы I и винилкетон формулы IV.

Таким образом, соединение формулы II вступает в реакцию почти полностью, обеспечивая желаемый продукт формулы I, который может быть изолирован удобным способом после повторного подкисления реакционной смеси при использовании, например, концентрированной хлористоводородной кислоты.

Приемлемые кислоты для способа в соответствии с изобретением, в частности, представляют собой неорганические кислоты, предпочтительно неокисляющие неорганические кислоты.

Предпочтительные воплощения способа в соответствии с изобретением упомянуты ниже.

Способ получения соединений формулы I, который характеризуется тем, что pH для превращения соединений формулы II в соединения формулы I доводят до значения приблизительно pH 2-7,5 путем прибавления алкиламина формулы R^2NH_2 .

Способ получения соединений формулы I, который характеризуется тем, что превращение соединений формулы II в соединения формулы I осуществляют при температуре 0°C-130°C.

Способ получения соединений формулы I, который характеризуется тем, что превращение соединений формулы II в соединения формулы I осуществляют при температуре 0°C-200°C, предпочтительно в условиях давления выше атмосферного, в частности от 2 до 50 бар.

Способ получения соединений формулы, который характеризуется тем, что сначала соединения формулы II получают путем реакции смеси источника формальдегида с соответствующей солью алкиламмония и кетона формулы III в присутствии сильной кислоты, и соединения формулы II, полученные таким образом, используют без дополнительного выделения для получения соединений формулы I.

Способ получения соединений формулы I, который характеризуется тем, что значение pH очень кислой реакционной смеси, содержащей соединения формулы II, повышают до значения pH приблизительно 2-7,5, без дополнительного выделения соединения формулы II путем прибавления алкиламина формулы R^2NH_2 , и смесь последовательно нагревают.

Способ получения соединений формулы, который характеризуется тем, что реакционную смесь, содержащую соединения формулы II, после прибавления соответствующего алкиламина нагревают до температуры от 10°C до 100°C.

Способ в соответствии с изобретением является, в частности, приемлемым для получения кетонов 3-метиламино-1-фенил-1-пропанона или 3-метил-амино-1-(2-тиенил)-1-пропанона, которые могут быть преимущественно превращены далее в активные ингредиенты дулоксетин, флуоксетин, томоксетин и LY227942.

Соединения формулы II, а также исходные материалы для их получения, кроме того, получают с помощью способов, которые известны сами по себе, как описано в литературе (например, в известных работах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), точно придерживаясь условий проведения реакции, которые являются известными и приемлемыми для указанных реакций. В соответствии с данной заявкой также могут использоваться варианты, которые известны сами по себе и которые не упомянуты в данной заявке более подробно.

Если это является желательным, то исходные материалы могут также образовываться в том же месте без изоляции их из реакционной смеси вместо их дальнейшего немедленного

превращения в соединения формулы I.

Некоторые соединения формулы II являются известными; соединения, которые неизвестны, могут быть легко получены аналогично известным соединениям.

Приемлемые растворители представляют собой, например, углеводороды, такие как
 5 гексан, петролейный эфир, бензол, толуол или ксилен; хлорированные углеводороды, такие как трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, тетрахлорметан, хлороформ или дихлорметан; спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол, н-пропанол, н-бутанол или трет-бутанол; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; гликолевые эфиры, такие как монометиловый или
 10 моноэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир этиленгликоля (диглим), а также, если это является желательным, смеси указанных растворителей друг с другом или их смеси с водой.

Основание формулы I, в частности Ib, может быть превращено в ассоциированную кислотно-аддитивную соль при использовании кислоты, например, с помощью реакции
 15 эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, таком как этанол, после чего проводят выпаривание. Особенно приемлемые кислоты для этой реакции представляют собой те, которые дают физиологически приемлемые соли. Таким образом, возможно использовать неорганические кислоты, например серную кислоту, азотную кислоту, галогеноводородные кислоты, такие как хлористоводородная кислота или
 20 бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, такие как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, а также органические кислоты, в частности алифатические, алициклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические моно- или полиосновные карбоновую, сульфоновую или серную кислоты, например муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, пивалиновую кислоту, диэтилуксусную
 25 кислоту, малоновую кислоту, сукциновую кислоту, пимелиновую, фумаровую кислоту, малеиновую кислоту, молочную кислоту, винную кислоту, яблочную кислоту, лимонную кислоту, глюконовую кислоту, аскорбиновую кислоту, никотиновую кислоту, изоникотиновую кислоту, метан- или этансульфоновую кислоту, этандисульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, нафталинмоно- и дисульфоновую кислоты, лаурилсерную
 30 кислоту. Соли с физиологически неприемлемыми кислотами, например пикраты, также могут использоваться для изоляции и/или очистки соединений формулы I.

С одной стороны, соединения формулы I могут быть превращены в соответствующие соли металлов, в частности соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, или
 35 в соответствующие соли аммония при использовании оснований (например, гидроксида натрия, карбоната натрия, гидроксида калия или карбоната калия).

Изобретение также относится к применению соединений формулы I в качестве промежуточных соединений для синтеза лекарственных средств. Соответствующие лекарственные средства упомянуты, например, в Synlett, 689-690, 1991.

40 Изобретение, кроме того, относится к применению соединений формулы I в качестве промежуточных соединений для синтеза лекарственных средств, которые демонстрируют влияние на центральную нервную систему.

Выше и ниже все температуры указаны в °C. В приведенных ниже примерах «обычная обработка» означает, что, если это является необходимым, прибавляют воду, что
 45 значение pH доводят, если это является необходимым, до значения от 2 до 10, в зависимости от состава конечного продукта, смесь подвергают экстракции с помощью этилацетата или дихлорметана, фазы разделяют, органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и выпаривают, а продукт очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации. Значения R_f получены на силикагеле.

50 В приведенных ниже примерах получали 3-метиламино-1-(2-тиенил)-1-пропанон, который характеризуется следующими NMR-данными:

¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.16 (2H, s, br), 8.07 (1H, dd, J=5.0, 1.0), 8.01 (1H, dd, J=3.8, 1.0), 7.29 (1H, dd, J=5.0, 3.8), 3.49 (2H, t), 3.20 (2H, t), 2.56 (3H, s);

$^{13}\text{C-NR}$ δ (DMSO- d_6 , 100 MHz): 189.9, 142.7, 135.4, 133.8, 128.8, 43.1, 34.6, 32.4.

Пример 1.

Смесь 49 г триоксана, 111 г хлорида метиламмония, 162,2 г ацетилтиофена и 12 г 37% хлористоводородной кислоты в 176 мл этанола и 44 мл воды кипятили с обратным
5 холодильником в течение 17 часов. Последовательно прибавляли 17,6 г раствора метиламина (40% в воде) и смесь нагревали при 65-84°C в течение 7 часов. Реакционную смесь потом оставляли для охлаждения до комнатной температуры, прибавляли 23,7 г 37% хлористоводородной кислоты и смесь охлаждали до температуры ниже 0°C. Осажденные
10 кристаллы отфильтровывали путем отсасывания жидкости, промывали с помощью ацетона и последовательно высушивали, получая желательный кетон.

Пример 2.

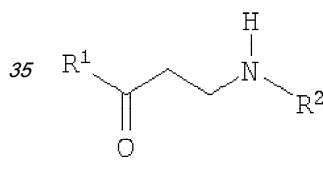
Смесь 45,2 г триоксана, 102,3 г хлорида метиламмония, 127,3 г ацетилтиофена и 10 мл 37% хлористоводородной кислоты в 242 мл этанола и 61 мл воды кипятили с обратным
15 холодильником в течение 19 часов. Смесь последовательно разводили с помощью 400 мл этанола. Прибавляли 19,9 г раствора метиламина (40% в воде) и смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение 7 часов. Реакционную смесь сначала охлаждали до комнатной температуры, а потом охлаждали до -15°C в течение 48 часов. Осажденные кристаллы отфильтровывали путем отсасывания жидкости, промывали с помощью 90 г этанола и последовательно высушивали в условиях вакуума при 45°C в течение 17 часов.

Пример 3.

Смесь 113 кг триоксана, 621 кг хлорида метиламмония, 400 кг ацетилтиофена и 35 кг 37% хлористоводородной кислоты в 783 кг этанола кипятили с обратным холодильником в течение 19 часов. Смесь последовательно разводили 992 кг этанола, прибавляли 36 кг
25 раствора метиламина (40% в воде) и снова подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь сначала охлаждали до комнатной температуры, а потом охлаждали при 5°C в течение 48 часов. Осажденные кристаллы отделяли, суспендировали с помощью 994 кг этанола при 68°C, снова отделяли и высушивали в условиях вакуума при 50°C до постоянного веса, получая при этом 363 кг
30 чистого продукта.

Формула изобретения

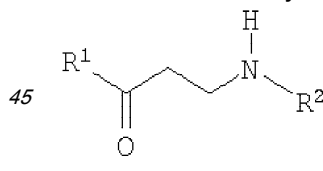
1. Моноалкиламинокетоны формулы I



в которой R^1 означает тиенил,

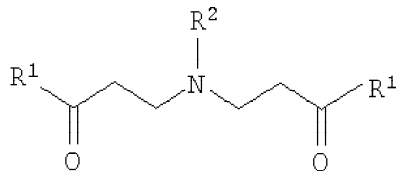
40 R^2 означает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, их соли и сольваты.

2. Способ получения моноалкиламинокетонов формулы I



в которой R^1 означает тиенил,

50 R^2 означает алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, путем реакции соединений формулы II



II

в которой R^1 и R^2 имеют значения, указанные выше,

в присутствии алкиламина формулы R^2NH_2 , где R^2 имеет значения, указанные выше.

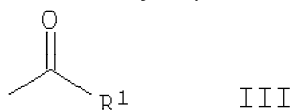
3. Способ по п.2, в котором R^1 означает 2-тиенил.

4. Способ по п.2, в котором R^2 означает метил, этил, н-пропил или изопропил.

5. Способ получения соединений формулы I по п.2, отличающийся тем, что pH для превращения соединений формулы II в соединения формулы I доводят до значения 2-7,5 путем добавления алкиламина формулы R^2NH_2 .

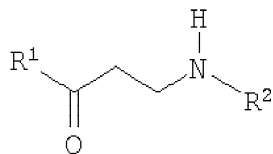
6. Способ получения соединений формулы I по п.2, отличающийся тем, что превращение соединений формулы II в соединения формулы I осуществляют при температуре 0-200°C.

7. Способ получения соединений формулы I по п.2, отличающийся тем, что сначала соединения формулы II получают с помощью реакции смеси источника формальдегида с соответствующей солью алкиламмония и кетона формулы III



в которой R^1 имеет значения, указанные в п.2,

в присутствии сильной кислоты, а соединения формулы II, полученные таким образом, используют без дополнительного выделения для получения соединений формулы I



I

в которой R^1 , R^2 имеют значения, указанные в п.2.

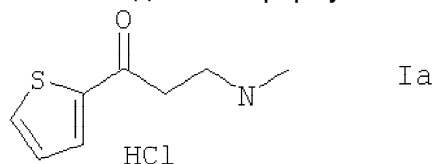
8. Способ получения соединений формулы I по п.7, отличающийся тем, что pH сильнокислой реакционной смеси, содержащей соединения формулы II, повышают до значения приблизительно 2-7,5 без дополнительного выделения этого соединения путем добавления алкиламина формулы R^2NH_2 и смесь последовательно нагревают.

9. Способ получения соединений формулы I по п.8, отличающийся тем, что реакционную смесь, содержащую соединения формулы II, нагревают до температуры от 0 до 200°C после добавления соответствующего алкиламина.

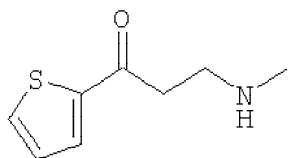
10. Способ по п.2 для получения 3-метиламино-1-(2-тиенил)-1-пропанона.

11. Способ по п.2, отличающийся тем, что используют кислотно-аддитивную соль соединения формулы II и получают кислотно-аддитивную соль соединения формулы I.

12. Соединение формулы Ia:



13. Соединение формулы Ib



Ib

5

его соли и сольваты.

10

15

20

25

30

35

40

45

50