

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 912280 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 912280

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D333/20
C07C215/30

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 10.05.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 10.05.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 18.11.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.05.1990 US 524512

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, INDIANAPOLIS, IN 46285, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Staszak, Michael Alexander, Indianapolis, IN 46234, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Staten, Gilbert Stanley, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Weigel, Leland Otto, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-aryyli-3-aminopropan-1-olien kiraalinen synteesi

Kiral syntes av 1-aryl-3-aminopropan-1-oler

1-aryyli-3-aminopropan-1-olien kiraalinen synteesi

Viime aikoina monoamiinin oton ja erilaisien sairauksien ja sairaustilojen välinen suhde on tiedostettu ja sitä on tutkittu. Esimerkiksi fluoksetiinin hydrokloridisuola (dl-N-metyyli- γ -[4-trifluorimetyyli]fenoksi]bentseenipropaaniamiini) on selektiivinen serotoniinin (5-hydroksitryptamiini) ottamisen inhibiittori, joka on tällä hetkellä käytettävissä masennuksen hoitoon. Samalla tavalla tomoksetiinihydrokloridi ((-)-N-metyyli- γ -(2-metyyli-fenoksi)bentseenipropaaniamiinihydrokloridi) on selektiivinen norepiinifriinin ottamisen inhibiittori, jonka antidepressiivistä aktiivisuutta on tutkittu kliinisesti. Nämä yhdisteet ovat niiden yhdisteiden joukossa, joiden on esitetty US-patenttijulkaisuissa numerot 4 313 896 ja 4 314 081 ja EP-A-julkaisussa 273 658 (1988) olevan voimakkaita mutta selektiivisiä tiettyjen monoamiinien ottamisen blokkajia.

Yhdisteet, joita on kuvattu niissä viitejulkaisuis-
sa, on esitetty käyttökelpoisina hoidettaessa erilaisia häiriöitä, jotka on liitetty serotoniinin ja/tai norepiinifriinin pienentyneeseen neurotransmissioon nisäkkäissä, käsittäen liikalihavuuden, masennuksen, alkoholismin, kivun, muistinmenetyksen, ahdistuksen, tupakoinnin ja muut senkaltaiset.

Vaikka yhdisteitä, jotka on esitetty mainituissa viitejulkaisuis-
sa, voidaan valmistaa useilla tavoilla, kuten niissä on kuvattu, erityisen käyttökelpoinen syntetttinen reaktio, joka on yhteinen kaikkien kolmen viitejulkaisun yhdisteille, on Mannich-reaktio sopivalle ketonille, jolloin saadaan 1-aryyli-3-aminopropan-1-olia (Mannich-emäs). Tällä reaktiolla saatu Mannich-emäs saatetaan edelleen reagoimaan sopivien yhdisteiden kanssa kuvatuissa olosuhteissa, jolloin saadaan halutut yhdisteet, jotka on kuvattu noissa viitejulkaisuis-
sa.

Jokaisessa näistä viitejulkaisuista esitetään, että niissä esitetyillä yhdisteillä on vähintään yksi asymmetrinen hiiliatomi. Sellaisina yhdisteet voivat esiintyä yksittäisinä stereoisomeereinä sekä reseemisina seoksina.

5 Viitejulkaisuissa osoitetaan, että yksittäiset optisesti aktiiviset isomeerit voidaan saada erottamalla resemaatti. Tällainen erottaminen suoritetaan menetelmillä, jotka tunnetaan hyvin alalla, erityisesti muodostamalla suoloja optisesti aktiivisten happojen kanssa ja erottamalla suolat kiteyttämällä.

Julkaisussa EP-A 273 658 esitetään edelleen, että optisesti aktiiviset isomeerit, esimerkit 14, 38 ja 39, voidaan valmistaa niiden vastaavista optisesti aktiivisista prekursoreista niissä kuvatuilla menetelmillä. Esimerk-
15 kien 14, 38 ja 39 yksittäisiin isomeereihin johtavia spesifisiä menetelmiä ei ole esitetty.

Kromatografia yleisesti tunnettuna optisesti aktiivisten isomeerien erotuskeinona esitetään myös julkaisussa EP-A 273 658. Esitys kiraalisen fluoksetiinin, tomoksetiinin ja erityisen masennuksenvastaisen aineen, jotka on
20 esitetty julkaisussa EP-A 273 658, kromatografisesta erottamisesta käyttäen kiraalisia kromatografisia menetelmiä, on esitetty julkaisussa Bopp et al., "Practical Considerations for Chiral Separations of Pharmaceutical Compounds",
25 Liquid and Gas Chromatography, 6 (6), (1988).

Viime vuosina kemian alan kirjallisuudessa on osoitettu kasvavaa kiinnostusta kiraalisiin lähtöaineisiin ja reagensseihin optisesti aktiivisten yhdisteiden synteesiä varten. On olemassa kaksi yleistä tapaa karbonyyliryhmien enantioselektiiviseksi pelkistämiseksi: (i) aluminium- tai boorihydridien, joissa on kiraalisia ligandeja, käyttö ja
30 (ii) kiraalisuuden siirto vaihtamalla kiraaliseen keskukseen liittynyt hydridi-ioni. "Kiraalisuuden siirto"-menetelmä vaatii hiili-vety-sidoksen aktivoimisen, tavallisesti metalliatomilla β -asemassa tai alkoksidi-ryhmällä α -ase-
35

massa. Kiraalisten litiumaluminiumhydridien käyttö on saanut eniten huomiota ja sitä on tutkittu eniten.

Cervinka ja yhteistyökumppanit ovat tutkineet akiraalisten ketonien asymmetristä pelkistämistä käyttäen litiumaluminiumhydridiä (LAH) kompleksoituneena alkaloidien ja läheisien aminoalkoholien kanssa, Haubenstock, Top. Stereochem., 14, 231-262:ssa (1982). Landor ja yhteistyökumppanit tutkivat kiraalisia pelkistyksiä käyttäen LAH:a, joka oli kompleksoituneena monosakkaridien ja niiden johdannaisten kanssa, Yamaguchi, Mosher ja Pohland, J. Amer. Chem. Soc., 94, 9254 (1972).

Yamaguchi ja Mosher, J. Org. Chem., 38 (10), 1870 (1973); ja Yamaguchi, Mosher ja Pohland, J. Amer. Chem. Soc. 94, 9254 (1972) tutkivat akiraalisten ketonien asymmetrisiä pelkistämisiä kiraalisella pelkistäväällä aineella, joka oli valmistettu saattamalla 2 - 3 ekvivalenttia (2S, 3R)-(+)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolia reagoimaan LAH:n kanssa. Näissä tutkimuksissa käytetyt akiraaliset ketonisubstraatit käsittivät bentsaldehydriä, asetofenonin, fenyyli-trifluorimetyyliketonin, propiofenonin, n-butyrofenonin, fenyyli-isopropyyliketonin, fenyyli-tert-butyyliketonin ja metyyli-tert-butyyliketonin.

Julkaisuissa J. Amer. Chem. Soc., 99, 8339 (1977), Brinkmeyer ja Kapoor ja J. Amer. Chem. Soc., 99, 8341 (1977), Johnson et al. on kuvattu alifaattisten asetyleeniketonien asymmetrinen pelkistäminen LAH:lla, joka on kompleksoitu (2S,3R)-(+)-4-dimetyyliamino-3-metyyli-1,2-difenyyli-2-butanolilla. Cohen et al., J. Org. Chem., 45 (4), 582 (1980) kuvaavat α,β -asetyleeniketonien ja asetofenonin asymmetrisiä pelkistyksiä käyttäen juuri valmistettua kompleksia, joka on saatu saattamalla LAH ja tietyt optisesti aktiiviset 1,3-aminoalkoholit reagoimaan keskenään. Andrisano et al. julkaisussa Tetrahedron, 29, 193 - 196 (1973) kuvaavat akiraalisten β -dialkyyli-aminopropio-

fenonien asymmetristä pelkistämistä LAH:lla, joka on osittain kompleksoitu (-)-mentolilla.

Cohen et al. ja Kabuto et al. julkaisussa J. Org. Chem., 42 (10), 1742 (1977) kuvaavat (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-3-metyyli-1,2-difenyyli-2-butanolin käyttöä asetyleeniketonien ja cis-2-asetoksi-6-fenyyllisykloheksanonin ja 1-asetoksi-2-hydroksi-3-fenyyllisykloheksanonin asymmetrisessä pelkistyksessä.

Vaikka asetyleeniketonit ovat poikkeus, yleisesti, optisesti aktiivisien synteettisten välituotteiden valmistaminen akiraalisista lähtöaineista käyttäen asymmetristä pelkistystä on ollut mielenkiinnon kohteena enemmän teoreettisesti kuin käytännössä. Yleisesti laboratoriomittakaavan aryyliketonien ja asetyleeniketonien asymmetrisissä pelkistyksissä käyttäen LAH:a, joka on kompleksoitu deksrokarbinoliemäksen (2S,3R)-(+)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanoli (käytetään ajoittain nimitystä "dcb") tai levokarbinoliemäksen (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanoli (käytetään ajoittain tässä nimitystä "lcb") kanssa, saadaan jopa noin 60 %:n enantiomeerinen ylimäärä (ey) kiraalisia alkoholeja. Vain asetyleeniketonien on raportoitu antavan ey:iä, jotka ovat yli 70 %. Jopa niissä tapauksissa, joissa ey:ien on raportoitu olevan yli 70 %, on olemassa vähän tai ei ollenkaan ennustettavuutta liittyen sellaisten ey-arvojen saavuttamiseen.

Asymmetriset synteetisireaktiot, joissa käytetään LAH:ä, joka on kompleksoitu dcb:n tai lcb:n kanssa, ovat tunnetusti epävarmoja. Lukuisat tekijät, käsittäen lämpötilan, suhteen LAH:kiraalinen ligandi:substraatti, liuotimen, LAH-kompleksin iän, substraatissa olevat rakennepiirteet, kiraalisessa ligandissa olevat rakennepiirteet yms., vaikuttavat reaktioon ja tällaisesta reaktiosta saattuihin saantoihin.

Jopa pelkistyskompleksin valmistuksella on raportoitu olevan merkittävä vaikutus ylimäärin saadun enantiomeerin optiseen saantoon ja konfiguraatioon, Cegla, Polish Journal of Chemistry, 59, 1265 (1985).

5 Odottamattomasti on havaittu, että kiraalisia 1-aryyli-3-aminopropan-1-oleja, joilla suurempi kuin 70 %:n enantiomeerinen ylimäärä, voidaan saada pelkistämällä vastaava Mannich-ketoni LAH:n ja lcb:n muodostamalla kompleksilla.

10 Tämän keksinnön eräs tavoite on tarjota kaupallisesti käyttökelpoinen menetelmä akiraalisten aromaattisten β -aminoketonien asymmetriseksi pelkistämiseksi kiraalisiksi, aromaattisiksi β -aminoalkoholeiksi halutun enantiomeerin korkeana enantiomeerisenä ylimääränä.

15 Edellä esitetyn tavoitteen ja muiden tavoitteiden täyttämisessä tämä keksintö tarjoaa menetelmän kiraalisten β -aminoalkoholien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa

25 Ar on fenyyli tai tienyyli ja R^1 ja R^2 on toisistaan riippumatta valittu C_1 - C_3 -alkyylistä ja fen(C_1 - C_3)-alkyylistä, mikä reaktio käsittää akiraalisen Mannich-ketonin, jolla on kaava



jossa

35 Ar, R^1 ja R^2 ovat kuten edellä on määriteltä, saatamisen reagoimaan litiumaluminiumhydridin ja (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolinväli-

sen kompleksin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa ja ottamalla siitä talteen mainittu kiraalinen β -aminoalkoholi.

5 Tämä keksintö tarjoaa myös menetelmän (S)-(+)-N-metyyli-3-(1-naftalenylylioksi)-3-(2-tienyyli)propaaniaminimaleaatin valmistamiseksi, mikä menetelmä käsittää:

10 a) 2-asetyyliitiofeenin saattamisen reagoimaan dime-tyyliamiinihydrokloridin ja formaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanonia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

b) (a):ssa saadun yhdisteen pelkistämisen LAH/lcb:n suspensiokompleksilla, jolloin saadaan (S)-(-)-N,N-dime-tyyli-3-(2-tienyyli)-3-hydroksi-propaaniamiinia, joka ote-
taan talteen happoadditiosuolana; ja

15 c) (b):ssä saadun yhdisteen saattamisen reagoimaan 1-halogeenaftaleenin kanssa, jolloin saadaan (S)-(+)-N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenylylioksi)-3-(2-tienyyli)propaa-niamiinia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

20 d) (c):ssä saadun yhdisteen saattamisen reagoimaan ROCOCl:n kanssa, jossa R on fenyyli, bentsyyli, etyyli, vinyyli, 1-kloorietyyli tai 2,2,2-trikloorietyyli, vapaut-tavan reagenssin läsnäollessa, jolloin saadaan (S)-(-)-N-metyyli-3-(1-naftalenylylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaani-amiinia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

25 e) (d):ssä saadun yhdisteen saattamisen reagoimaan maleiinihapon kanssa etyyliasetaatissa, jolloin saadaan (S)-(+)-N-metyyli-3-(1-naftalenylylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiinia, joka otetaan talteen maleaattisuolana.

30 Termi "C₁-C₃-alkyyli" tässä käytettynä tarkoittaa suoraa tai haarautunutta alkyyliketjua, jossa on 1 - 3 hiiliatomia. Tällaisia alkyyliiryhmiä ovat metyyli, etyyli, n-propyyli ja isopropyyli. Termi "halogeeni" tarkoittaa klooria, fluoria, bromia tai jodia. Termi "vapauttava rea-genssi" tarkoittaa sinkkiä, muurahaishappoa, etikkahappoa,
35 NaH₂PO₄:a, NaOH:a, KOH:a, LiOH:a tai niiden seoksia.

Vaikka tässä esitettyjen muuttujien koko skaalan uskotaan olevan toimiva, tässä keksinnössä on edullisia näkökohtia. Edellä esitetyissä kaavoissa I ja II Ar on edullisesti tienyyli ja R_1 ja R_2 ovat edullisesti C_1 - C_3 -alkyyli, ja erityisesti metyyli.

Kiraalinen ligandi tai kompleksoiva aine lcb valmistetaan propiofenonista, formaldehydistä ja dimetyyliamiinista käyttäen Mannich-reaktion standardiolosuhteita, jolloin saadaan vastaava Mannich-emäs. Mannich-emäs saate-
 10 taan sitten reagoimaan bentsyylimagnesiumkloridi-Grignard'in reagenssin kanssa eetteriliuotuksessa, jolloin saadaan 4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolin raseeminen seos. Tämä d,l-seos erotetaan sitten (-)-kamforosulfonihapolla etanolissa, jolloin saadaan dcb:tä.
 15 Haluttu lcb-isomeeri otetaan tehokkaasti talteen mainitun dcb-erotuksen emäliuoksista erottamalla samalla hapolla eli (-)-kamforosulfonihapolla asetonissa. Lisäyksityiskoh-
 tia koskien valmistamista ja eristämistä on löydettävissä julkaisussa J. Amer. Chem. Soc., 77, 3400 (1955), Pohland,
 20 Sullivan, joka on liitetty tähän viitteenä.

Samalla tavalla kuin edellä kuvattua Mannich-reaktiota lcb:n saamiseksi valmistetaan Mannich-ketoneja, joita käytetään lähtöaineina tämän keksinnön mukaisessa enantioselektiivisessä synteesissä, saattamalla asetofenoni
 25 tai 2-asetyyliitiofeeni reagoimaan formaldehydin ja dimetyyliamiinin kanssa Mannich-reaktion standardiolosuhteissa.

LAH:lcb-kompleksi valmistetaan tavallisesti lisäämällä kuivaa lcb:tä LAH(THF)₂:iin suhteessa noin 1,8:1 -
 30 2,7:1, edullisesti noin 2,0 - 2,5:1, aromaattisessa liuotuksessa, edullisesti tolueenissa, noin 0 °C - noin -40 °C:ssa, edullisesti noin -25 °C - noin -30 °C:ssa. Lisäämisen tulisi tapahtua kokonaan vähemmässä kuin kymmenessä minuutissa ja se tulisi suorittaa inertissä ilmake-
 35 hässä.

Mahdollisesti voidaan lisätä pieni määrä jauhettuja molekyyliseuloja $\text{LAH}(\text{THF})_2$:iin aromaattisessa liuottimessa ennen kuin lisätään kuiva lcb. Uskotaan, että seulat edesauttavat pelkistyskompleksin "liukenemattoman" muodon saamisessa, mutta niitä ei tarvita välttämättä. Edullisesti molekyyliseulat yksinkertaisesti jauhetaan jauheeksi huumareella ja survimella. Noin yksi spaattelillinen jauhettuja seuloja lisätään, silloin kun niitä käytetään. Lisäyksityiskohtia koskien liukenemattomia ja liukenevia pelkistyskompleksin muotoja on esitetty julkaisussa J. Org. Chem., 38, 1870 - 1877 (1973).

Kompleksin ei tulisi antaa seistä enempää kuin kymmenen minuuttia, koska stereokemian vastakkaiseksi kääntyminen on tuloksena, kun sitä käytetään pelkistysreaktiossa. Lisäksi tuloksena on matalammat optiset saannot yleisesti ja erityisesti matalammat ey:t. Niin kutsutut pelkistyskompleksin "liukoinen" kompleksi tai homogeeninen liuos eivät myöskään ole toivottavia käytettäväksi tässä keksinnössä, koska saadut optiset saannot ovat parhaimmillaankin kohtalaisia ja optisten isomeerien suhde ei ole niin edullinen.

Heti sen jälkeen kun lisäys on suoritettu loppuun liukenematon kompleksi jäädytetään lämpötilaan, joka on välillä noin $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ - noin $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja Mannich-ketonin kuiva liuos aromaattisessa liuottimessa, edullisesti tolueenissa, lisätään vähemmässä kuin 10 minuutissa. Lämpötila pidetään välillä noin $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ - noin $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ reaktion kestäessä, mikä reaktio suoritetaan inertissä ilmakehässä noin 13 - 20 tuntia. Reaktioseos sammutetaan sitten lisäämällä natriumsulfaattia, suodatetaan ja pestään kuumalla THF:lla ja konsentroidaan sitten vakuumissa. Haluttu β -aminoalkoholi eristetään sitten lisäämällä heksaania ja uuttamalla 1:1 $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alkanolivesi-seokseen, edullisesti vesipitoiseen metanoliin, konsentroidaan ja suodatetaan.

Tavallisesti LAH-kompleksien käyttöön liitetyt vaikeudet vältetään tämän keksinnön mukaisessa menetelmässä. Merkittävimmät näistä ovat huomattavan tehokkaat kiraalisten β -aminoalkoholien ey:ien nousut (upgrades), suoritetaan hyvin yksinkertaisella tavalla. Esimerkiksi eristettyä kiraalista β -aminoalkoholia sekoitetaan vesipitoisessa C_1 - C_3 -alkanoliseoksessa (1:1 til./til.) 30 - 60 minuuttia huoneenlämpötilassa, jonka jälkeen se suodatetaan ja kuivataan. Edelleen yksinkertainen uuttaminen erottaa tehokkaasti kiraalisen lcb-ligandin halutusta kiraalisesta β -aminoalkoholista. Puhdistettu lcb-ligandi otetaan talteen uuttamisliuos yksinkertaisesti jäähdyttämällä välille noin $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ - noin $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ja suodattamalla liuos. Suodoksen konsentroitii, uudelleen jäähdyttäminen ja suodatus antavat toisen saaliin, jolloin kiraalisen lcb-ligandin kokonaissaanto on suurempi kuin 80 %. On myöskin huomattavaa, että käyttämällä aromaatteja, ja erityisesti tolueenia, reaktioliuottimena mieluummin kuin dietyylieetteriä, kuten tavallisesti on esitetty viitejulkaisuissa, saadaan suurempi turvallisuusmarginaali, koska $\text{LAH}(\text{THF})_2$ tolueenissa ei syty helposti palamaan. Tämän keksinnön mukainen menetelmä sallii suuren mittakaavan pelkistämiset (enemmän kuin 1 kg:n valmistamisen) joko käyttämällä panosreaktiota tai jatkuvatoimisesti. Suuren mittakaavan toiminnassa, eli 22 l:aa kapasiteetiltaan oleva panoslaitteisto, ey:t puutoavat noin 75 %-iin. Korkeampia ey:iä (suurempia kuin 80 %) saadaan kuitenkin, kun LAH:lcb -kompleksin muodostamisreaktio suoritetaan matalapaineisessa sekoitetussa reaktorissa.

Kuten edellä on osoitettu tämän keksinnön mukaista menetelmää käytetään (S)-(+)-N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)propaniainimaleaatin valmistuksessa. Tässä menetelmässä käytetyt välituotteet otetaan talteen happoadditiosuoloina. Sopivia happoadditiosuoloja ovat vetykloridi, vetybromidi, tartraatti, mesylaatti,

oksalaatti yms. Edullisesti sekä 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanoni että (S)-(-)-N,N-dimetyyli-3-(2-tienyyli)-3-hydroksi-propaaniamiini otetaan talteen hydroklooridisuolana ja (S)-(+)-N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)propaaniamiini ja (S)-(-)-N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiini otetaan talteen oksalaattisuolana.

(S)-hydroksivälituote, joka on valmistettu edellä esitetyllä enantioselektiivisellä pelkistyksellä, käsitellään alkalimetallihydridillä, edullisesti natriumhydridillä tai kaliumhydridillä, vastaavan alkalimetallisuolan muodostamiseksi, joka saatetaan sitten reagoimaan naftaleeniyhdisteen kanssa, joka sisältää hyvän lähtevän ryhmän, vastaavan 3-naftyylioksi-3-(2-tienyyli)propaaniamiinin saamiseksi. Hyviä lähteviä ryhmiä ovat halogeeninaftaleenit, edullisesti fluorinaftaleeni.

Tämä reaktio suoritetaan yhdistämällä suurinpiirtein ekvimolaariset määrät (S)-hydroksiyhdisteen kanssa, jolloin saadaan vastaava alkalimetallisuola. Yhdiste saatetaan sitten reagoimaan ekvimolaarisen määrän - lievän ylimäärän kanssa halogeeninaftaleeniyhdistettä. Reaktio suoritetaan sopivassa aprottisessa liuottimessa, sellaisessa kuten dimetyylisulfoksidi, N,N-dimetyyliasetamidi ja näille läheiset liuottimet. Reaktio on pääasiallisesti täydellinen noin 10 minuutin - noin 24 tunnin kuluttua, kun se suoritetaan lämpötilassa, joka on välillä noin 25 °C - noin 150 °C. Edullisemmin reaktioseos on täydellinen noin 30 minuutin - noin 6 tunnin kuluessa, kun reaktio suoritetaan lämpötilassa, joka on välillä noin 75 °C - noin 125 °C. Naftyylioksisivälituote voidaan erottaa standardiolosuhteissa. Tavallisesti seos laimennetaan vedellä ja uutetaan veteen sekoittumattomalla orgaanisella liuottimella, sellaisella kuten dietyylieetteri, etyyliasetatti, kloroformi yms. Orgaaniset uutteet yhdistetään tavallisesti ja kuivataan. Orgaanisen liuottimen haihduttamisen

jälkeen eristettyä jäännöstä voidaan edelleen puhdistaa haluttaessa standardimenetelmillä kuten kiteyttämällä tavallisista liuottimista tai kromatografisesti kiinteillä kantajilla kuten silikageeli tai aluminium.

5 Demetylaatiovaihetta varten yhdiste ROCOC1, jossa R on fenyyli, bentsyyli, etyyli, vinyyli, 1-kloorietyyli tai 2,2,2-trikloorietyyli, saatetaan reagoimaan N,N-dimetyyli-propaaniamiinin kanssa vapauttavan reagenssin läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava välituote, joka hydrolysoi-
10 daan emäksessä halutun N-metyyli-propaaniamiinin saamiseksi. Tässä reaktiossa käyttökelpoisia vapauttavia reagensseja ovat sinkki, muurahaishappo, etikkahappo, NaH_2PO_4 , NaOH, KOH, LiOH tai niiden seokset. Edullisesti R on 2,2,2-trikloorietyyli ja vapauttava reagenssi on sinkin ja
15 muurahaishapon seos.

Maleaattisuola valmistetaan liuottamalla oksalaattisuola puhdistettuun veteen ja uuttamalla etyyliasetaatilla vapaan emäksen regeneroimiseksi. Vapaa emäs-etyyli-
20 asetaattiliuos käsitellään sitten maleiinihapolla ja maleaattisuola otetaan talteen.

Välituotteiden happoadditiosuolat muodostetaan tavallisesti saattamalla propaaniamiini reagoimaan hapon ekvimolaarisen määrän tai ylimäärän kanssa. Lähtöaineet yhdistetään tavallisesti yhteisessä liuottimessa, sellaisessa kuten dietyylieetteri tai bentseeni, ja suola saostuu tavallisesti liuoksesta noin yhden tunnin - 10 päivän
25 kuluessa, ja se voidaan erottaa suodattamalla.

Kuten edellä on esitetty, tämän keksinnön mukaisella menetelmällä valmistetut yhdisteet ovat käyttökelpoisia välituotteita valmistettaessa farmakologisesti aktiivisia
30 yhdisteitä. Mainitut yhdisteet ovat selektiivisiä serotoniinin ja/tai norepiinifriinin oton inhibiittoreita, jotka ovat käyttökelpoisia hoidettaessa masennusta, ahdistusta, ruokahaluttomuutta, liikalihavuutta, kipua, muistinmenetystä, tupakointia yms. Lisäyksityiskohtia koskien yhdis-
35 tystä, tupakointia yms. Lisäyksityiskohtia koskien yhdis-

teiden käyttökelpoisuutta ja näiden yhdisteiden valmistusmenetelmiä on esitetty yksityiskohtaisesti US-patenttijulkaisuissa nrot 4 313 896 ja 4 314 081 ja EP-A-julkaisussa 273 658, jotka kaikki kolme on kokonaisuudessaan liitetty tähän viitteinä.

Seuraavat esimerkit kuvaavat edelleen tämän keksinnön mukaista menetelmää. Näiden esimerkkien ei ole tarkoitettu rajoittavan keksinnön piiriä millään tavalla eikä niitä pitäisi siten tulkita. Kiraaliset kokeet suoritettiin vapaille amiineille 300 MHz:n ^1H NMR-analyysillä R-(-)-2,2,2-trifluori-1-(9-antryyli)etanolin (TAE) läsnäollessa siirtymäreagenssina CDCl_3 :ssa. Suorat kiraaliset HPLC-kokeet suoritettiin Chiralcel[®]-OD-kolonnissa käyttäen 0,2 % dietyyliamiinia 10 %:ssa isopropanoli-heksaanissa 230 tai 254 nm:ssä virtausnopeudella 1,00 ml/min.

Esimerkki 1

N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)propaaniamiinioksalaatti

A. 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanonihydrokloridi

2-asetyyliitiofeenin (2,274 kg, 18,0 mol) dimetyyliamiinihydrokloridin (1,91 kg, 23,4 mol), paraformaldehydin (0,8108 kg, 9,0 mol) ja 37,5 ml:n konsentroitua vetykloridihappoa seosta etanolissa (5,6 l) palautusjäähdytetään 20 tuntia. Seos jäähdytetään 35 °C:een hitaasti ja sitten kylmennetään 0 - 5 °C:een. Kiinteä aine kerätään vakuuminuodattamalla, pestään kahdesti 1 l:lla etanolia ja vakuumikuivataan huoneenlämpötilassa 49 tuntia, jolloin saadaan 3,391 kg (85,7 %) 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanonihydrokloridia. Sp. 174 - 176 °C.

Analyysi

Teoriassa: C 49,20; H 6,42; N 6,37;

Saatu: C 49,43; H 6,35; N 6,12.

Massaspektr.: M⁺ (183, 182, 168, 111)

**B.1- β -hydroksi-1-(2-tienyyli)-3-dimetyyliaminopro-
paani**

3,2 l:aan tolueenia lisätään 953,6 g (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolia ja se
5 kuivataan atseotrooppisesti 112 °C:een, sen jälkeen jäähd-
dytetään 30 °C:een ja käytetään heti kuten alla on kuvat-
tu.

5 l:n pulloon laitetaan 1,6 l tolueenia ja 344,8 g
edellä vaiheessa A valmistettua hydrokloridisuolaa. Liuok-
10 seen lisätään tipoittain 1,6 l 1 N NaOH:a 5 - 6 minuutin
aikana huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitetaan 30 minuut-
tia sen jälkeen kun lisääminen on täydellinen, ja sen an-
netaan asettua 10 minuuttia. Tuloksena saadut kerrokset
erotetaan ja orgaaninen kerros (hydrokloridisuolan vapaa
15 emäs) pestään 100 ml:lla puhdistettua vettä. Orgaaninen
kerros erotetaan ja kuivataan atseotrooppisesti 112 °C:een
tolueenissa, sen jälkeen nopeasti jäädytetään -70 °C:een
välitöntä käyttöä varten, kuten alla on kuvattu.

Kuiva 22 l:n 5-kaulainen pullo, joka on varustettu
20 mekaanisella sekoittimella, matalan lämpötilan lämpömitta-
rilla, kondensaattorilla, typpihuuhtelijalla, jäähdytys-
hauteella ja kahdella 2 l:n lisäyssuppilolla, huuhdellaan
typellä. Pullo panostetaan 3,2 l:lla tolueenia. Pulloon
lisätään 1,6 l 1 N LiAlH₄(THF)₂:a tolueenissa. Seos jäähdy-
25 tetään -25 °C:een ja kuivaa (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-
1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolia, joka on valmistettu
edellä, lisätään 15 minuutin aikana. Reaktioseos jäähdyte-
tään noin -63 °C:een ja kylmän vapaan emäksen liuoksen,
joka on valmistettu edellä, annetaan virrata siihen 8 - 9
30 minuutin aikana. Reaktioseosta sekoitetaan -75 °C:ssa 20
tuntia.

Reaktioseos lämmitetään sen jälkeen 0 °C:een ja
61 ml puhdistettua H₂O:ta tiputetaan siihen 20 minuutin
aikana, jonka jälkeen sitä sekoitetaan 10 minuuttia. 10
35 minuutin aikana tiputetaan 61 ml 15 % NaOH:a, joka on val-

mistettu kiinteästä NaOH:sta ja puhdistetusta vedestä, ja seosta sekoitetaan 10 minuuttia. Puhdistettua H₂O:ta, 183 ml, tiputetaan ja seos suodatetaan sitten piimaan läpi (HYFLO®). Orgaaninen aine pestään kahdesti 500 ml:lla THF:a ja suodos haihdutetaan huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan 1,32 kg valkoista kiinteää ainetta. Kiinteään aineeseen lisätään 1,4 l heksaaneja, ja sen annetaan seisoa 20 tuntia. Liuos uutetaan kahdeksan kertaa 50 %:lla CH₃OH:lla, joka on valmistettu puhdistetusta vedestä ja CH₃OH:sta. Yhdistettyihin uutteisihin lisätään 500 ml heksaaneja ja seosta sekoitetaan, jonka jälkeen se erotetaan. Vesipitoinen CH₃OH-jäännös haihdutetaan huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan 254 g raakaa tuotetta.

NMR osoitti 85,8 % (-)-isomeeria ja 14,2 % (+)-isomeeria arvioituna N-metyylisingletistä.

Raaka tuote (254 g) liuotetaan 500 ml:aan CH₃OH:a 35 °C:ssa ja 1 l puhdistettua vettä lisätään hitaasti. Liuos ympätään (S)-(-)-1-β-hydroksi-1-(2-tienyyli)-3-dimetyyliaminopropaanilla ja sen annetaan seistä rauhassa samalla hitaasti jäähdyttäen 20 - 25 °C:een. Seos laitetaan pakastimeen -15 °C:een 4 ½ tunniksi, poistetaan ja vakuumisuodatetaan. Suodos pestään kahdesti 100 ml:lla 50 % CH₃OH:a ja vakuumikuivataan 20 - 25 °C:ssa, jolloin saadaan 171,6 g alaotsikon mukaista yhdistettä. Sp. = 78 - 80 °C.

NMR osoitti ainoastaan (-)-isomeerin todettuna N-metyylisingletistä.

Optinen kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = (C=1, \text{MeOH}) = -7,6^\circ$

HPLC osoitti (-)-isomeerin puhtauden olevan 98,7 %.

C. N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenylioksi)-3-(2-tienyyli)propaaniamino-oksalaatti

5 l:n pyöreäpohjaiseen pulloon, joka on varustettu lämpömittarilla, jäähdytyshauteella, termovahdilla ja mekaanisella sekoittimella, typpi-ilmakehässä lisätään 1,4 litraa dimetyylisulfoksidia (DMSO). DMSO:iin lisätään 1-β-hydroksi-1-(2-tienyyli)-3-dimetyyliaminopropaania (400 g,

2,16 mol). (Useita eria pääasiallisesti edellä vaiheissa A ja B kuvatulla tavalla valmistettua dimetyyliaminopropaa-
 5 nia yhdistetään 400 g:n määrän saamiseksi). Seosta sekoitetaan noin 5 minuuttia. 90 minuutin aikana lisätään neljä annosta (20,5 g kukin) 60 % NaH:ä samalla pitäen lämpötila välillä 20 - 30 °C. 1-fluorinaftaleenia (284,4 ml, 2,59 mol) lisätään ja reaktioseosta sekoitetaan 4,5 tun-
 10 tia. Reaktioseos kuumennettiin hitaasti 43 - 44 °C:een ja kuumennettiin 64 tuntia. Lämpötilanvaihtelut estetään termovahdilla.

Reaktioseos jäähdytetään 25 - 27 °C:een ja 6,0 g NaH:ä lisää lisätään, jotta saavutettaisiin uudelleen 0,95 ekv. taso NaH:lle. Reaktioseosta sekoitetaan 5 tun-
 15 tia, jonka jälkeen se kuumennetaan 43 - 44 °C:een 24 tunniksi.

Reaktioseos jäähdytetään 25 °C:een ja kaadetaan 5,5 litraan puhdistettua vettä. Samalla kun lämpötilaa kont-
 20 rolloidaan 25 - 30 °C:ssa lisäämisnopeudella, 360 ml kon-
 sentroitua HCl:a lisätään. Heksaaneja (2 litraa) lisätään ja reaktioseosta sekoitetaan 10 minuuttia, jonka jälkeen sen annetaan seisoa 10 minuuttia. Tuloksena olevat kerrok-
 25 set erotetaan ja 308 ml 50 % NaOH:a tiputetaan vesipitoi-
 seen kerrokseen. Vesipitoinen kerros uutetaan sitten neljä kertaa 2 litralla CH_2Cl_2 :ä. Yhdistetyt uutteet pestään
 500 ml:lla vettä ja sen jälkeen erotetaan. Orgaanista ker-
 rosta sekoitetaan Na_2SO_4 :n kanssa, jonka jälkeen se suoda-
 tetaan ja haihdutetaan 40 °C:ssa, jolloin saadaan 681 g
 öljyä.

Öljy liuotetaan 2,4 litraan metanolia, ja oksaali-
 30 happoa (194,4 g, 1 ekv.) lisätään ja sen jälkeen 6,4 lit-
 raan etyyliasetaattia. Reaktioseos lämmitetään palautus-
 jäähdytyslämpötilaan ja metanoli tislataan pois hitaasti
 samalla lisäämällä takaisin yhden ekvivalentin määrä (ti-
 35 lavuudelta) etyyliasetaattia. Orgaanisen aineen saostumi-
 sen jälkeen reaktioseos poistetaan lämmityksestä ja 5,2

litraa etyyliasetaattia lisätään samalla kun seoksen annetaan jäähtyä hitaasti sekoittamatta.

Kiinteät aineet jäähdytetään pakastimessa -15 °C:seen 2 tuntia, suodatetaan ja sitten vakuumikuivataan 27 - 30 °C:ssa, jolloin saadaan 726 g alaotsikon mu-
 5 kaista yhdistettä. Sp. = 151 - 152 °C.

Optinen kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = (C=1, \text{MeOH}) = +105,34^\circ$

Analyysi	C	H	N
Laskettu:	62,67	6,01	3,40
10 Saatu:	62,42	5,85	3,24

D.N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiinioksaatti

Liuosta, jossa on 726 g N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiinioksaattia, 5,5
 15 litraa puhdistettua vettä ja 2,48 litraa 2 N natriumhydroksidia typpi-ilmakehässä, uutetaan kolme kertaa 4 litran annoksilla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistetään ja kuivataan Na₂SO₄:llä, sen jälkeen suodatetaan ja pestään 2 litralla tolueenia.

20 Liuokseen lisätään 42,8 g Proton Sponge[®] ja 1,44 litraa tolueenia tislataan pois. Reaktioseos jäähdytetään 25 °C:een ja 408 ml 2,2,2-trikloorietyylikloroformaattia lisätään. Reaktioseosta kuumennetaan hitaasti (1 tunti) 80 °C:een ja sekoitetaan 75 - 80 °C:ssa 1 tunti. 2,2,2-
 25 trikloorietyylikloroformaattia lisätään 88 ml lisää ja sekoittamista jatketaan samalla kun jäähdytetään hitaasti yön yli.

Reaktioseos pestään 3,4 litralla 1 N HCl:a ja sen jälkeen uutetaan uudelleen 3,4 litralla tolueenia. Tolueenikerrokset yhdistetään, kuivataan Na₂SO₄:lla, suodate-
 30 taan, pestään 2 litralla tolueenia ja haihdutetaan 40 °C:ssa öljyksi (1,32 kg). Öljy liuotetaan 6 litraan dimetyyliformamidia (DMF) ja jäähdytetään 0 °C:een jää/asetonihauteessa.

Aktiivista sinkkipölyä valmistetaan pesemällä 600 g sinkkipölyä kahdesti 1,5 litran annoksilla 10 % HCl:a, joka on valmistettu sekoittamalla 2,34 litraa puhdistettua vettä 678 ml:n kanssa 12 N HCl:a. Sinkki pestään sitten
 5 kolme kertaa 1,5 litran annoksilla metanolia ja sen jälkeen 1,5 litralla etanolia, vakuumsuodatetaan typpi-ilmakehässä, pestään kahdesti 250 ml:n annoksilla etanolia ja sen jälkeen vakuumikuivataan typpi-ilmakehässä.

Jäähdytettyyn DMF-liuokseen lisätään 152 ml muura-
 10 haishappoa ja sen jälkeen 325,5 g aktiivista sinkkiä. Reaktioseosta sekoitetaan 4,5 tuntia 0 - 5 °C:ssa. Sinkki suodatetaan pois ja pestään kahdesti 250 ml:n annoksilla DMF:a. DMF-liuokset yhdistetään ja laimennetaan 8 litralla puhdistettua vettä, jonka jälkeen pH säädetään 11:ta
 15 NH₄OH:lla. Liuosta uutetaan sitten kuusi kertaa 2 litran annoksilla etyyliasetaattia. Uutteet yhdistetään ja kuivataan Na₂SO₄:n päällä ja säilytetään yön yli -5 °C:ssa.

Uutteet suodatetaan, pestään kahdesti 1 litran annoksilla etyyliasetaattia ja haihdutetaan öljyksi. Öljy
 20 liuotetaan sitten 12 litraan etyyliasetaattia ja 179,2 g oksaalihappoa lisätään sekoittaen. Seos pannaan jää/asetonihauteeseen 2 tunniksi välillä sekoittaen. Seos vakuumsuodatetaan sitten, pestään kahdesti 500 ml:n annoksilla etyyliasetaattia ja vakuumsuodatetaan yön yli. Kiinteät
 25 aineet vakuumikuivataan 20 - 25 °C:ssa 72 tuntia, jolloin saadaan 628 g alaotsikon mukaista yhdistettä. Sp. = 149 - 150 °C.

Kiraalinen HPLC osoitti S-(-)-isomeerille 97,5 % ja antipodi-isomeerille 2,5 %. Ey = 95 %.
 30 Optinen kiertokyky: $[\alpha]_D^{25} = (C=1, \text{MeOH}) = +84^\circ$

Esimerkki 2

N-metyyli-N-bentsyyli-3-(β-hydroksi)-3-(2-tienyyli)propaaniamiini

Pääasiallisesti seuraamalla edellä esimerkissä 1
 35 vaiheissa A ja B kuvattuja menetelmiä, paitsi käyttämällä

N-metyyli-bentsyyliamiinia vaiheessa A ja 1,1 ekvivalenttia LAH:a ja 2,3 ekvivalenttia lcb:tä vaiheessa B, saadaan otsikon mukaista yhdistettä. NMR osoitti ey:n olevan 84 % todettuna N-metyylisingletistä.

5 **Esimerkki 3**

**N,N-dimetyyli-3-(β -hydroksi)-3-fenyylipropaani-
ni**

Pääasiallisesti seuraamalla edellä esimerkissä 1 vaiheissa A ja B kuvattuja menetelmiä, paitsi käyttämällä asetofenonia vaiheessa A ja 1,1 ekvivalenttia LAH:a ja 2,5 ekvivalenttia lcb:tä vaiheessa B, saadaan otsikon mukaista yhdistettä. NMR osoitti ey:n olevan 86 % todettuna N-metyylisingletistä.

Esimerkki 4

15 **1- β -hydroksi-1-(2-tienyyli)-3-dimetyyliaminopropaa-
nin valmistaminen**

3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanonihydrokloridia valmistetaan pääasiallisesti kuten esimerkissä 1 vaiheessa A on kuvattu.

20 5,0 g:aan (0,0227 mol) hydrokloridisuolaa typpi-ilmakehässä lisätään 58 ml tolueenia, ja 4,9 ml 5 N NaOH:a tiputetaan 20 - 25 °C:ssa. Reaktioseosta sekoitetaan 30 minuuttia, jonka jälkeen sen annetaan seisoa 45 minuuttia. Saadut kerrokset erotetaan ja tolueenikerros kuivataan
25 40 g:n päällä 4A-seuloja. Seosta sekoitetaan 2 tuntia, jonka jälkeen sen annetaan seisoa 18 tuntia seulojen päällä, jolloin saadaan vapaa emäs 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanoni. Vapaa emäs jäähdytetään -70 °C:een typpi-ilmakehässä käytettäväksi kuten alla on esitetty.

30 Kuivaa (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyl-3-metyyli-2-butanolia (15,63 g, 0,0552 mol) liuotetaan 160 ml:aan tolueenia ja varastoidaan typpisuihkussa -70°C:ssa.

35 25,1 ml:aan 1 M $\text{LiAlH}_4(\text{THF})_2$ lisätään 46,0 ml tolueenia ja 1 spaattelillinen jauhettuja 4A-seuloja ja seos

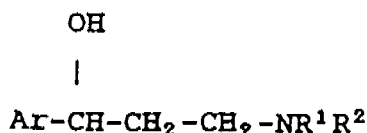
jäähdytetään -32 °C:een. (2R,3S)-(-)-4-metyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolin jäähdytettyä liuosta lisätään tipoittein 7 minuutin aikana. Paksun lietteen annetaan sekoittua -32 - -37 °C:ssa 4 minuuttia, jonka jälkeen
5 se jäähdytetään -62 °C:een. Kylmä vapaan emäksen liuos lisätään 7 minuutin aikana. Saadun seoksen annetaan sekoittua yön yli typpi-ilmakehässä -76 °C:ssa.

Seoksen annetaan lämmitä 0 °C:een ja sen jälkeen se tukahdutetaan peräkkäin 0,95 ml:lla puhdistettua vettä,
10 0,95 ml:lla 15 % NaOH:a ja 2,85 ml:lla puhdistettua vettä. Näin saadun liuoksen annetaan sekoittua yksi tunti, jonka jälkeen se suodatetaan piimaan läpi (HYFLO®). Uutteet pestään kahdesti 25 ml:n annoksilla THF:a. Suodos konsentroidaan vakuumissa öljyksi. Öljy lisätään 25 ml:aan heksaaneja ja liuosta uutetaan kahdeksan kertaa 25 ml:n annoksilla
15 50 %:sta vesipitoista metanolia. Yhdistetyt utteet pestään uudelleen 25 ml:lla heksaaneja, jonka jälkeen ne konsentroidaan vakuumissa. Kiinteiden aineiden annetaan vetäytyä vakuumissa viikonlopun yli, jolloin saadaan 3,59 g
20 valkoista, kiteistä kiinteää ainetta. NMR osoitti ey:n olevan 87,8 % todettuna N-metyylisingletistä.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä kiraalisten β -aminoalkoholien valmistamiseksi, joilla on kaava

5

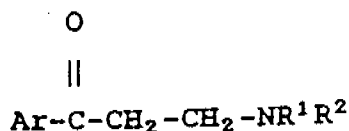


jossa

10 Ar on tienyyli ja R^1 ja R^2 on toisistaan riippumatta valittu C_1 - C_3 -alkyylistä ja fen(C_1 - C_3)-alkyylistä, t u n n e t t u siitä, että

(a) akiraalinen Mannich-ketoni, jolla on kaava

15



jossa

20 Ar, R^1 ja R^2 ovat kuten edellä on määriteltä, saatetaan reagoimaan kompleksin kanssa, joka on saatu saattamalla litiumaluminiumhydridi reagoimaan (2R,3S)-(-)-4-dimetyyliamino-1,2-difenyyli-3-metyyli-2-butanolin kanssa tolueenissa; ja

25 b) mainittu kiraalinen β -aminoalkoholi otetaan talteen (-)-isomeerin enantiomeeriyhdistöä yli 70 %.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu kompleksi sisältää jauhettuja molekyyliseuloja.

30 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat C_1 - C_3 -alkyyli.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat metyyli.

35 5. Menetelmä S-(+)-N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)propaniamiinimaleaatinvalmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) saatetaan 2-asetyyllitiofeeni reagoimaan dimetyyliamiinihydrokloridin ja formaldehydin kanssa, jolloin saadaan 3-dimetyyliamino-1-(2-tienyyli)-1-propanonia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

5 b) pelkistetään (a):ssa saatu yhdiste LAH:lcb:n suspensiokompleksilla, jolloin saadaan (S)-(+)-N,N-dimetyyli-3-(2-tienyyli)-3-hydroksi-propaaniamiinia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

10 c) saatetaan (b):ssä saatu yhdiste reagoimaan 1-halogeeninaftaleenin kanssa, jolloin saadaan (S)-(+)-N,N-dimetyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)propaaniamiinia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

15 d) saatetaan (c):ssä saatu yhdiste reagoimaan ROCOCl:n kanssa, jossa R on fenyyli, bentsyyli, etyyli, vinyyli, 1-kloorietyyli tai 2,2,2-trikloorietyyli, vapauttavan reagenssin läsnäollessa, jolloin saadaan (S)-(-)-N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiinia, joka otetaan talteen happoadditiosuolana; ja

20 e) saatetaan (d):ssä saatu yhdiste reagoimaan maleiinihapon kanssa etyyliasetaatissa, jolloin saadaan (S)-(+)-N-metyyli-3-(1-naftalenyylioksi)-3-(2-tienyyli)-propaaniamiinia, joka otetaan talteen maleaattisuolana enantiomeeriyhdisteen yli 70 %.

25 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R on 2,2,2-trikloorietyyli.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että mainittu vapauttava reagenssi on sinkin ja muurahaishapon seos.