



(12) PATENT

(19) NO

(11) 329267

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 213/00 (2006.01)

C07D 333/58 (2006.01)

C07C 215/08 (2006.01)

C07C 225/16 (2006.01)

C07D 307/46 (2006.01)

C07D 307/52 (2006.01)

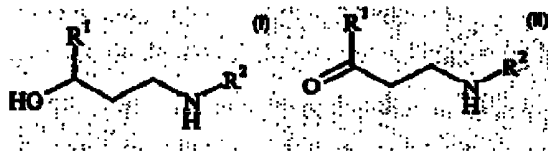
C07D 333/22 (2006.01)

Patentstyret

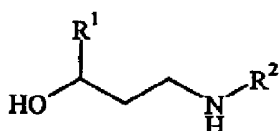
(21)	Søknadsnr	20050079	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.07.09 PCT/EP2003/007411
(22)	Inng.dag	2005.01.06	(85)	Videreføringsdag	2005.01.06
(24)	Løpedag	2003.07.09	(30)	Prioritet	2002.07.09, EP, 02015229
(41)	Alm.tilgj	2005.03.11			
(45)	Meddelt	2010.09.20			
(73)	Innehaver	Lonza AG (Lonza Ltd), Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Dominique Michel, Rue du Stade 22, CH-3960 SIERRE, Sveits			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av N-monosubstituerte beta-aminoalkoholer samt forbindelser
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for syntetisering av N-monosubstituerte β -aminoalkoholer med formel (I) og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor R^1 og R^2 uavhengig representerer alkyl, cykloalkyl, aryl eller aralkyl, som hver eventuelt er ytterligere substituert med alkyl, alkosy og/eller halogen, via direkte fremstilling av N-monosubstituerte β -aminoketoner med formel (II) og dens addisjonssalter av protosyrer, hvor R^1 og R^2 er som definert ovenfor.



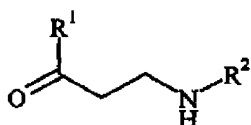
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av N-monosubstituerte β -aminoalkoholer med formel



I

og/eller et addisjonssalt av en protosyre via direkte syntese av N-monosubstituerte β -ketoaminer med formel

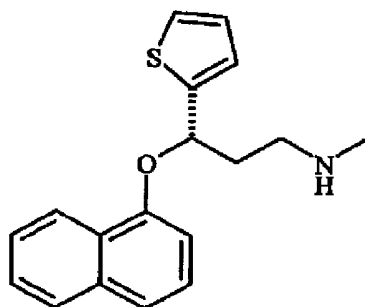
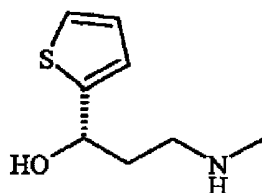
5



II

og/eller et addisjonssalt av en protosyre.

N-Monosubstituerte β -aminoalkoholer med formel I, så som (S)-(-)-3-N-metylamino-1-(2-tienyl)-1-propanol (LY293628) er anvendelige nøkkel-
 10 mellomprodukter og byggestener for fremstilling av farmasøytisk aktive (S)-(+)-metyl-
 [3-(1-naftyloksi)-3-(2-tienyl)propyl]-amin ((S)-duloksetin) (H. Liu et al., *Chirality* 12
 (2000) 26-29), en potensiell neuroaktiv forbindelse som sterkt inhiberer serotonin- og
 norefedrin-opptaket (J. Deeter et al., *Tetrahedron Lett.* 31 (1990) 7101-7104).



15

LY293628

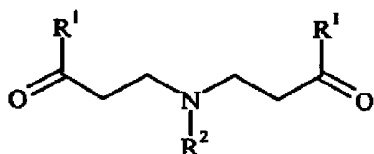
(S)-duloksetin

I det følgende innbefatter betegnelsene "amin" eller "aminer" deres tilsvarende addisjonssalter av protosyrer.

Direkte fremstilling av N-monosubstituerte β -ketoaminer med formel II
 tilveiebringer en alternativ og økonomisk fordelaktig kilde for industriell fremstilling av
 20 N-monosubstituerte β -aminoalkoholer med formel I.

Forbindelser med formel II ble første gang syntetisert i 1922 ved omsetting av ketoner med formaldehyd og primære eller sekundære alkylaminer i nærvær av

saltsyre (C. Mannich et al., *Chem. Ber.* 55 (1922) 356-365). I disse reaksjoner med primære alkylaminer er dannelsen av hydroklorider av tertiære β -ketoaminer med formel



III

5 dominerende i forhold til dannelsen av hydroklorider av sekundære β -ketoaminer med formel II. Disse funn ble understøttet av Blicke et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 64 (1942) 451-454) og Becker et al. (*Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna-Merseburg.* 11 (1969) 38-41).

I henhold til Mannich et al. resulterer vanddampdestillasjon av tertiære β -
10 ketoaminer med formel III i dannelse av sekundære β -ketoaminer med formel II i ganske tilfredsstillende utbytter, ledsaget av vinylforbindelser og andre biprodukter.

Til tross for tap av mer enn 50% av utgangsforbindelsene, og på grunn av mangel på alternative prosesser, anvendes denne metode fremdeles for fremstilling av sekundære β -ketoaminer.

15 En annen ulempe ved for tiden kjente fremstillingsmetoder for β -ketoaminer er behovet for isolering av de ønskede mellomproduktforbindelser med formel II fra uønskede biprodukter med formel III.

EP-A 457 559 og EP-A 650 965 beskriver fremstilling av N,N-dimetyl- β -amino-alkoholer via Mannich-omsettinger av metylketoner med paraformaldehyd og
20 dimetylamin, fulgt av reduksjon av karbonylgruppen. Etter omsetting av hydroksylgruppen som gir alkyl- eller aryleterderivater, fjernes ett metylradikal under oppnåelse av N-monosubstituerte forbindelser som fordrer følsomme og kostbare reaksjoner.

Bare Becker et al. beskriver noen få eksempler som gir ca. 60% N-monometyl-
25 β -ketoaminer ved anvendelse av N-metylammoniumoksalater som nitrogenkilde. Ikke desto mindre er prosessen beskrevet av Becker et al. ikke fordelaktig på grunn av at den er helt avhengig av anvendelse av amino-oksalater. I motsetning til de frie aminer eller tilsvarende hydroklorider, er oksalater av primære aminer ikke kommersielt tilgjengelige, og fremstillingen av dem fordrer ytterligere syntese- og rensetrinn.

30 Anvendelse av oksalater er også ufordelaktig på grunn av at det fordrer

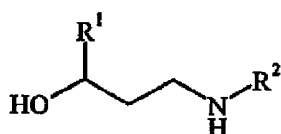
ytterligere reduksjonsekvivalenter i neste trinn, med redusering av keton- mellomproduktene til tittelforbindelsene.

Ingen av de kjente prosesser for fremstilling av N-monosubstituerte β - aminoalkoholer ifølge formel I og eterderivater derav innbefatter, tilsikter eller angår
 5 mellomprodukter som kan sammenliknes med N-monosubstituerte β -ketoaminer med formel II ifølge foreliggende oppfinnelse. Skjønt det stadig er blitt gjort mange forsøk på å finne nye fremstillingsmetoder, er veien ifølge foreliggende oppfinnelse for direkte syntese av N-monosubstituerte β -ketoaminer og påfølgende reduksjon til N-monosubstituerte β -aminoalkoholer ennå ikke beskrevet.

10 Problemet som skulle løses, var å tilveiebringe en alternativ og effektiv fremgangsmåte for syntetisering av N-monosubstituerte β -aminoalkoholer og derivater derav i høye utbytter. Videre burde den foreslåtte fremgangsmåte gi høye utbytter uavhengig av steriske aspekter ved de anvendte amino- eller karbonylforbindelser.

15 Problemene nevnt ovenfor kunne løses i henhold til krav 1.

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgelig en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel

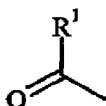


I

og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor R^1 og R^2 uavhengig representerer
 20 alkyl, cykloalkyl, aryl eller aralkyl, idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er ytterligere substituert med alkyl, alkoksy og/eller halogen, hvilken fremgangsmåte omfatter følgende trinn:

a) omsetting av en blanding omfattende

(i) et metylketon med formelen



IV

25 hvor R^1 er som definert ovenfor,

(ii) en forbindelse med formelen



V

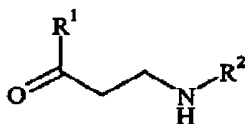
og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor R^2 er som definert ovenfor, og

(iii) formaldehyd eller en kilde til formaldehyd valgt fra gruppen bestående av formaldehyd i vandig løsning, 1,3,5-trioksan, paraformaldehyd og blandinger av disse, i nærvær av

et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, alifatiske alkoholer,

5 cykloalifatiske alkoholer og blandinger av disse, og eventuelt en protosyre,

under dannelse av et β -aminoketon med formel



II

og/eller et addisjonssalt av en protosyre, og

10

b) reduisering av karbonylgruppen i β -aminoketonet under dannelse av en forbindelse med formel I, og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor det første trinn utføres ved et trykk på over 1,5 bar.

15 Det startes med kommersielt tilgjengelige metylketoner og primære aminer og/eller et addisjonssalt av en protosyre, som ble omsatt med formaldehyd i nærvær av et løsningsmiddel og eventuelt av en protosyre ved et trykk på over 1,5 bar, ble det oppnådd N-monosubstituerte β -aminoketoner som kunne reduseres direkte til de ønskede N-monosubstituerte β -aminoalkoholer, i høye utbytter.

20 Som en ytterligere fordel ved foreliggende fremgangsmåte, kan det oppnås høye utbytter av N-monometyl- β -aminoketoner ved direkte anvendelse av metylaminhydroklorid som er lett tilgjengelig, billig, og siden det er en fast forbindelse, lett å håndtere.

Ved en foretrukket utførelsesform er R^1 og R^2 rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkyl, C_{3-6} -cykloalkyl, fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, 25 tienyl, benzo[b]tienyl eller aralkyl, hvor alkylidenen i aralkylresten er rettkjedet C_{1-4} -alkyl, og arylidenen er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl og benzo[b]tienyl, idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksy, C_{3-6} -cykloalkyl, CF_3 , C_2F_5 , 30 OCF_3 eller OC_2F_5 .

Det er spesielt foretrukket at R^1 representerer furanyl eller tienyl.

Det er også spesielt foretrukket at R^2 representerer rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkyl. Mer spesielt foretrukket representerer R^2 metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl eller tert.-butyl.

Forbindelsen med formel V anvendes fortrinnsvis som et fritt amin og/eller et addisjonssalt av en protonsyre. Spesielt foretrukket er frie aminer, formiater, acetater, oksalater, hydroklorider, hydrobromider eller blandinger av disse. Mer spesielt foretrukket er frie aminer og/eller hydroklorider.

Ved en foretrukket utførelsesform er forbindelsen med formel V til stede i en mengde som er minst ekvimolar med mengden av forbindelsen med formel IV. Ved en foretrukket utførelsesform omfatter løsningsmidlet vann, en alifatisk eller cykloalifatisk alkohol eller en blanding av disse.

Spesielt foretrukne alkoholer er rettkjedede eller forgrenede alifatiske C_{1-12} -alkoholer, cykloalifatiske C_{5-8} -alkoholer, di- og/eller trimere etylenglykoler eller mono- C_{1-4} -alkyl- eller -acetylderivater av disse, idet hver av nevnte alkoholer inneholder fra 1 til 3 hydroksygrupper.

Eksempler på nevnte alkoholer er metanol, etanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutanol, tert.-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-heksanol, 2-heksanol, cyklopentanol, cykloheksanol, 1,2-etandiol, 1,2-propandiol, 1,2-butandiol, 2,3-butandiol, 1,4-butandiol, 1,2,3-propantriol, 1,2,6-heksantriol, dietylenglykol, dietylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonoetyleter, dietylen- glykolmonobutyleter, dietylenglykolmonoacetat, trietylenglykol, trietylenglykolmonometyleter, trietylenglykolmonoetyleter, trietylenglykolmonobutyleter og trietylenglykolmonoacetat.

Alifatiske og cykloalifatiske alkoholer er ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen bestående av rettkjedede eller forgrenede alifatiske C_{1-12} -alkoholer, cykloalifatiske C_{5-8} -alkoholer, di- og/eller trietylenglykoler og mono- C_{1-4} -alkyl- eller -acetylderivater derav, idet hver av nevnte alkoholer inneholder 1-3 hydroksygrupper.

Videre er alkoholen valgt fra gruppen bestående av metanol, etanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutanol, tert.-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-heksanol, 2-heksanol, cyklopentanol, cykloheksanol, 1,2-etandiol, 1,2-propandiol, 1,2-butandiol, 2,3-butandiol, 1,4-butandiol, 1,2,3-propantriol, 1,2,6-heksantriol, dietylenglykol, dietylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonoetyleter, dietylenglykolmonobutyleter, dietylenglykolmonoacetat, trietylenglykol, trietylenglykol-

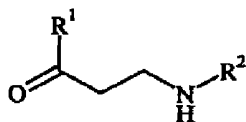
monometyleter, trietylglykolmonoetyleter, trietylglykol-monobutyleter og trietylglykol-monoacetat.

Reaksjonstrinn a) utføres fortrinnsvis enten med tilsatte addisjonssalter av aminer eller protosyrer, siden til og med destillerte frie β -aminoketoner med formel II har tendens til å dekomponeres og danne biprodukter under lagring, mens de tilsvarende addisjonssalter kan lagres over et lengre tidsrom uten dekomponering. I produktene svarer forholdet mellom fritt amin og dets salt til forholdet mellom tilsatte addisjonssalter av aminer og protosyrer, og hele aminmengden, i løpet av reaksjonstrinn a).

Ved en foretrukket utførelsesform er trykket under reaksjonstrinn a) over 1,5 bar, mer foretrukket i området 1,5-10 bar, og spesielt foretrukket i området 1,5-5 bar.

I motsetning til Becker et al., muliggjør fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen direkte fremstilling av N-monosubstituerte β -ketoaminer og addisjonssalter av protosyrer derav. Produktene oppnådd ved fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan reduseres eller senere omsettes uten ytterligere omdannelse til andre salter.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse med formelen



II

og dens addisjonssalter av protosyrer,

hvor R^1 representerer furanyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, tienyl eller

benzo[b]tienyl,

som hver eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksy, C_{3-6} -cykloalkyl, CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 eller OC_2F_5 ; og hvor R^2 er valgt fra gruppen bestående av

rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl, benzo[b]tienyl og aralkyl, hvor alkylidelen i aralkylresten er rettkjedet C_{1-4} -alkyl, og arylidelen er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl og benzo[b]tienyl,

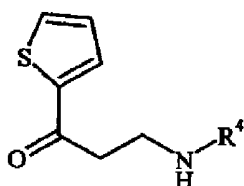
idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller

forgrenet C_{1-4} -alkyl, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksy, C_{3-6} -cykloalkyl, CF_3 , C_2F_5 ,

OCF_3 eller OC_2F_5 ,

med unntak av forbindelsen hvor R^1 representerer tienyl og R^2 representerer benzyl.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en forbindelse med formel

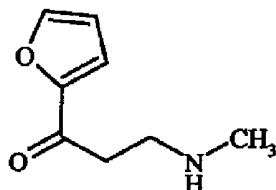


VI

5

og dens addisjonssalter av protosyrer, hvor R^4 representerer metyl, etyl, isobutyl og tert.-butyl.

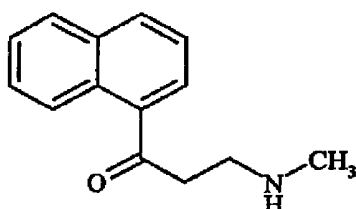
Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en forbindelse med formel



VII

10 og dens addisjonssalter av protosyrer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en forbindelse med formel



VIII

og dens addisjonssalter av protosyrer.

15 Ved en foretrukket utførelsesform omfatter løsningsmidlet vann, en alifatisk eller sykloalifatisk alkohol eller en blanding av disse.

Foreliggende oppfinnelse er illustrert ved følgende eksempler.

Generell fremgangsmåte for eksemplene 1-8

20 En blanding av metylketon (1 ekvivalent (ekv)), primært alkylamin og/eller et addisjonssalt derav (1,1 til 1,5 ekv), formaldehyd (1,4 til 1,5 ekv) og et løsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en protosyre, oppvarmes i en autoklav ved et totaltrykk på over 1,5 bar i 5-24 timer. Deretter avkjøles reaksjonsoppløsningen til 20°C. Eventuelt kan reaksjons-løsningsmidlet deretter fjernes delvis eller helt, og et

løsningsmiddel så som etylacetat eller isopropylalkohol kan tilsettes under kraftig omrøring, hvis nødvendig for å lette utfelling av produktet. Suspensjonen avkjøles (0-20°C) og filtreres etter utfelling (0,5 til 10 timer), vaskes eventuelt og tørkes under dannelse av et lysegult til hvitt pulver i et utbytte på mellom 50 og 75%. Produktet kan omkrystalliseres fra isopropylalkohol og/eller etylacetat hvis nødvendig. Hvis stabiliteten av den frie base er tilstrekkelig ved omgivelsesbetingelser, gir ekstrahering med et organisk løsningsmiddel og en vandig base den frie base.

Generell fremgangsmåte for sammenlikningseksempler 1-6

En blanding av metylketon (1 ekv), primært alkylamin og/eller et addisjonssalt derav (1 til 1,5 ekv), formaldehyd (1,0 til 1,5 ekv), eventuelt i nærvær av en protonsyre, oppvarmes i løsningsmiddel under tilbakeløp i 5-24 timer. Deretter avkjøles blandingen til 20°C. Eventuelt kan reaksjons-løsningsmidlet deretter fjernes delvis eller helt, og et løsningsmiddel så som etylacetat eller isopropylalkohol kan tilsettes under kraftig omrøring, hvis nødvendig for å lette utfelling av produktet. Suspensjonen avkjøles (0-20°C) og filtreres etter utfelling (0,5 til 10 timer), vaskes eventuelt og tørkes under dannelse av et lysegult til hvitt pulver i et utbytte på mellom 30 og 45%. Produktet kan omkrystalliseres fra isopropylalkohol og/eller etylacetat hvis nødvendig.

Eksempel 1: 3-(Metylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = metyl)

2-Acetyltiofen (25,5 g, 200 mmol); metylaminhydroklorid (14,9 g, 220 mmol, 1,1 ekv); paraformaldehyd (8,2 g, 280 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (1,0 g); etanol (100 ml); 110°C i 9 timer; ca. 200 til 250 kPa; fjerning av etanol (50 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (200 ml); ca. 71% utbytte.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,16 (2 H, s, br), 8,07 (1 H, dd, J= 5,0, 1,0), 8,01 (1 H, dd, J= 3,8,1,0), 7,29 (1 H, dd, J= 5,0, 3,8), 3,49 (2 H, t), 3,20 (2 H, t), 2,56 (3 H, s).
¹³C-NMR δ (DMSO-d₆, 100 MHz): 189,9, 142,7, 135,4, 133,8, 128,8, 43,1, 34,6, 32,4.

Eksempel 2: 3-(Metylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = metyl)

2-Acetyltiofen (24,9 g, 197 mmol); metylamin-hydroklorid (14,8 g, 219 mmol,

1,1 ekv); paraformaldehyd (8,3 g, 276 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (1,1 g); isopropylalkohol (100 ml); 110°C i 8 timer; ca. 200 til 250 kPa; tilsetning av isopropylalkohol (50 ml); ca. 65% utbytte.

5 **Sammenlikningseksempel 1:** 3-(Metylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = metyl)

2-Acetyltiofen (7,9 g, 300 mmol); metylamin-hydroklorid (30,4 g, 450 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (12,6 g, 420 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (1,5 g); isopropylalkohol (200 ml); oppvarming under tilbakeløp (82°C) i 8 timer; tilsetning av etylacetat (200 ml); ca. 43% utbytte.

Eksempel 3: 3-(Etylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = etyl)

2-Acetyltiofen (6,3 g, 50 mmol); etylaminhydroklorid (6,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (2,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (0,3 g); etanol (35 ml); 110°C i 9 timer; ca. 200 til 250 kPa; fjerning av etanol (25 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (50 ml); ca. 73% utbytte.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,3 (2 H, s, br), 8,08 (1 H, dd), 8,00 (1 H, dd), 7,28 (1 H, dd), 3,51 (2 H, t), 3,20 (2 H, t), 2,96 (2 H, q), 1,23 (3 H, t).

20

Sammenlikningseksempel 2: 3-(Etylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = etyl)

2-Acetyltiofen (12,6 g, 100 mmol); etylaminhydroklorid (12,2 g, 150 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (4,1 g, 140 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (0,5 g); etanol (70 ml); oppvarming under tilbakeløp (78°C) i 6 timer; fjerning av etanol (25 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (70 ml); ca. 31% utbytte.

Eksempel 4: 3-(Isobutylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on hydroklorid (II, R¹ = tiofen-2-yl, R² = isobutyl)

2-Acetyltiofen (6,3 g, 50 mmol); isobutylaminhydroklorid (8,3 g, 75 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (2,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (0,3 g); etanol (35 ml); 110°C i 9 timer; ca. 200 til 250 kPa; fjerning av etanol (35 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (50 ml); ca. 56% utbytte.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,0 (2 H, s, br), 8,08 (1 H, dd), 7,99 (1 H, dd), 7,29 (1 H, dd), 3,55 (2 H, t), 3,22 (2 H, t), 2,78 (2 H, d), 2,03 (1 H, m), 0,96 (6 H, d).

Sammenlikningseksempel 3: 3-(Isobutylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-

5 hydroklorid (II, $R^1 =$ tiofen-2-yl, $R^2 =$ isobutyl)

2-Acetyltiofen (12,6 g, 100 mmol); isobutylaminhydroklorid (16,5 g, 150 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (4,1 g, 140 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (0,5 g); butanol (70 ml); oppvarming under tilbakesløp (108°C) i 7 timer; tilsetning av etylacetat (100 ml); ca. 40% utbytte.

10

Eksempel 5: 3-(tert-Butylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 =$ tiofen-2-yl, $R^2 =$ tert-butyl)

2-Acetyltiofen (6,3 g, 50 mmol); tert-butylaminhydroklorid (8,3 g, 75 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (2,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (0,3 g); butanol (35 ml);

15

117°C i 9 timer; ca. 200 til 250 kPa; tilsetning av etylacetat (50 ml); ca. 52% utbytte.
 $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,2 (2 H, s, br), 8,08 (1 H, dd), 7,98 (1 H, dd), 7,30 (1 H, dd), 3,54 (2 H, t), 3,19 (2 H, t), 1,34 (9 H, s).

Sammenlikningseksempel 4: 3-(tert-Butylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-

20 hydroklorid (II, $R^1 =$ tiofen-2-yl, $R^2 =$ tert-butyl)

2-Acetyltiofen (12,6 g, 100 mmol); tert-butylaminhydroklorid (16,5 g, 150 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (4,1 g, 140 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (0,5 g); butanol (70 ml); oppvarming under tilbakesløp (108°C) i 18 timer; tilsetning av etylacetat (100 ml); ca. 37% utbytte.

25

Eksempel 6: 3-(Metylamino)-1-(furan-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 =$ furan-2-yl, $R^2 =$ metyl)

30

2-Acetylfuran (7,5 g, 68 mmol); metylaminhydroklorid (6,9 g, 102 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (3,1 g, 102 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (1,15 g); etanol (35 ml); 110°C i 8 timer; ca. 200 til 250 kPa; fjerning av etanol (30 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (50 ml); ca. 64% utbytte.

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,0 (2 H, s, br), 8,05 (1 H, m), 7,53 (1 H, m), 6,77 (1 H, m), 3,34 (2 H, t), 3,2 (2 H, m), 2,57 (3 H, s, br).

Sammenlikningseksempel 5: 3-(Metylamino)-1-(furan-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 = \text{furan-2-yl}$, $R^2 = \text{metyl}$)

2-Acetylfuran (11,0 g, 100 mmol); metylaminhydroklorid (10,1 g, 150 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (4,1 g, 140 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (0,5 g); butanol (70 ml); oppvarming under tilbakeløp (108°C) i 7 timer; tilsetning av etylacetat (100 ml); ca. 44% utbytte.

Eksempel 7: 3-(Metylamino)-1-fenylpropan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 = \text{fenyl}$, $R^2 = \text{metyl}$)

2-Acetofenon (21,0 g, 175 mmol); metylaminhydroklorid (17,5 g, 263 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (7,9 g, 263 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (1,1 g); etanol (130 ml); 115°C i 24 timer; ca. 200 til 250 kPa; tilsetning av etylacetat (170 ml); ca. 52% utbytte. $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,2 (2 H, s, br), 8,0 (2 H, m), 7,7 (1 H, m), 7,6 (2 H, m), 3,55 (2 H, t), 3,21 (2 H, t), 2,59 (3 H, s).

Eksempel 8: 3-(Metylamino)-1-(2-naftyl)propan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 = \text{2-naftyl}$, $R^2 = \text{metyl}$)

2-Acetonafon (8,5 g, 50 mmol); metylaminhydroklorid (5,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (2,1 g, 75 mmol, 1,5 ekv); HCl kons. (0,3 g); etanol (35 ml); 117°C i 14 timer; ca. 200 til 250 kPa; fjerning av etanol (35 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (50 ml); ca. 60% utbytte. $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 9,3 (2 H, s, br), 8,74 (1 H, s), 8,17 (1 H, d), 8,0 (3 H, m), 7,7 (2 H, m), 3,70 (2 H, t), 3,28 (2 H, m), 2,60 (3 H, s).

Sammenlikningseksempel 6: 3-(Metylamino)-1-(2-naftyl)propan-1-on-hydroklorid (II, $R^1 = \text{2-naftyl}$, $R^2 = \text{metyl}$)

2-Acetonafon (17,0 g, 100 mmol); metylaminhydroklorid (10,1 g, 150 mmol, 1,5 ekv); paraformaldehyd (4,1 g, 140 mmol, 1,4 ekv); HCl kons. (0,5 g); etanol (70 ml); oppvarming under tilbakeløp (78°C) i 5 timer; fjerning av etanol (30 ml) i vakuum; tilsetning av etylacetat (100 ml); ca. 42% utbytte.

Eksempel 9: 3-(Metylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-ol (I, R¹ = tiofen-2-yl, R² = metyl)

Til en blanding av 3-(metylamino)-1-(tiofen-2-yl)-propan-1-on-hydroklorid (10,3 g, 50 mmol) og etanol (35 ml) ved 4 °C ble natriumhydroksid (4,0 g av en 50% vandig oppløsning) tilsatt i løpet av ca. 5 minutter. Deretter ble rent natriumborhydrid (0,95 g, 25 mmol, 1,0 ekv) tilsatt i flere porsjoner i løpet av 30 minutter. Ved slutten av tilsetningen ble suspensjonen omrørt i 4 timer ved samme temperatur, og deretter ble acetone (10,0 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 5 minutter, og blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. Vann (20 ml) ble så tilsatt. Deretter ble blandingen konsentrert ca. 5 ganger under vakuum, og residuet ble ekstrahert med tert.-butylmetyleter (2 x 20 ml). De oppsamlede organiske faser ble til slutt konsentrert under vakuum, hvorved man fikk en oransje olje, som spontant ble krystallisert etter få timer. Til slutt fikk man et oransje faststoff (7,2 g, 84% utbytte). Denne forbindelse kan så anvendes uten ytterligere rensing.

¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 7,35 (1 H, dd, J = 4,8, 1,0), 6,94 (1 H, dd, J = 4,8, 3,6), 6,90 (1 H, dd, J = 3,6, 1,0), 4,90 (1 H, t), 3,7 (2 H, m), 2,56 (2 H, m), 2,25 (3 H, s), 1,79 (2 H; q).

¹³C-NMR δ (DMSO-d₆, 100 MHz): 150,9, 126,3, 123,7, 122,3, 67,8, 48,5, 38,7, 36,0.

Eksempel 10: 3-(Isobutylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-ol (I, R¹ = tiofen-2-yl, R² = metyl)

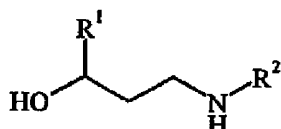
Til en blanding av 3-(isobutylamino)-1-(tiofen-2-yl)propan-1-on-hydroklorid (4,2 g, 19,4 mmol) og etanol (10 ml) ved 4°C ble det tilsatt natriumhydroksid (1,6 g av en 50% vandig oppløsning) i løpet av 20 minutter. Deretter ble rent natriumborhydrid (0,37 g, 9,7 mmol, 1,0 ekv) tilsatt i flere porsjoner i løpet av ca. 30 minutter. Ved slutten av tilsetningen ble suspensjonen omrørt i 4 timer ved samme temperatur, og deretter ble acetone (10,0 ml) tilsatt dråpevis i løpet av 20 minutter, og blandingen ble omrørt i ytterligere 10 minutter. Deretter ble det utfelte materiale fjernet ved filtrering, og blandingen ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk en oransje olje. Det ubearbejdede produkt ble rensed ved kolonnekromatografi under anvendelse av en 40 : 10 : 1 - blanding (på volumbasis) av metyleneklorid/metanol/- ammoniumhydroksid (25% vandig oppløsning), hvorved man fikk 3,1 g produkt (76% utbytte).

$^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,20 (1 H, dd, $J = 4,8, 1,0$), 6,98 (1 H, dd), 6,94 (1 H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 5,20 (1 H, dd), 4,98 (2 H, br), 3,02 (1 H, m), 2,93 (1 H, m), 2,43 (2H, symm. m), 2,03 (1 H, m), 1,97 (1 H, m), 1,80 (1 H, sept), 0,95 (6 H, d).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 100 MHz): 150,9, 126,3, 123,8, 122,5, 72,1, 57,8, 48,5, 37,4, 28,2, 20,8.

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel

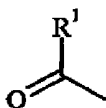


I

5 og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor R^1 og R^2 uavhengig representerer alkyl, cykloalkyl, aryl eller aralkyl, idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er ytterligere substituert med alkyl, alkosy og/eller halogen, hvilken fremgangsmåte omfatter følgende trinn:

a) omsetting av en blanding omfattende

10 (i) et metylketon med formelen



IV

hvor R^1 er som definert ovenfor,

(ii) en forbindelse med formelen



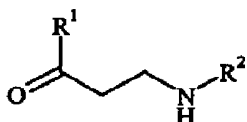
V

15 og/eller et addisjonssalt av en protosyre, hvor R^2 er som definert ovenfor, og (iii) formaldehyd eller en kilde til formaldehyd valgt fra gruppen bestående av formaldehyd i vandig løsning, 1,3,5-trioksan, paraformaldehyd og blandinger av disse, i nærvær av

et løsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av vann, alifatiske alkoholer,

20 cykloalifatiske alkoholer og blandinger av disse, og eventuelt en protosyre,

under dannelse av et β -aminoketon med formel



II

og/eller et addisjonssalt av en protosyre, og

25

b) redusering av karbonylgruppen i β -aminoketonet under dannelse av en forbindelse med formel I, og/eller et addisjonssalt av en protosyre,

hvor det første trinn utføres ved et trykk på over 1,5 bar.

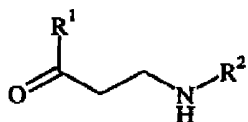
2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor R^1 er valgt fra gruppen bestående av rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl, benzo[b]tienyl og aralkyl, hvor alkylidenen i aralkylresten er rettkjedet C_{1-4} -alkyl, og arylidenen er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl og benzo[b]tienyl, idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksy, C_{3-6} -cykloalkyl, CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 eller OC_2F_5 .
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor R^2 er valgt fra gruppen bestående av rettkjedet eller forgrenet C_{1-8} -alkyl, C_{3-8} -cykloalkyl, fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl, benzo[b]tienyl og aralkyl, hvor alkylidenen i aralkylresten er rettkjedet C_{1-4} -alkyl, og arylidenen er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl og benzo[b]tienyl, idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkyl, rettkjedet eller forgrenet C_{1-4} -alkoksy, C_{3-6} -cykloalkyl, CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 eller OC_2F_5 .
4. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-3, hvor forbindelsen med formel V er til stede i en mengde som er minst ekvimolar med mengden av forbindelsen med formel IV.
5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor protonsyren er en karboksylsyre eller en uorganisk syre, hvilken syre fortrinnsvis er valgt fra gruppen bestående av maursyre, eddiksyre, propionsyre, oksalsyre, malonsyre, benzosyre, HF, HCl, HBr, HI, H_2SO_4 , H_3PO_4 , monoalkalimalonat, alkalihydrogensulfater, alkalihydrogenfosfater og alkalihydrogenkarbonater.
6. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-5, hvor alifatiske og sykloalifatiske alkoholer er valgt fra gruppen bestående av rettkjedede eller forgrenede alifatiske C_{1-12} -alkoholer, sykloalifatiske C_{5-8} -alkoholer, di- og/eller

trietylenglykoler og mono-C₁₋₄-alkyl- eller -acetylderivater derav, idet hver av nevnte alkoholer inneholder 1-3 hydroksygrupper.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 6, hvor alkoholen er valgt fra gruppen bestående
 5 av metanol, etanol, propanol, isopropylalkohol, butanol, isobutanol, tert.-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-heksanol, 2-heksanol, cyklopentanol, cykloheksanol, 1,2-etandiol, 1,2-propandiol, 1,2-butandiol, 2,3-butandiol, 1,4-butandiol, 1,2,3-propantriol, 1,2,6-heksantriol, dietylenglykol, dietylenglykolmonometyleter, dietylenglykolmonoetyleter, dietylenglykolmonobutyleter,
 10 dietylenglykolmonoacetat, trietylenglykol, trietylenglykolmonometyleter, trietylenglykolmonoetyleter, trietylenglykolmonobutyleter og trietylenglykolmonoacetat.

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor trykket under
 15 reaksjonstrinnet a) er over 1,5 bar, mer foretrukket i området 1,5-10 bar, og mer spesielt foretrukket i området 1,5-5 bar.

9. Forbindelse med formelen



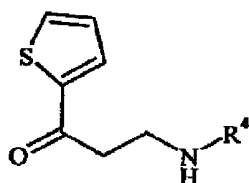
II

20 og dens addisjonssalter av protonsyre,
 hvor R¹ representerer furanyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, tienyl eller benzo[b]tienyl,
 som hver eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkyl, rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkoksy, C₃₋₆-cykloalkyl, CF₃, C₂F₅, OCF₃ eller OC₂F₅; og
 25 hvor R² er valgt fra gruppen bestående av
 rettkjedet eller forgrenet C₁₋₈-alkyl, C₃₋₈-cykloalkyl, fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl, benzo[b]tienyl og aralkyl, hvor alkylidenen i aralkylresten er rettkjedet C₁₋₄-alkyl, og arylidenen er valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, furanyl, benzofuranyl, tienyl og benzo[b]tienyl,

idet hvert aryl eller aralkyl eventuelt er substituert med halogen, rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkyl, rettkjedet eller forgrenet C₁₋₄-alkoksy, C₃₋₆-cykloalkyl, CF₃, C₂F₅, OCF₃ eller OC₂F₅, med unntak av forbindelsen hvor R¹ representerer tienyl og R² representerer benzyl.

5

10. Forbindelse med formelen

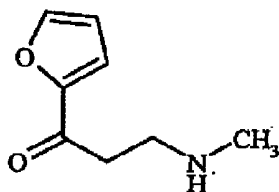


VI

og dens addisjonssalter av protonsyrer, hvor R⁴ representerer metyl, etyl, isobutyl eller tert.-butyl.

10

11. Forbindelse med formel

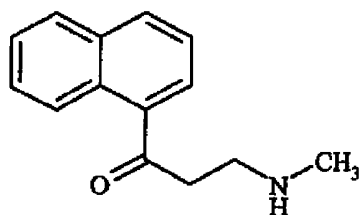


VII

og dens addisjonssalter av protonsyre.

15

12. Forbindelse med formel



VIII

og dens addisjonssalter av protonsyre.

20