



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 342 883**

51 Int. Cl.:  
**C07D 333/20** (2006.01)  
**C07D 333/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03741391 .1**  
96 Fecha de presentación : **15.07.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1541569**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.06.2005**

54 Título: **Procedimiento para la producción de N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina e intermediario.**

30 Prioridad: **06.08.2002 JP 2002-229204**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.07.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.07.2010**

73 Titular/es: **SUMITOMO SEIKA CHEMICALS Co., Ltd.**  
**346-1, Miyanishi Harima-cho**  
**Kako-gun, Hyogo 675-0145, JP**

72 Inventor/es: **Kogami, K.;**  
**Hayashizaka, N.;**  
**Satake, S.;**  
**Fuseya, I. y**  
**Kagano, H.**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 342 883 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

Procedimiento para la producción de N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina e intermediario.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina. Las N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanaminas son altamente reactivas y útiles como intermediarios para diversos productos farmacéuticos. La presente invención se refiere asimismo a un nuevo compuesto para su utilización como intermediario de producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina, es decir, una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina, y a un procedimiento de producción del mismo.

**Antecedentes de la técnica**

Un ejemplo de un método conocido para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina consiste en reducir 1-(2-tienil)-3-cloropropan-1-ona con borohidruro de sodio en etanol para obtener 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol, llevando a cabo un intercambio de halógeno de dicho 3-cloro-1-(2-tienil)-1-propanol con yoduro de sodio en acetona para obtener 3-yodo-1-(2-tienil)-1-propanol, y haciendo reaccionar dicho 3-yodo-1-(2-tienil)-1-propanol con una solución acuosa de monometilamina en tetrahidrofurano (CHIRALITY, 12, 26-29 (2000)). Este método no es ventajoso desde el punto de vista industrial, dado que el material de partida, es decir la 1-(2-tienil)-3-cloropropan-1-ona, es un compuesto altamente inestable.

Un ejemplo de un método conocido para la producción N,N-dimetil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina consiste en hacer reaccionar 2-acetiltofeno con un hidrocloreto de dimetilamina en isopropanol en presencia de paraformaldehído y ácido clorhídrico para obtener 2-tienil-2-dimetilaminoetilcetona, y reducir esta cetona con borohidruro de sodio en etanol (publicación de patente japonesa no examinada 1995-188065).

Cuando se prepara una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina según el método descrito anteriormente utilizando un hidrocloreto de monoalquilamina en lugar de un hidrocloreto de dimetilamina, el método resulta problemático por el hecho de que se genera una N,N',N''-alquil-bis[1-[3-oxo-3-(2-tienil)propan]]amina dimérica debido al intermediario de producción inestable, es decir, la 2-tienil-2-monoalquilaminoetilcetona, lo que da lugar a la obtención de un bajo rendimiento de N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina tras la reducción con borohidruro de sodio.

El documento EP-A-0650965 describe un procedimiento para la producción de N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-tienil)propanamina que comprende la etapa que consiste en reducir 2-tienil-2-dimetilaminoetilcetona.

**Exposición de la invención**

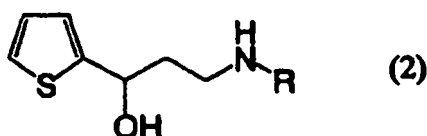
Un objetivo de la presente invención consiste proporcionar un procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina de un modo sencillo y económico desde el punto de vista industrial, así como un intermediario de producción de dicho procedimiento.

Otros objetivos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la descripción proporcionada a continuación.

En el contexto de la presente invención se ha llevado a cabo una investigación exhaustiva para alcanzar los objetivos indicados anteriormente, y han puesto de manifiesto que un nuevo compuesto, es decir, la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina, es útil como material de partida para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina. También han puesto de manifiesto que, reduciendo dicho nuevo compuesto, se puede preparar una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina de un modo sencillo y económico desde el punto de vista industrial, y que dicha (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina se puede preparar haciendo reaccionar una sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal con un compuesto de monoalquilamina. Se ha desarrollado la presente invención sobre la base de dichos descubrimientos.

Dicho de otro modo, la presente invención da a conocer procedimientos para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina, un intermediario de producción de dicho compuesto, es decir, una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina, y procedimientos de producción del mismo, tal como se describe a continuación:

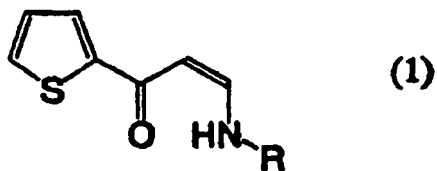
1. Procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina representada por la fórmula general (2):



## ES 2 342 883 T3

en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>, que comprende la etapa que consiste en reducir una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):

5



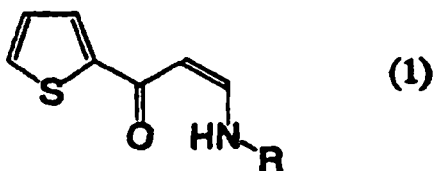
10

15

en la que R es tal como se ha definido anteriormente.

2. Una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):

20



25

30

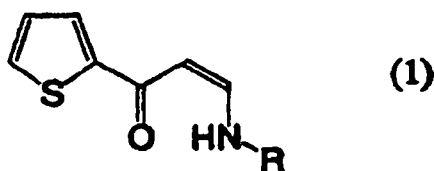
en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>.

3. La (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina según el punto 2, en la que R en la fórmula general (1) es metilo.

35

4. Procedimiento para la producción de una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):

40

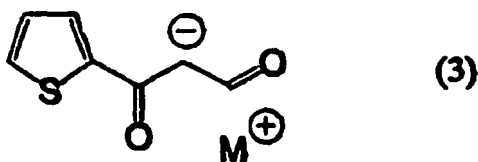


45

50

en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>, que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar una sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal representada por la fórmula general (3):

55



60

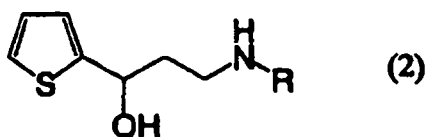
en la que M es un átomo de metal alcalino, con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula general (4):

65



en la que R es tal como se ha definido anteriormente.

5. Procedimiento según el punto 4, que incluye una etapa final de reducción de la (Z)-(N)-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina a efectos de obtener una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina representada por la fórmula general (2):



en la que R es un alquilo  $C_{1-4}$ .

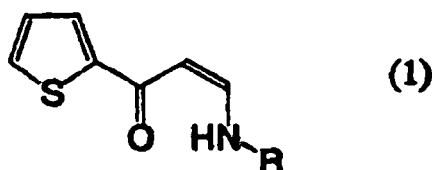
6. Procedimiento según los puntos 1 ó 5, en el que la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina se reduce utilizando borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

7. Procedimiento según los puntos 1, 5 ó 6, en el que la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina se reduce en presencia de un compuesto dador de protones.

A continuación, se describen con mayor detalle el procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, el intermediario de producción de dicho compuesto, es decir, una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina, y el procedimiento de producción del mismo.

#### *Producción de N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina*

El método para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina comprende la etapa que consiste en reducir una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):



en la que R es un alquilo  $C_{1-4}$ .

Los ejemplos de un alquilo  $C_{1-4}$  son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.

Los ejemplos de agentes reductores que se pueden utilizar para la reducción son hidruro de diisobutilaluminio e hidruros metálicos similares; borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio e hidruros metálicos complejos similares; borano, 9-borabicyclo[3,3,1]nonano y compuestos de borano similares; hidrógeno; etc. Entre dichos agentes reductores, los hidruros metálicos complejos son preferidos debido a su elevado poder reductor, siendo particularmente preferentes el borohidruro de sodio y el cianoborohidruro de sodio.

La cantidad de agente reductor está comprendida preferentemente entre 0,1 y 7 moles, y más preferentemente entre 0,2 y 5 moles, por mol de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina. Las cantidades de agente reductor menores de 0,1 equivalentes molares conducirán con mucha probabilidad a un rendimiento reducido por el hecho de que la reacción no se desarrolla suficientemente. Por otro lado, las cantidades de agente reductor mayores de 7 moles no tienen efectos que justifiquen la utilización de tales cantidades y, en consecuencia, no resultan económicas.

Los ejemplos de disolventes de reacción que se pueden utilizar en la reducción de la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina son pentano, hexano, ciclohexano, heptano e hidrocarburos alifáticos similares; benceno, tolueno, xileno, clorobenceno e hidrocarburos aromáticos similares; dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano y éteres similares; metanol, etanol y alcoholes similares; acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y ésteres similares; etc. Entre dichos disolventes de reacción resultan preferidos los hidrocarburos aromáticos, resultando particularmente preferido el tolueno.

La cantidad de disolvente de reacción es preferentemente entre 0,1 y 30 veces, y más preferentemente entre 0,5 y 20 veces, el peso de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina. Las cantidades de disolvente de reacción inferiores 0,1 veces probablemente dificultarán la agitación. Por otro lado, cantidades de disolvente de reacción mayores de 30 veces probablemente dificultarán la eficiencia de volumen.

## ES 2 342 883 T3

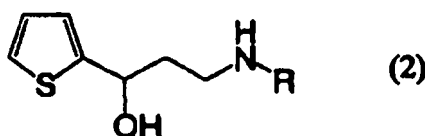
La reducción de la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina se lleva a cabo preferentemente en presencia de un compuesto dador de protones para que la reacción de reducción se desarrolle eficientemente. Los ejemplos de compuestos dadores de protones son metanol, etanol y alcoholes similares; ácido fórmico, ácido acético, ácido monocloroacético, ácido dicloroacético, ácido tricloroacético y ácidos carboxílicos similares; fluoruro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno y haluros de hidrógeno similares; ácido sulfúrico; ácido metilsulfúrico, ácido p-toluensulfónico y ácidos sulfónicos similares; etc. Entre dichos ejemplos, son preferidos los ácidos carboxílicos, resultando particularmente preferido el ácido acético para que la reacción de reducción se desarrolle fácilmente.

La cantidad de compuesto dador de protones es preferentemente de 20 moles o menor, y está comprendida más preferentemente entre 0,1 y 10 moles, por mol de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina. Las cantidades de compuesto dador de protones mayores de 20 equivalentes molares no producen efectos que justifiquen tales cantidades y, en consecuencia, no resultan económicas.

La temperatura para reducir la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina está comprendida preferentemente entre 0°C y 150°C, y más preferentemente entre 20°C y 100°C. Las temperaturas inferiores a 0°C reducirán con toda probabilidad la velocidad de reacción, prolongándola. Por otro lado, temperaturas mayores de 150°C pueden provocar la generación de impurezas. Aunque el tiempo de reacción varía en función de la temperatura de reacción, el mismo está comprendido preferentemente entre 1 y 30 horas.

Tras la reacción, la solución de reacción que contiene la N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina se separa en fases añadiendo agua cuando se utiliza un disolvente inmiscible en agua como disolvente de reacción. Cuando se utiliza un disolvente miscible en agua como disolvente de reacción, se añaden agua y un disolvente inmiscible en agua, por ejemplo tolueno, para la separación en fases. El disolvente contenido en la fase orgánica obtenida mediante la separación en fases se elimina por destilación y los cristales precipitados se recrystalizan, permitiendo el aislamiento de la N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina.

La N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina así obtenida es un compuesto representado por la fórmula general (2):



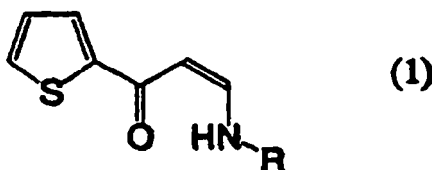
en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>.

Los ejemplos de un alquilo C<sub>1-4</sub> son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.

Los ejemplos específicos de N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanaminas son N-monometil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, N-monoetil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, N-mono(n-propil)-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, N-monoisopropil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, N-mono(n-butil)-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, N-mono(t-butil)-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina, etc.

Dichas N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanaminas son altamente reactivas y útiles como intermediarios para diversos productos farmacéuticos.

La (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):



en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>, utilizada en el procedimiento de preparación de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina según la presente invención, es un nuevo compuesto.

## ES 2 342 883 T3

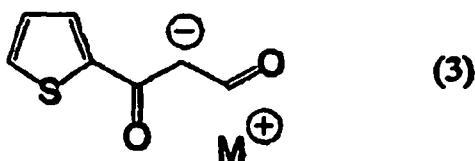
Los ejemplos de un alquilo  $C_{1-4}$  son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.

Los ejemplos específicos de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias son (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, (Z)-N-monoetil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, (Z)-N-mono(n-propil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, (Z)-N-monoisopropil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, (Z)-N-mono(n-butil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, (Z)-N-mono(t-butil)-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias, etc. Entre dichos ejemplos, la (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias resulta preferida.

### 10 Producción de (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias

Las (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenamias representadas por la fórmula general (1) se pueden obtener haciendo reaccionar una sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal representada por la fórmula general (3):

15



25

en la que M es un átomo de metal alcalino, con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula general (4):

30

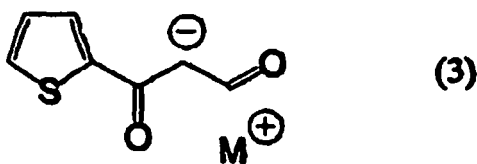


en la que R es un alquilo  $C_{1-4}$ .

35

Las sales de metales alcalinos de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal que se pueden utilizar en la presente invención son compuestos representados por la fórmula general (3):

40



45

en la que M es un átomo de metal alcalino.

50

Los ejemplos de átomos de metales alcalinos son litio, sodio, potasio, etc.

55

Los ejemplos específicos de sales de metales alcalinos de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal son la sal de litio de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal, la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal, la sal potásica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal, etc. Entre dichos ejemplos, la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal resulta preferida.

60

Los métodos para preparar sales de metales alcalinos de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal que se pueden utilizar en la presente invención no están limitados. Un ejemplo de los mismos consiste en hacer reaccionar 2-acetiltiofeno con un metóxido de metal alcalino en formiato de etilo (publicación de patente japonesa no examinada 1990-202865).

65

Los compuestos de monoalquilamina que se pueden utilizar en la presente invención son compuestos representados por la fórmula general (4):



65

en la que R es un alquilo  $C_{1-4}$ .

Los ejemplos de un alquilo  $C_{1-4}$  son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, etc.

## ES 2 342 883 T3

Los ejemplos específicos de compuestos de monoalquilamina son monometilamina, monoetilamina, mono(n-propil)amina, monoisopropilamina, mono(n-butil)amina, mono(t-butil)amina, etc. Entre dichos ejemplos, la monometilamina resulta preferida.

5 Las sales de ácido clorhídrico y las sales de ácido sulfúrico de los compuestos de monoalquilamina mencionados anteriormente se pueden utilizar como compuestos de monoalquilamina en la presente invención.

La cantidad de compuesto de monoalquilamina está comprendida preferentemente entre 1 y 5 moles, y más preferentemente entre 1 y 3 moles, por mol de sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal. Las cantidades de compuestos de monoalquilamina menores de 1 mol darán lugar con toda probabilidad a un menor rendimiento. Por otro lado, cantidades de compuestos de monoalquilamina mayores de 5 moles no tienen efectos que justifiquen la utilización de tales cantidades y, en consecuencia, no resultan económicas.

15 Los ejemplos de disolventes de reacción que se pueden utilizar en la reacción de la sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal y el compuesto de monoalquilamina son pentano, hexano, ciclohexano, heptano e hidrocarburos alifáticos similares; benceno, tolueno, xileno, clorobenceno e hidrocarburos aromáticos similares; dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano y éteres similares; metanol, etanol y alcoholes similares; acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo y ésteres similares; etc. Entre dichos disolventes de reacción, resultan preferidos los alcoholes, siendo particularmente preferido el metanol.

20 La cantidad de disolvente de reacción es preferentemente de 0,1 a 30 veces, y más preferentemente de 0,5 a 20 veces, el peso de sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal. Las cantidades de disolvente de reacción menores de 0,1 veces probablemente dificultarán la agitación, mientras que cantidades de disolvente de reacción mayores de 30 veces probablemente dificultarán la eficiencia de volumen.

25 La temperatura para la reacción de la sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal con el compuesto de monoalquilamina está comprendida preferentemente entre 0°C y 100°C, y más preferentemente entre 10°C y 80°C. Las temperaturas de reacción menores de 0°C reducirán con toda probabilidad la velocidad de reacción, prolongándola. Por otro lado, las temperaturas de reacción mayores de 100°C provocarán probablemente la generación de impurezas. Aunque el tiempo de reacción varía en función de la temperatura de reacción, el mismo está comprendido preferentemente entre 1 y 30 horas.

30 Tras la reacción, el disolvente se elimina por destilación y se añade una solución acuosa de hidróxido de sodio y un disolvente orgánico, tal como metil t-butil éter, tolueno o similar, a la solución de reacción para la separación en fases a efectos de obtener una fase orgánica. El disolvente se elimina por destilación de la fase orgánica obtenida de este modo, y los cristales precipitados de este modo se lavan y se secan, permitiendo de este modo el aislamiento de la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina.

40 Además, se puede obtener una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina sin aislar la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina anterior sometiéndola a reducción.

45 La presente invención da a conocer un procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina de un modo sencillo y económico desde el punto de vista industrial, que es altamente reactiva y útil como intermediario para diversos productos farmacéuticos, así como un intermediario de producción de dicho procedimiento.

### Mejor modo de poner en práctica la invención

50 A continuación, se exponen ejemplos para ilustrar la presente invención con mayor detalle, aunque el alcance de la presente invención no queda limitado por los mismos.

#### Ejemplo 1

55 Se introdujeron 88,1 g (0,50 mol) de la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal y 168 g de metanol en un matraz de 1 litro y 4 cuellos provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y un embudo de goteo. Se añadieron gota a gota 87,8 g (0,50 mol) de una solución acuosa de hidrocloreuro de monometilamina al 38,5% en peso a 25°C durante 20 minutos. Tras la adición gota a gota, se llevó a cabo la reacción a 30°C durante 5 horas.

60 Tras la reacción, se eliminó el metanol por destilación y se añadieron 121,4 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 3,1% en peso y 100 g de metil t-butil éter para la separación en fases. El disolvente se eliminó por destilación de la fase orgánica separada de este modo y los cristales precipitados de este modo se filtraron. Los cristales obtenidos de este modo se lavaron dos veces con 100 g de etanol y se secaron, obteniéndose 62,5 g (0,374 mol) de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propanamina. El rendimiento sobre la base de la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal fue del 74,8%.

## ES 2 342 883 T3

La (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina obtenida de este modo presentaba las propiedades siguientes:

Peso molecular: 167,23

5 Punto de fusión: 85,3°C a 86,4°C

Análisis elemental: C, 57,23%; H, 5,55%; N, 8,38%

(valor teórico: C, 57,46%; H, 5,42%; N, 8,37%)

10 Espectro de absorción de infrarrojos (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3230, 3079, 3064, 2929, 2904, 2813, 1629, 1552, 1513, 1488, 1427, 1413, 1351, 1290, 1251, 1234, 1176, 1145, 1093, 1060, 1012, 979, 954, 856, 842, 759, 740, 698, 663, 565, 468, 453

15 Espectro  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , estándar TMS)  $\delta$  (ppm): 9,90 (b, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,57 (d, 1H), 3,05 (d, 3H)

### Ejemplo 2

20 Se introdujeron 8,7 g (0,052 mol) de (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina obtenida tal como en el ejemplo 1, 6,2 g (0,103 mol) de ácido acético y 42 g de tolueno en un matraz de 300 ml de 4 cuellos provisto de un agitador, un condensador, un termómetro y un embudo de goteo, y se calentó a 50°C. Tras añadir 1,966 g (0,052 mol) de borohidruro de sodio, la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 2 horas.

25 Tras la reacción, la solución de reacción se enfrió a 25°C, y se añadieron 30 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 12,5% en peso para la separación en fases. El disolvente se eliminó por destilación de la fase orgánica separada de este modo y los cristales precipitados de este modo se filtraron. Los cristales obtenidos de este modo se recrystalizaron en un disolvente mixto de tolueno y heptano (relación de pesos = 1:3), obteniéndose 6,5 g (0,039 mol) de N-monometil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina. El rendimiento sobre la base de la (Z)-N-monometil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina fue del 75,0%.

### Ejemplo 3

35 Se introdujeron 88,1 g (0,50 mol) de la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal y 168 g de metanol en un matraz de 1 litro y 4 cuellos equipado con un agitador, un condensador, un termómetro y un embudo de goteo. Se añadieron gota a gota 87,8 g (0,50 mol) de una solución acuosa de hidrocloreuro de monometilamina al 38,5% en peso a 25°C durante 20 minutos. Tras la adición gota a gota, se llevó a cabo la reacción a 30°C durante 5 horas.

40 Tras la reacción, el metanol se eliminó por destilación y se añadieron 400 g de tolueno para la separación en fases. La fase orgánica obtenida por la separación en fases se retornó al matraz, y el agua se eliminó por destilación a 110°C. El tolueno eliminado por destilación durante la destilación debido a azeotropía con el agua se separó de la misma y se retornó al matraz. La fase orgánica se enfrió a 25°C, se mezcló con 60 g (1,0 mol) de ácido acético, y se calentó a 50°C. Tras añadir 18,9 g (0,5 mol) de borohidruro de sodio, la reacción se llevó a cabo a 80°C durante 2 horas.

45 Tras la reacción, la solución de reacción se enfrió a 25°C y se añadieron 290 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 12,5% en peso para la separación en fases. El disolvente se eliminó por destilación de la fase orgánica separada de este modo y los cristales precipitados de este modo se filtraron. Los cristales obtenidos de este modo se recrystalizaron en un disolvente mixto de tolueno y heptano (relación de pesos = 1:3), obteniéndose 61,6 g (0,36 mol) de N-monometil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanammina. El rendimiento sobre la base de la sal sódica de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal fue del 72,0%.

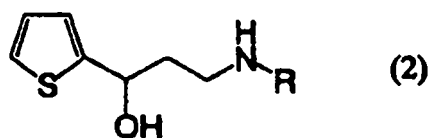
55

60

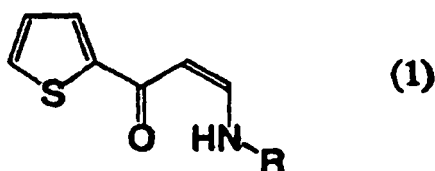
65

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una N-monoalquil-3-hidroxi-3-(2-tienil)propanamina representada por la fórmula general (2):

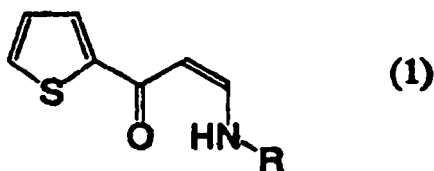


en la que R es alquilo  $C_{1-4}$ , que comprende la etapa que consiste en reducir una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):

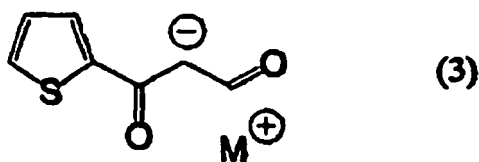


en la que R es tal como se ha definido anteriormente.

2. Procedimiento para la producción de una (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):



en la que R es un alquilo  $C_{1-4}$ , que comprende la etapa que consiste en hacer reaccionar una sal de metal alcalino de  $\beta$ -oxo- $\beta$ -(2-tienil)propanal representada por la fórmula general (3):



en la que M es un átomo de metal alcalino, con un compuesto de monoalquilamina representado por la fórmula general (4):



en la que R es tal como se ha definido anteriormente.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula (1) es producida mediante el procedimiento según la reivindicación 2.

4. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 3, en el que la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina se reduce utilizando borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio.

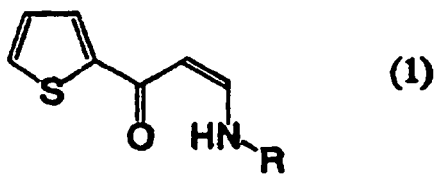
# ES 2 342 883 T3

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 ó 4, en el que la (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina se reduce en presencia de un compuesto dador de protones.

6. (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina representada por la fórmula general (1):

5

10



15

en la que R es un alquilo C<sub>1-4</sub>.

20

7. (Z)-N-monoalquil-3-oxo-3-(2-tienil)propenammina según la reivindicación 6, en la que R en la fórmula general (1) es el metilo.

25

30

35

40

45

50

55

60

65