

(11) Número de Publicação: **PT 1539673 E**

(51) Classificação Internacional:
C07C 213/08 (2006.01) **C07D 307/46** (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01) **C07C 225/12** (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.07.09	(73) Titular(es): LONZA AG MUNCHENSTEINERSTRASSE 38 4052 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2002.07.09 EP 02015229	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.06.15	(72) Inventor(es): DOMINIQUE MICHEL CH
(45) Data e BPI da concessão: 2007.10.03 121/2007	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT

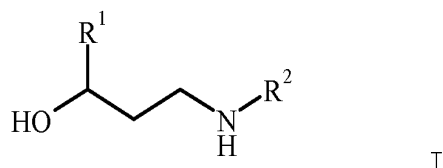
(54) Epígrafe: **PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETA-AMINOÁLCOIS**
NMONOSSUBSTITUÍDOS

(57) Resumo:

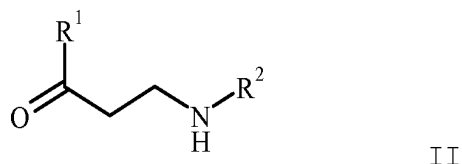
RESUMO

"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETA-AMINOÁLCOOIS N-MONOSSUBSTITUÍDOS".

A presente invenção refere-se a um processo para síntese de β -aminoálcoois N-monossubstituídos da fórmula (I)



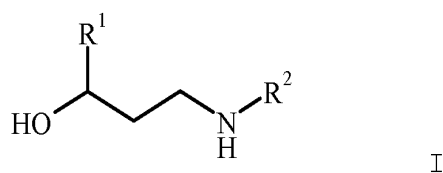
e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que R^1 e R^2 representam independentemente alquilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, cada um sendo opcionalmente substituído adicionalmente com alquilo, alcoxi e/ou halogéneo através da preparação directa de β -cetoaminas N-monossubstituídas da fórmula



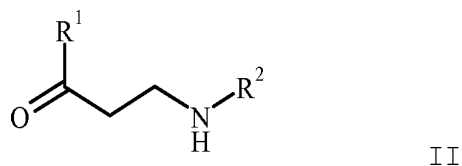
e seus sais de adição de ácidos protónicos, em que R^1 e R^2 são como definidos acima.

DESCRIÇÃO**"PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE BETA-AMINOÁLCOOIS N-MONOSSUBSTITUÍDOS".**

A presente invenção refere-se a um processo para preparação de β -aminoálcoois N-monossubstituídos da fórmula

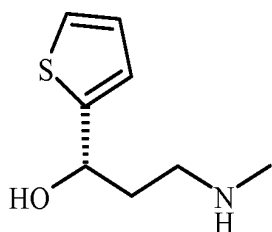


e/ou um sal de adição de um ácido protónico via síntese direta de β -cetoaminas N-monossubstituídas da fórmula

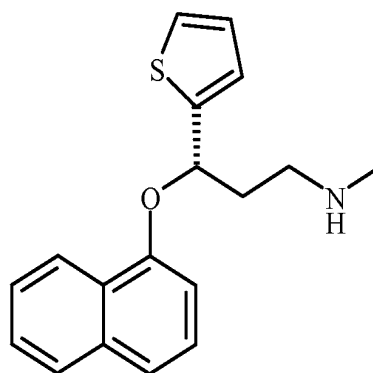


e/ou um sal de adição de um ácido protónico.

β -Aminoálcoois N-monossubstituídos da fórmula I como (S)-(-)-3-N-metilamino-1-(2-tienil)-1-propanol (LY293628) são intermediários-chave úteis e blocos de construção para a preparação de compostos farmacologicamente activos como (S)-(+)-metil-[3-(1-naftilóxi)-3-(2-tienil)-propil]-amina ((S)-duloxetina) (Liu, H et al., Chirality 12 (2000) 26-29) um composto neuroactivo potencial que inibe fortemente a absorção de serotonina e norfedrina (Deeter, J. et al., Tetrahedron Lett. 31 (1990)7101 - 7104).



LY293628

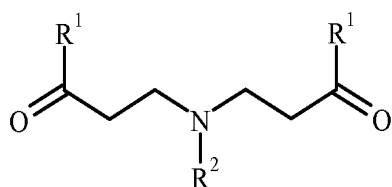


(S)-duloxetina

Seguidamente, os termos "amina" ou "aminas" incluem a adição dos seus sais correspondentes de ácidos protónicos.

Preparação directa de β -cetoaminas N-monossubstituídas da fórmula II estabelece uma fonte alternativa e economicamente vantajosa para produção industrial de β -amino alcoóis N-monossubstituídos da fórmula I.

Compostos da fórmula II foram primeiramente sintetizados em 1922 por reacção de cetonas com formaldeído e alquilaminas primárias ou secundárias na presença de ácido clorídrico (Mannich, C. et al., Chem. Ber. 55 (1922) 356-365). Nessas reacções com alquilaminas primárias, a formação de cloridratos de β -cetoaminas terciárias da fórmula



III

prevaecem em relação à formação de cloridratos de β -cetoaminas secundárias da fórmula II. Estas descobertas foram apoiadas por Blicke et al. (J. Am. Chem. Soc. 64

(1942) 451 - 454) e Becker et al. (*Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna-Merseburg*. 11 (1969) 38-41).

De acordo com Mannich et al., a destilação a vapor de β -cetoaminas terciárias da fórmula III resulta na formação de β -cetoaminas secundárias da fórmula II em rendimentos bastante satisfatórios, acompanhadas por compostos vinílicos e outros subprodutos.

Apesar da perda de mais de 50 % dos compostos de partida e devido à falta de processos alternativos, este procedimento é ainda usado para a preparação de β -cetoaminas secundárias.

Também em Bickle, F.F., *Organic reactions*, Vol.1, Capítulo 10, *The Mannich Reaction*, 1942,303-341 é divulgado que a reacção de Mannich com o uso de aminas primárias conduz a muitos produtos secundários.

Nobles, L.W. et al, *J.Am. Pharm.Assoc, Sci. Ed.*, 67, 1958, 77-81 divulga entre muitos compostos de acordo com os compostos da Fórmula II contendo grupos de amina N,N-dissubstituída, apenas um composto contendo um grupobenzilamino, o qual é obtido a baixo rendimento.

Outra desvantagem nos métodos de preparação de β -cetoaminas presentemente conhecidos é a necessidade de isolamento dos compostos intermediários desejados da fórmula II dos subprodutos não desejados da fórmula III.

EP-A 457 559 e EP-A 650 965 divulgam a preparação de N,N-dimetil β -aminoálcoois através da reacção do tipo Mannich de metilcetonas com paraformaldeído e dimetilamina

seguida por redução do grupo carbonilo. Após a reacção do grupo hidroxilo, fornecendo derivados de éteres de alquilo ou arilo, um radical metilo é removido para obter compostos N-monossustituídos que exigem reacções delicadas e caras.

Somente Becker et al. divulgam alguns poucos exemplos com rendimentos de cerca de 60 % de N-monometil β -cetoaminas usando oxalatos de N-metilamónio como fonte de nitrogénio. Apesar disso, o processo divulgado por Becker et al. não é vantajoso porque ele depende estritamente do uso de amino oxalatos. Em contraste com as amins livres ou cloridratos correspondentes, oxalatos de amins primárias não são comercialmente disponíveis e sua preparação exige etapas adicionais de síntese e purificação.

O uso de oxalatos é também desvantajoso porque ele exige equivalentes de redução adicionais na etapa seguinte, reduzindo os intermediários cetónicos a compostos do título.

Nenhum dos processos conhecidos para a produção de β -amino álcoois N-monossustituídos da fórmula I e de seus derivados éter inclui, pretende ou tem relação com produtos intermediários comparáveis a β -cetoaminas N-monossustituídas da fórmula II da presente invenção. Embora muitos esforços tenham sido feitos para encontrar novos processos de preparação, o caminho da presente invenção para síntese directa de β -cetoaminas N-monossustituídas e subsequente redução a β -amino álcoois N-monossustituído ainda não foi divulgado.

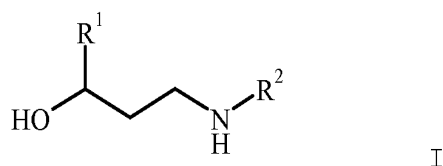
O problema a ser resolvido assentava na provisão de um processo alternativo e eficiente para a síntese de β -amino alcoóis N-monossubstituídos e de seus derivados com altos rendimentos. Além disso, o processo proposto deve prover altos rendimentos independentemente de aspectos estéricos dos compostos amino ou carbonila usados.

Os problemas mencionados puderam ser resolvidos de acordo com a reivindicação 1.

Partindo de metilcetonas comercialmente disponíveis e aminas primárias e/ou de um sal de adição de um ácido protónico, que foram reagidos com formaldeído na presença de um solvente e opcionalmente de um ácido protónico numa pressão acima de 1,5 bar, foram obtidas com alto rendimento β -cetoaminas N-monossubstituídas que puderam ser directamente reduzidas aos β -amino alcoóis N-monossubstituídos.

Como vantagem adicional do presente processo, surge a obtenção de altos rendimentos de N-monometil β -cetoaminas, por uso directo de cloridrato de metilamina que é facilmente disponível, barato e já que é um composto sólido, fácil de manusear.

A presente invenção divulga um processo para preparação de um composto da fórmula

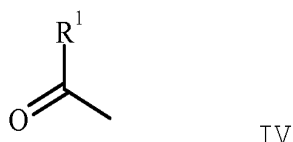


e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que R^1 e R^2 representam independentemente alquilo, cicloalquilo,

arilo ou aralquilo, cada um sendo opcionalmente adicionalmente substituído com alquilo, alcóxi e/ou halogéneo, processo esse que inclui as etapas de

a) reacção de uma mistura compreendendo

(i) uma metilcetona da fórmula



em que R^1 é como definido acima,

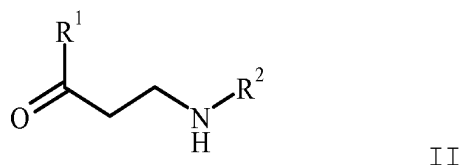
(ii) um composto da fórmula



e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que R^2 é como definido acima, e

(iii) formaldeído ou uma fonte de formaldeído seleccionada no grupo que consiste em formaldeído em solução aquosa, 1,3,5-trioxano, paraformaldeído e suas misturas na presença de

um solvente seleccionado no grupo que consiste em água, álcoois alifáticos, álcoois cicloalifáticos e suas misturas, e opcionalmente um ácido protónico para fornecer um composto da fórmula



e/ou um sal de adição de um ácido protónico, e

b) redução do grupo carbonilo da referida β -cetoamina para fornecer um composto da fórmula I, e/ou um sal de adição de um ácido protónico,

em que a primeira etapa é realizada em uma pressão acima de 1,5 bar.

numa forma de realização preferida, R^1 e R^2 podem independentemente representar alquilo linear ou ramificado em C_1-C_8 , cicloalquilo em C_3-C_8 , fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzo[b]tienilo ou aralquilo, em que a porção alquilo do resíduo aralquilo é alquilo linear em C_1-4 ,

e a porção arilo é seleccionada no grupo que consiste em fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b]tienilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente substituído com halogéneo, alquilo linear ou ramificado e m C_1-4 , alcoxi linear ou ramificada em C_1-4 , cicloalquilo em C_3-6 , CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 ou OC_2F_5 .

É particularmente preferível que R^1 represente furanilo ou tienilo.

É também particularmente preferível que R^2 represente alquilo linear ou ramificado em C_1-8 . Com particular preferência R^2 representa metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo ou terc-butilo.

Preferivelmente, o composto da fórmula V é usado como amina livre e/ou um sal de adição de ácido protónico. Particularmente preferidos são aminas livres, formatos acetatos, oxalatos, cloridratos, bromidratos ou suas misturas. Mais particularmente preferidos são as aminas livres e/ou cloridratos.

Em uma modalidade preferida, o composto da fórmula V está presente em uma quantidade pelo menos equimolar ao do composto da fórmula IV. Com particular preferência, a

razão molar do composto da fórmula V para o composto da fórmula IV fica entre 1 e 2.

Numa forma de realização preferida, o solvente contém água, um álcool alifático ou cicloalifático ou uma mistura dos mesmos.

Álcoois particularmente preferidos são álcoois alifáticos lineares ou ramificados em C₁₋₁₂, álcoois cicloalifáticos em C₅₋₈, etileno glicóis di-e/ou triméricos ou derivados mono alquilo ou acetilo em C₁₋₄ dos mesmos, cada um dos referidos álcoois, contendo 1 a 3 grupos hidróxi.

Exemplos dos referidos álcoois são metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico, butanol, isobutanol, terc-butanol, 2-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, ciclopentanol, ciclohexanol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,2-butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2,3-propanotriol, 1,2,6-hexanotriol, dietileno glicol, dietileno glicol monometil éter, dietileno glicol monoetil éter, dietileno glicol monobutil éter, dietileno glicol monoacetato, trietilenoglicol, trietilenoglicol monometil éter, trietileno glicol monoetil éter, trietileno glicol monobutil éter e trietileno glicol monoacetato.

Preferivelmente o referido álcool é etanol, propanol, álcool isopropílico, butanol, isobutanol, terc-butanol, dietileno glicol, ou trietileno glicol.

O ácido protónico pode ser qualquer ácido orgânico ou inorgânico, o ácido sendo preferivelmente seleccionado no grupo que consiste em ácido fórmico, ácido acético, ácido

propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido benzóico, HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄ e H₃PO₄. Numa forma de realização preferida o ácido protónico pode ser um sal ácido de um ácido polibásico orgânico ou inorgânico como malonatos monoalcalinos, hidrogenossulfatos de álcali, hidrogenofosfatos de álcali, e hidrogenocarbonatos de álcali.

Mais preferivelmente, o ácido protónico é seleccionado no grupo que consiste em ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, HCl e HBr, sendo mais preferivelmente seleccionado no grupo que consiste em ácido fórmico, ácido acético, HCl e HBr.

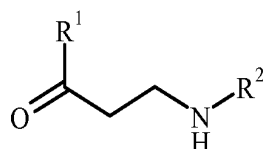
Preferivelmente a etapa de reacção a) é realizada com acréscimo de sais de adição de aminas ou ácidos protónicos, já que mesmo β -cetoaminas livres destiladas da fórmula II tendem a se decompor e formar subprodutos quando armazenadas, enquanto os sais de adição correspondentes podem ser armazenados durante um período mais longo sem decomposição. Nos produtos, a razão de amina livre e seu sal corresponde à razão de sais de adição de aminas e ácidos protónicos acrescentados para a quantidade total de amina durante a etapa de reacção a).

Numa forma de realização preferida, a pressão durante a etapa de reacção a) fica acima de 1,5 bar, mais preferivelmente na faixa de 1,5 a 10 bar e com particular preferência na faixa de 1,5 a 5 bar.

Em contraste com Becker et al., o processo da invenção geralmente permite preparação directa de β -cetoaminas N-monossustituídas e sais de adição de ácidos protónicos

das mesmas. Os produtos obtidos pelo processo da invenção podem ser reduzidos ou reagidos subsequentemente sem conversão adicional em outros sais.

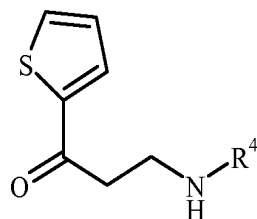
A presente invenção também proporciona um composto da fórmula



II

e seus sais de adição de ácidos protónicos, em que R¹ representa furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tienilo ou benzo[b]tienilo, cada um sendo opcionalmente substituído com halogéneo, alquilo linear ou ramificado em C₁₋₄, alcoxi linear ou ramificado em C₁₋₄, cicloalquilo em C₃₋₆, CF₃, C₂F₅, OCF₃ ou OC₂F₅ e em que R² é seleccionado no grupo que consiste em alquilo linear ou ramificado em C₁₋₈, cicloalquilo em C₃₋₈, fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b] tienilo e aralquilo, em que a porção alquilo do resíduo aralquilo é alquilo linear em C₁₋₄, e a porção arilo é seleccionada no grupo que consiste em fenilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b]tienilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente substituído com halogéneo, alquilo linear ou ramificado em C₁₋₄, alcoxi linear ou ramificado em C₁₋₄, cicloalquilo em C₃₋₆, CF₃, C₂F₅, OCF₃ ou OC₂F₅, com excepção do composto em que R¹ é tienilo e R² é benzilo.

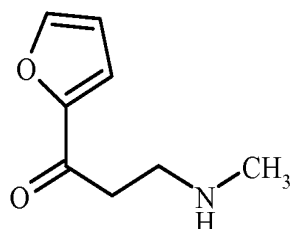
A presente invenção também proporciona um composto da fórmula



VI

e seus sais de adição de ácidos protônicos, em que R^4 representa metilo, etilo, isobutilo e terc-butilo.

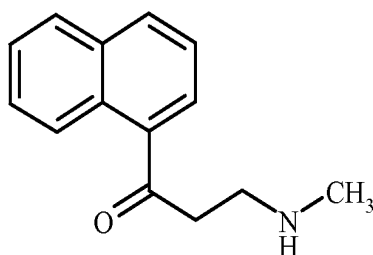
A presente invenção também proporciona um composto da fórmula



VII

e seus sais de adição de ácidos protônicos.

A presente invenção também providencia um composto da fórmula



VIII

e seus sais de adição de ácidos protônicos.

Procedimento Geral para os Exemplos 1 a 8

Uma mistura de metilcetona (1 equivalente (eq)), alquiloamina primária e/ou um de seus sais de adição (1,1 a 1,5 eq), formaldeído (1,4 a 1,5 eq), um solvente, opcionalmente na presença de um ácido protônico, é

aquecida numa autoclave numa pressão total acima de 1,5 bar durante 5 a 24 horas. Depois disso, a solução de reacção é arrefecida a 20°C. Opcionalmente, o solvente da reacção pode, então, ser removido parcial ou totalmente e um solvente como acetato de etilo ou álcool isopropílico podem ser adicionados com agitação vigorosa, se necessário, para facilitar a precipitação do produto. A suspensão é arrefecida (0 a 20°C) e filtrada após precipitação (0,5 a 10 horas), opcionalmente lavada e seca para fornecer um pó ligeiramente amarelo a branco num rendimento entre 50 e 75 %. O produto pode ser recristalizado a partir de álcool isopropílico e/ou acetato de etilo se necessário. Se a estabilidade da base livre for suficiente em condições ambientes, a extracção com um solvente orgânico e uma base aquosa fornece a base livre.

Procedimento Geral para os Exemplos Comparativos 1 a 6

Uma mistura de metilcetona (1 equivalente (eq)), alquilamina primária e/ou um de seus sais de adição (1,1 a 1,5 eq), formaldeído (1,0 a 1,5 eq) opcionalmente na presença de um ácido protónico, é aquecida em um solvente em refluxo por 5 a 24 horas. Depois disso, a mistura é arrefecida a 20°C. Opcionalmente, o solvente da reacção pode, então, ser removido parcial ou totalmente e um solvente como acetato de etilo ou álcool isopropílico podem ser adicionados sob agitação vigorosa, se necessário, para facilitar a precipitação do produto. A suspensão é arrefecida (0 a 20°C) e filtrada após precipitação (0,5 a 10 horas), opcionalmente lavada e seca para fornecer um pó ligeiramente amarelo a branco num rendimento entre 30 e 45 %. O produto pode ser

recristalizado a partir de álcool isopropílico e/ou acetato de etilo, se necessário.

Exemplo 1: Cloridrato de 3-(metilamina)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = metilo)

2-Acetiltiofeno (25,5 g, 200 mmoles); cloridrato de metilamina (14,9 g, 220 mmoles, 1,1 eq); paraformaldeído (8,2 g, 280 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (1,0 g); etanol (100 mL); 110°C por 9 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; remoção de etanol (50 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (200 mL); cerca de 71 % de rendimento.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9,16 (2H, s, Br), 8,07 (1H, dd, J = 5,0, 1,0), 8,01 (1H, dd, j = 3,8, 1,0), 7,29 (1H, dd, J = 5,0, 3,8), 3,49 (2H, t), 3,20 (2H, t), 2,56 (3H, s).

¹³C-RMN δ (DMSO-d₆, 100 MHz) : 189,9, 142,7, 135,4, 133,8, 128,8, 43,1, 34,6, 32,4.

Exemplo 2: Cloridrato de 3-(metilamina)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = metilo)

2-Acetiltiofeno (24,9 g, 197 mmoles); cloridrato de metilamina (14,8 g, 219 mmoles, 1,1 eq); paraformaldeído (8,3 g, 276 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (1,1 g); álcool isopropílico (100 mL); 110°C por 8 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; adição de álcool isopropílico (50 mL); cerca de 65 % de rendimento.

Exemplo comparativo 1: Cloridrato de 3-(metilamina)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = metila)

2-Acetiltiofeno (7,9 g, 300 mmoles); cloridrato de metilamina (30,4 g, 450 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (12,6 g, 420 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (1,5 g); álcool isopropílico (200 mL); aquecimento em refluxo (82°C) por 8 horas; adição de acetato de etilo (200 mL); cerca de 43 % de rendimento.

Exemplo 3: Cloridrato de 3-(etilamin)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = etilo)

2-Acetiltiofeno (6,3 g, 50 mmoles); cloridrato de etilamina (6,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (2,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (0,3 g); etanol (35 mL); 110°C por 9 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; remoção de etanol (25 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (50 mL); cerca de 73 % de rendimento.

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

Exemplo comparativo 2: Cloridrato de 3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = etilo)

2-Acetiltiofeno (12,6 g, 100 mmoles); cloridrato de etilamina (12,2 g, 150 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (4,1 g, 140 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (0,5 g); etanol (70 mL); aquecimento em refluxo (78°C) por 6 horas; remoção de etanol (25 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (70 mL); cerca de 31 % de rendimento.

Exemplo 4: Cloridrato de 3-(isobutilamino)-1-(tiofen-2-

il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = isobutilo)

2-Acetiltiofeno (6,3 g, 50 mmoles); cloridrato de isobutilamina (8,3 g, 75 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (2,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (0,3 g); etanol (35 mL); 110°C por 9 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; remoção de etanol (35 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (50 mL); cerca de 56 % de rendimento.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz) : 9,0 (2H, s, br), 8,08 (1H, dd), 7,99 (1H, dd), 7,29 (1H, dd), 3,55 (2H, t), 3,22 (2H, t), 2,78 (2H, d), 2,03 (1H, m), 0,96 (6H, d).

Exemplo comparativo 3: Cloridrato de 3-(isobutilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = isobutilo)

2-Acetiltiofeno (12,6 g, 100 mmoles); cloridrato de isobutilamina (16,5 g, 150 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (4,1 g, 140 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (0,5 g); butanol (70 mL); aquecimento em refluxo (108°C) por 7 horas; adição de acetato de etilo (100 mL); cerca de 40 % de rendimento.

Exemplo 5: Cloridrato de 3-(terc-butilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, R¹ = tiofen-2-ilo, R² = terc-butilo)

2-Acetiltiofeno (6,3 g, 50 mmoles); cloridrato de terc-butilamina (8,3 g, 75 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (2,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (0,3 g); butanol (35 mL); 117°C por 9 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; adição de acetato de etilo (50 mL); cerca de 52 % de rendimento.

$^1\text{H-RMN } \delta$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 9,2 (2H, s, br), 8,08 (1H, dd), 7,98 (1H, dd), 7,30 (1H, dd), 3,54 (2H, t), 3,19 (2H, t), 1,34 (9H, s).

Exemplo comparativo 4: Cloridrato de 3-(terc-butilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (II, $R^1 =$ tiofen-2-ilo, $R^2 =$ terc-butilo)

2-Acetiltiofeno (12,6 g, 100 mmoles); cloridrato de terc-butilamina (16,5 g, 150 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (4,1 g, 140 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (0,5 g); butanol (70 mL); aquecimento em refluxo (108°C) por 18 horas; adição de acetato de etilo (100 mL); cerca de 37 % de rendimento.

Exemplo 6: Cloridrato de 3-(metilamino)-1-(furan-2-il)propan-1-ona (II, $R^1 =$ furan-2-ilo, $R^2 =$ metilo)

2-Acetilfurano (7,5 g, 68 mmoles); cloridrato de metilamina (6,9 g, 102 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (3,1 g, 102 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (1,15 g); etanol (35 mL); 110°C por 8 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; remoção de etanol (30 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (50 mL); cerca de 64 % de rendimento.

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

Exemplo comparativo 5: Cloridrato de 3-(metilamino)-1-(furan-2-il)propan-1-ona (II, $R^1 =$ furan-2-ilo, $R^2 =$ metilo)

2-Acetilfurano (11,0 g, 100 mmoles); cloridrato de metilamina (10,1 g, 150 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (4,1 g, 140 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (0,5 g); butanol (70 mL); aquecimento em refluxo (108°C) por 7 horas; adição de acetato de etila (100 mL); cerca de 44 % de rendimento.

Exemplo 7: Cloridrato de 3-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ona (II, R¹ = fenilo, R² = metilo)

2-Acetofenona (21,0 g, 175 mmoles); cloridrato de metilamina (17,5 g, 263 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (7,9 g, 263 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (1,1 g); etanol (130 mL); 115°C por 24 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; adição de acetato de etilo (170 mL); cerca de 52 % de rendimento.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,2 (2H, s, br), 8,0 (2H, m), 7,7 (1H, m), 7,6 (2H, m), 3,55 (2H, t), 3,21 (2H, t), 2,59 (3H, s).

Exemplo 8: Cloridrato de 3-(metilamino)-1-(2-naftil)propan-1-ona (II, R¹ = 2-naftilo, R² = metilo)

2-Acetonaftona (8,5 g, 50 mmoles); cloridrato de metilamina (5,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (2,1 g, 75 mmoles, 1,5 eq); HCl conc. (0,3 g); etanol (35 mL); 117°C por 14 horas; cerca de 2 a 2,5 bar; remoção de etanol (35 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (50 mL); cerca de 60 % de rendimento.

¹H-RMN δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9,3 (2H, s, br), 8,74 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,0 (3H, m), 7,7 (2H, m), 3,70 (2H, t),

3,28 (2H, m), 2,60 (3H, s).

Exemplo comparativo 6: Cloridrato de 3-(metilamino)-1-(2-naftil)propan-1-ona (II, $R^1 = 2\text{-naftilo}$, $R^2 = \text{metilo}$)

2-Acetonafona (17,0 g, 100 mmoles); cloridrato de metilamina (10,1 g, 150 mmoles, 1,5 eq); paraformaldeído (4,1 g, 140 mmoles, 1,4 eq); HCl conc. (0,5 g); etanol (70 mL); aquecimento em refluxo (78°C) por 5 horas; remoção de etanol (30 mL) em vácuo; adição de acetato de etilo (100 mL); cerca de 42 % de rendimento.

Exemplo 9: 3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol (I, $R^1 = \text{tiofen-2-ilo}$, $R^2 = \text{metilo}$)

A uma mistura de cloridrato de 3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (10,3 g, 50 mmoles) e etanol (35 mL) a 4°C, foi acrescentado hidróxido de sódio (4,0 g de uma solução aquosa a 50 %) em cerca de 5 minutos. Depois disso, boroidreto de sódio puro (0,95 g, 25 mmoles, 1,0 eq) foi adicionado em várias porções em cerca de 30 minutos. No final da adição, a suspensão foi agitada por 4 horas na mesma temperatura, sendo, então acetona (10,0 mL) adicionada em gotas em 5 minutos, e a mistura agitada por mais 10 minutos. Água (20 mL) foi, então, adicionada. Depois, a mistura foi concentrada cerca de 5 vezes sob vácuo e o resíduo foi extraído com terc-butil metiléter (2 x 20 mL). As fases orgânicas reunidas foram finalmente concentradas em vácuo fornecendo um óleo alaranjado que cristalizou espontaneamente após poucas horas. Finalmente, foi obtido um sólido alaranjado (7,2 g, 84 % de rendimento). Este composto pode, então, ser usado sem purificação adicional.

^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7,35 (1H, dd, $J = 4,8, 1,0$), 6,94 (1H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 6,90 (1H, dd, $J = 3,6, 1,0$), 4,90 (1H, t), 3,7 (2H, m), 2,56 (2H, m), 2,25 (3H, s), 1,79 (2H, q).

^{13}C -RMN δ (DMSO- d_6 , 100 MHz) : 150,9, 126,3, 123,7, 122,3, 67,8, 48,5, 38,7, 36,0.

Exemplo 10: 3-(Isobutilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol (I, $R^1 = \text{tiofen-2-ilo}$, $R^2 = \text{metilo}$)

A uma mistura de cloridrato de 3-(isobutilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ona (4,2 g, 19,4 mmoles) e etanol (30 mL) a 4°C, foi acrescentado hidróxido de sódio (1,6 g de uma solução aquosa a 50 %) em cerca de 20 minutos. Depois disso, boroidreto de sódio puro (0,37 g, 9,7 mmoles, 1,0 eq) foi adicionado em várias porções em cerca de 30 minutos. No final da adição, a suspensão foi agitada por 4 horas na mesma temperatura, sendo, então acetona (10,0 mL) adicionada em gotas em 20 minutos, e a mistura agitada por mais 10 minutos. Depois, o precipitado foi removido por filtração e a mistura concentrada sob vácuo, fornecendo um óleo alaranjado. O produto bruto foi purificado por cromatografia de coluna usando uma mistura 40 : 10 : 1 (v : v : v) de cloreto de metileno / metanol / hidróxido de amónio (solução aquosa a 25 %), fornecendo 3,1 g (76 % de rendimento) de produto.

^1H -RMN δ (DMSO- d_6 , 400 MHz) : 7,20 (1H, dd, $J = 4,8, 1,0$), 6,98 (1H, dd), 6,94 (1H, dd, $J = 4,8, 3,6$), 5,20 (1H, dd), 4,98 (2H, br), 3,02 (1H, m), 2,93 (1H, m), 2,43 (2H, symm. m), 2,03 (1h, m), 1,97 (1H, m), 1,80 (1H,

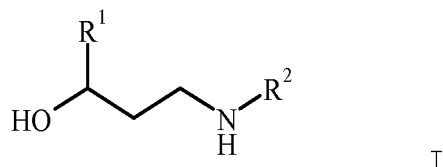
sept), 0,95 (6H, d).

^{13}C -RMN 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.

Lisboa, 31 de Outubro de 2007

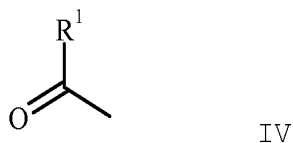
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de um composto da fórmula



e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que R^1 e R^2 representam independentemente alquilo, cicloalquilo, arilo ou aralquilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente adicionalmente substituído com alquilo, alcoxi e/ou halogéneo, processo esse que inclui as etapas de

- a) reacção de uma mistura compreendendo
 (i) uma metilcetona da fórmula



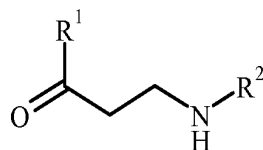
em que R^1 é como definido acima,

- (ii) um composto da fórmula



e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que R^2 é como definido acima, e

(iii) formaldeído ou uma fonte de formaldeído seleccionada no grupo que consiste em formaldeído em solução aquosa, 1,3,5-trioxano, paraformaldeído e suas misturas na presença de um solvente seleccionado no grupo que consiste em água, álcoois alifáticos, álcoois cicloalifáticos e suas misturas, e opcionalmente um ácido protónico para fornecer uma β -cetoamina da fórmula



II

e/ou um sal de adição de um ácido protónico, e

b) redução do grupo carbonilo da referida β -cetoamina para fornecer um composto da fórmula I, e/ou um sal de adição de um ácido protónico, em que a primeira etapa é realizada em uma pressão acima de 1,5 bar.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é seleccionado no grupo que consiste em alquilo linear ou ramificado em C_{1-8} , cicloalquilo em C_3-C_8 , fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzo[b]tienilo e aralquilo, em que a porção alquilo do resíduo aralquilo é alquilo linear em C_{1-4} , e a porção arilo é seleccionada no grupo que consiste em fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b]tienilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente substituído com halogéneo, alquilo linear ou ramificado em C_{1-4} , alcoxi linear ou ramificado em C_{1-4} , cicloalquilo em C_{3-6} , CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 ou OC_2F_5 .

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que R^2 é seleccionado no grupo que consiste em alquilo linear ou ramificado em C_{1-8} , cicloalquilo em C_3-C_8 , fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzo[b]tienilo e aralquilo, em que a porção alquilo do resíduo aralquilo é alquilo linear em C_{1-4} , e a porção arilo é seleccionada no grupo que consiste em fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b]tienilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente substituído

com halogéneo, alquilo linear ou ramificado em C₁₋₄, alcoxi linear ou ramificada em C₁₋₄, cicloalquilo em C₃₋₆, CF₃, C₂F₅, OCF₃ ou OC₂F₅.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o composto da fórmula V está presente em uma quantidade pelo menos equimolar ao do composto da fórmula IV.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o ácido protónico é um ácido carboxílico ou um ácido inorgânico, sendo preferivelmente seleccionado no grupo que consiste em ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido benzóico, HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄ e H₃PO₄, malonatos monoalcalinos, hidrogenossulfatos de álcali, hidrogenofosfatos de álcali, e hidrogenocarbonatos de álcali.

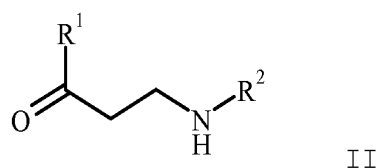
6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que os álcoois alifáticos e cicloalifáticos são seleccionados no grupo de álcoois C₁₋₁₂ alifáticos lineares ou ramificados, álcoois C₅₋₈ cicloalifáticos, di- e/ou trietileno glicóis e derivados mono alquilo em C₁₋₄ ou acetilo dos mesmos, cada um dos referidos álcoois contendo 1 a 3 grupos hidroxil.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o álcool é seleccionado no grupo que consiste em metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico, butanol, isobutanol, terc-butanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 1-hexanol, 2-hexanol, ciclopentanol, ciclohexanol, 1,2-etanodiol, 1,2-propanodiol, 1,2-

butanodiol, 2,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 1,2,3-propanotriol, 1,2,6-hexanotriol, dietileno glicol, éter de dietileno glicol monometil, éter de dietileno glicol monoetil, éter de dietileno glicol monobutil, monoacetato de dietileno glicol, trietilenoglicol, éter de trietilenoglicol monometil, éter de trietileno glicol monoetil, éter de trietileno glicol monobutil e monoacetato de trietileno glicol.

8. Processo de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 7, em que a pressão durante a etapa de reacção a) é superior a 1,5 bar.

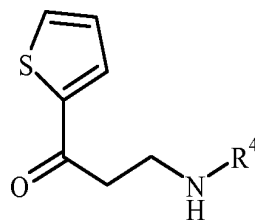
9. Composto da fórmula



e seus sais de adição de ácidos protónicos em que R¹ representa furanilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, tienilo ou benzo[b]tienilo, cada um sendo opcionalmente substituído com halogéneo, C₁₋₄ alquilo linear ou ramificada, C₁₋₄ alcoxi linear ou ramificado, C₃₋₆ cicloalquilo, CF₃, C₂F₅, OCF₃ ou OC₂F₅; e em que R² é seleccionado no grupo que consiste em alquilo linear ou ramificado em C₁₋₈, cicloalquilo em C₃₋₈, fenilo, naftilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo, benzo[b] tienilo e aralquilo, em que a porção alquilo do resíduo aralquilo é alquilo linear em C₁₋₄, e a porção arilo é seleccionada no grupo que consiste em fenilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo e benzo[b]tienilo, cada arilo ou aralquilo sendo opcionalmente substituído com halogéneo, alquilo linear ou ramificado em C₁₋₄,

alcoxi linear ou ramificado em C₁₋₄, C₃₋₆ cicloalquilo, CF₃, C₂F₅, OCF₃ ou OC₂F₅, com exceção do composto em que R¹ representa 3,4,5-triclorotieno-2-ilo.

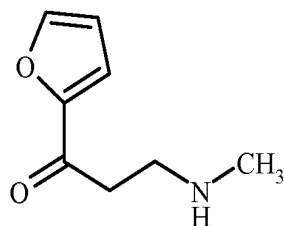
10. Composto da fórmula



VI

e seus sais de adição de ácidos protónicos, em que R⁴ representa metilo, etilo, isobutilo ou terc-butilo.

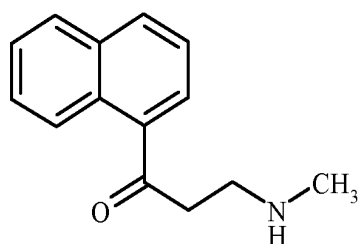
11. Composto da fórmula



VII

e seus sais de adição de ácidos protónico.

12. Composto da fórmula



VIII

e seus sais de adição de ácidos protónicos.