



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년04월11일
(11) 등록번호 10-1027358
(24) 등록일자 2011년03월30일

- (51) Int. Cl.
C07C 215/08 (2006.01) C07C 213/08 (2006.01)
C07C 221/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2005-7000338
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년07월09일
심사청구일자 2008년07월08일
- (85) 번역문제출일자 2005년01월07일
(65) 공개번호 10-2005-0017092
(43) 공개일자 2005년02월21일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/007411
(87) 국제공개번호 WO 2004/005239
국제공개일자 2004년01월15일
- (30) 우선권주장
02015229.4 2002년07월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenij,
1967, 1, pp. 7-9*
Armyanskij Khimicheskij Zhurnal, 1984, 37,
pp. 261-265*
Indian Journal of Chemistry, 1968, 6, pp.
422-427*
Huaxue Xuebao, 1984, 42, pp. 688-692*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
론자 아게
스위스 체하-4052 바젤 뮌헨슈타이너슈트라쎄 38
- (72) 발명자
미셀도미니끄
스위스 체하-3960 시에르 뤼 뒤 스타드 22
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 18 항

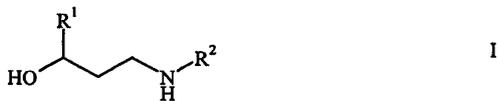
심사관 : 강영진

(54) N-일치환 β-아미노 알코올의 제조 방법

(57) 요약

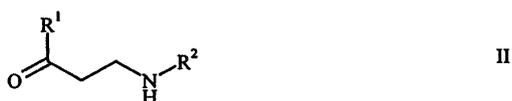
본 발명은 하기 화학식 II 의 N-일치환 β-아미노 케톤 및 이의 프로톤산 부가염의 직접 제조를 통한 하기 화학식 I 의 N-일치환 β-아미노 알코올 및/또는 프로톤산 부가염의 합성 방법에 관한 것이다.

[화학식 I]



(식 중, R¹ 및 R² 는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고, 각각은 알킬, 알콕시 및/또는 할로겐으로 추가로 치환될 수 있다)

[화학식 II]



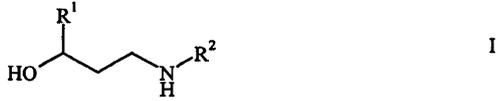
(식 중, R¹ 및 R² 는 상기에서 정의한 바와 같다)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 a) 및 b) 의 단계를 포함하는 하기 화학식 I 의 화합물 또는 프로톤산 부가염

[화학식 I]



(식 중, R¹ 및 R² 는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐, (C₁₋₄알칸디일)페닐, (C₁₋₄알칸디일)나프틸, (C₁₋₄알칸디일)푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)벤조푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)티에닐 또는 (C₁₋₄알칸디일)벤조[b]티에닐을 나타내고, 상기 C₁₋₄알칸디일 잔기는 선형이며, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 잔기 각각은 알킬, 알콕시, 할로겐, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 추가로 치환될 수 있다)

의 제조 방법:

a) (i) 하기 화학식 IV 의 메틸 케톤

[화학식 IV]



(식 중, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같다),

(ii) 하기 화학식 V 의 화합물 또는 프로톤산 부가염

[화학식 V]



(식 중, R² 는 상기에서 정의한 바와 같다), 및

(iii) 포름알데히드, 또는 수용액중 포름알데히드, 1,3,5-트리옥산, 파라포름알데히드 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 포름알데히드 공급원

을 포함하는 혼합물을, 물, 지방족 알코올, 지환족 알코올 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 용매 및 임의로 프로톤산의 존재하에 1.5 bar 초과 압력에서 반응시켜 하기 화학식 II 의 β-아미노 케톤 또는 프로톤산 부가염

[화학식 II]



을 산출하는 단계, 및

b) 상기 β-아미노 케톤의 카르보닐기를 환원시켜 화학식 I 의 화합물 또는 프로톤산 부가염을 산출하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐, (C₁₋₄알칸디일)페닐, (C₁₋₄알칸디일)나프틸, (C₁₋₄알칸디일)푸라닐, (C₁₋₄알칸

디일)벤조푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)티에닐 또는 (C₁₋₄알칸디일)벤조[b]티에닐을 나타내고, 상기 C₁₋₄알칸디일 잔기는 선형이며, 상기 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 잔기 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 화학식 V 의 화합물이 화학식 IV 의 화합물과 동물 이상의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 프로톤산이 카르복실산 또는 무기산인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 지방족 및 지환족 알코올이 선형 또는 분지형 지방족 C₁₋₁₂ 알코올, 지환족 C₅₋₈ 알코올, 디- 및/또는 트리에틸렌 글리콜 및 이의 모노 C₁₋₄ 알킬 또는 아세틸 유도체로 구성된 군에서 선택되고, 상기 각각의 알코올은 1 내지 3 개의 히드록시기를 함유하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 알코올이 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 이소부탄올, tert-부탄올, 1-펜탄올, 2-펜탄올, 3-펜탄올, 1-헥산올, 2-헥산올, 시클로펜탄올, 시클로헥산올, 1,2-에탄디올, 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올, 1,4-부탄디올, 1,2,3-프로판트리올, 1,2,6-헥산트리올, 디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 트리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 및 트리에틸렌 글리콜 모노아세테이트로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 반응 단계 a) 동안의 압력이 1.5 bar 초과 10 bar 이하의 범위인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

하기 화학식 II 의 화합물 또는 이의 프로톤산 부가염.

[화학식 II]



(식 중, R¹ 은 푸라닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 티에닐 또는 벤조[b]티에닐을 나타내고, 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있으며;

R² 는 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐, (C₁₋₄알칸디일)페닐, (C₁₋₄알칸디일)나프틸, (C₁₋₄알칸디일)푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)벤조푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)티에닐 또는 (C₁₋₄알칸디일)벤조[b]티에닐이고, 상기 C₁₋₄알칸디일 잔기는 선형이며, 상기 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤

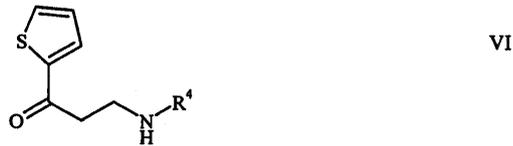
조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 잔기 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있으며,

단, R¹ 이 3,4,5-트리클로로티엔-2-일을 나타내는 화합물은 제외한다)

청구항 10

하기 화학식 VI 의 화합물 또는 이의 프로톤산 부가염.

[화학식 VI]

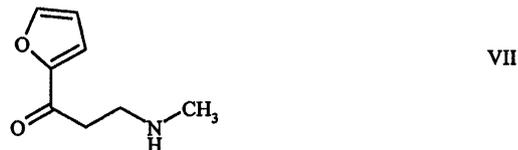


(식 중, R⁴ 는 메틸, 에틸, 이소부틸 또는 tert-부틸을 나타낸다)

청구항 11

하기 화학식 VII 의 화합물 또는 이의 프로톤산 부가염.

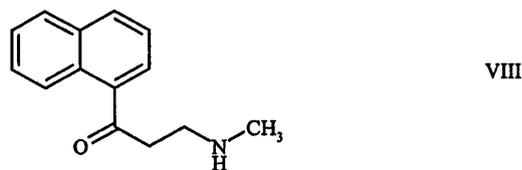
[화학식 VII]



청구항 12

하기 화학식 VIII 의 화합물 또는 이의 프로톤산 부가염.

[화학식 VIII]



청구항 13

하기 화학식 II 의 화합물 또는 프로톤산 부가염

[화학식 II]



(식 중, R¹ 및 R² 는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐, (C₁₋₄알칸디일)페닐, (C₁₋₄알칸디일)나프틸, (C₁₋₄알칸디일)푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)벤조푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)티에닐 또는 (C₁₋₄알칸디일)벤조[b]티에닐을 나타내고, 상기 C₁₋₄알칸디일 잔기는 선형이며, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 잔기 각각은 알킬, 알콕시, 할로젠, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 추가로 치환될 수 있다)

의 제조 방법으로서,

(i) 하기 화학식 IV 의 메틸 케톤

[화학식 IV]



(식 중, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같다),

(ii) 하기 화학식 V 의 화합물 또는 프로톤산 부가염

[화학식 V]



(식 중, R² 는 상기에서 정의한 바와 같다), 및

(iii) 포름알데히드, 또는 수용액중 포름알데히드, 1,3,5-트리옥산, 파라포름알데히드 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 포름알데히드 공급원

을, 물, 지방족 알코올, 지환족 알코올 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 용매 및 임의로 프로톤산의 존재하에 1.5 bar 초과 압력에서 반응시켜 하기 화학식 II 의 β-아미노 케톤 또는 프로톤산 부가염

[화학식 II]



(식 중, R¹ 및 R² 는 상기에서 정의한 바와 같다)

을 산출하는 것을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐, (C₁₋₄알칸디일)페닐, (C₁₋₄알칸디일)나프틸, (C₁₋₄알칸디일)푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)벤조푸라닐, (C₁₋₄알칸디일)티에닐 또는 (C₁₋₄알칸디일)벤조[b]티에닐을 나타내고, 상기 C₁₋₄알칸디일 잔기는 선형이며, 상기 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 잔기 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

삭제

청구항 16

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 화학식 V 의 화합물이 화학식 IV 의 화합물과 동몰 이상의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 17

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 프로톤산이 카르복실산 또는 무기산인 것을 특징으로 하는 방법.

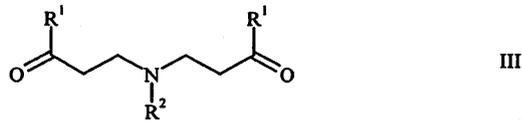
청구항 18

제 16 항에 있어서, 지방족 및 지환족 알코올이 선형 또는 분지형 지방족 C₁₋₁₂ 알코올, 지환족 C₅₋₈ 알코올, 디-

대한 대안적이고 경제적으로 유리한 근거를 확립한다.

[0008] 화학식 II 의 화합물은 염산 존재하에서 케톤과 포름알데히드 및 1 차 또는 2 차 알킬아민을 반응시킴으로써 1922 년에 최초로 합성하였다 (Mannich, C. 등, Chem. Ber. 55 (1922) 356-365). 1 차 알킬아민과의 상기 반응에서는, 하기 화학식 III 의 3 차 β-케토 아민의 히드로클로라이드의 형성이 화학식 II 의 2 차 β-케토 아민의 히드로클로라이드의 형성보다 우세하다.

화학식 III



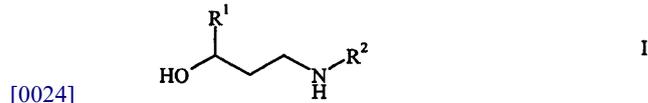
- [0009]
- [0010] 이러한 발견은 Blicke 등 (J. Am. Chem. Soc. 64 (1942) 451-454) 및 Becker 등 (Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. Leuna-Merseburg. 11 (1969) 38-41) 에 의해서 지지되었다.
- [0011] Mannich 등에 따르면, 화학식 III 의 3 차 β-케토 아민의 증기 증류는 화학식 II 의 2 차 β-케토 아민을 아주 만족스러운 수율로 형성시키며, 동시에 비닐 화합물 및 기타 부산물도 형성시킨다.
- [0012] 출발 화합물의 50 % 초과 손실에도 불구하고, 대안적인 방법의 결여로 인해, 상기 방법은 아직도 2 차 β-케토 아민의 제조에 사용된다.
- [0013] 현재 알려진 β-케토 아민 제조 방법의 다른 단점은 화학식 III 의 불필요한 부산물로부터 화학식 II 의 원하는 중간체 화합물의 단리의 필요성이다.
- [0014] EP-A 457 559 및 EP-A 650 965 는 메틸 케톤과 파라포름알데히드 및 디메틸아민의 Mannich 형 반응 후, 카르보닐기의 환원을 통한 N,N-디메틸 β-아미노 알코올의 제조를 기재하고 있다. 알킬 또는 아릴 에테르 유도체를 산출하는 히드록실기의 반응 후, 하나의 메틸 라디칼을 제거하여, 어렵고 고가인 반응을 필요로 하는 N-일치환 화합물을 수득한다.
- [0015] Becker 등 만이 질소 공급원으로서 N-메틸암모늄 옥살레이트를 사용하여 약 60 % 수율의 N-모노메틸 β-케토 아민을 갖는 몇가지 예를 개시한다. 그럼에도 불구하고, Becker 등에 의해 개시된 방법은 아미노 옥살레이트의 사용에 완전히 의존하기 때문에 유리하지 못하다. 유리 아민 또는 대응하는 히드로클로라이드와는 다르게, 1 차 아민의 옥살레이트는 시판되고 있지 않으며, 이들의 제조는 추가의 합성 및 정제 단계를 필요로 한다.
- [0016] 옥살레이트의 사용은 또한 이후의 단계에서 등가물의 부가의 환원, 케톤 중간체를 표제 화합물로 환원시키는 것을 필요로 하기 때문에 불리하다.
- [0017] 화학식 I 의 N-일치환 β-아미노 알코올 및 이의 에테르 유도체의 공지의 제조 방법은 모두 본 발명의 화학식 II 의 N-일치환 β-케토 아민에 필적하는 중간체 생성물을 포함하거나, 의도하거나, 관계하고 있지 않다. 새로운 제조 방법을 발견하기 위해 수많은 노력이 있었으나, N-일치환 β-케토 아민의 직접 합성 및 이후의 N-일치환 β-아미노 알코올로의 환원에 대한 본 발명의 경로는 아직 밝혀지지 않았다.

발명의 상세한 설명

- [0018] 해결하고자 하는 과제는 N-일치환 β-아미노 알코올 및 이의 유도체를 고수율로 합성하기 위한 대안적이고 효과적인 방법을 제공하는 것이었다. 또한, 제안된 방법은 사용되는 아미노 또는 카르보닐 화합물의 입체 형세와 관계없이 고수율을 제공해야만 한다.
- [0019] 상기 언급한 문제는 청구항 제 1 항에 의하여 해결될 수 있다.
- [0020] 용매 및 임의로 프로톤산의 존재하에 1.5 bar 초과 압력에서 포름알데히드와 반응시킨 시판되는 메틸 케톤 및 1 차 아민 및/또는 프로톤산 부가염으로 출발하여, 원하는 N-일치환 β-아미노 알코올로 직접 환원될 수 있는 N-일치환 β-아미노 케톤을 고수율로 수득하였다.
- [0021] 본 발명의 방법의 또다른 잇점으로서, 입수가 용이하고 저렴하며, 고체 화합물이기 때문에 취급이 용이한 메틸 아민 히드로클로라이드의 직접 사용에 의해서 N-모노메틸 β-아미노 케톤을 고수율로 수득할 수 있다.

[0022] 본 발명은 하기 a) 및 b) 의 단계를 포함하는 하기 화학식 I 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염

[0023] [화학식 I]



[0025] (식 중, R¹ 및 R² 는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고, 각각은 알킬, 알콕시 및/또는 할로젠으로 추가로 치환될 수 있다)

[0026] 의 제조 방법을 기재한다:

[0027] a) (i) 하기 화학식 IV 의 메틸 케톤

화학식 IV



[0029] (식 중, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같다),

[0030] (ii) 하기 화학식 V 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염

화학식 V

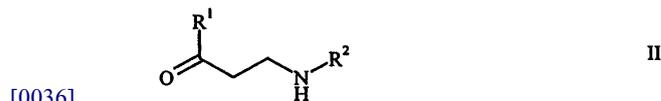


[0032] (식 중, R² 는 상기에서 정의한 바와 같다), 및

[0033] (iii) 포름알데히드, 또는 수용액중 포름알데히드, 1,3,5-트리옥산, 파라포름알데히드 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 포름알데히드 공급원

[0034] 을 포함하는 혼합물을, 물, 지방족 알코올, 지환족 알코올 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 용매 및 임의로 프로톤산의 존재하에 1.5 bar 초과 압력에서 반응시켜 하기 화학식 II 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염

[0035] [화학식 II]



[0037] 을 산출하는 단계, 및

[0038] b) 상기 β-아미노 케톤의 카르보닐기를 환원시켜 화학식 I 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염을 산출하는 단계.

[0039] 바람직한 양태에 있어서, R¹ 및 R² 는 독립적으로 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 또는 아르알킬을 나타낼 수 있고, 상기 아르알킬 잔기의 알킬 부분은 선형 C₁₋₄ 알킬이며, 아릴 부분은 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐 및 벤조[b]티에닐로 구성된 군에서 선택되고, 아릴 또는 아르알킬 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있다.

[0040] R¹ 은 푸라닐 또는 티에닐을 나타내는 것이 특히 바람직하다.

[0041] 또한, R² 는 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬을 나타내는 것이 특히 바람직하다. R² 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소

프로필, 부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸을 나타내는 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0042] 바람직하게는, 화학식 V 의 화합물은 유리 아민 및/또는 프로톤산 부가염으로서 사용된다. 유리 아민, 포르메이트, 아세테이트, 옥살레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 또는 이의 혼합물이 특히 바람직하다. 유리 아민 및/또는 히드로클로라이드가 더욱 특히 바람직하다.

[0043] 바람직한 양태에 있어서, 화학식 V 의 화합물은 화학식 IV 의 화합물과 동몰 이상의 양으로 존재한다. 화학식 V 의 화합물과 화학식 IV 의 화합물의 몰비는 1 내지 2 인 것이 특히 바람직하다.

[0044] 바람직한 양태에 있어서, 용매는 물, 지방족 또는 지환족 알코올 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0045] 특히 바람직한 알코올은 선형 또는 분지형 지방족 C₁₋₁₂ 알코올, 지환족 C₅₋₈ 알코올, 이량체 및/또는 삼량체성 에틸렌 글리콜 또는 이의 모노 C₁₋₄ 알킬 또는 아세틸 유도체이고, 상기 각각의 알코올은 1 내지 3 개의 히드록시기를 함유한다.

[0046] 상기 알코올에 대한 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 이소부탄올, tert-부탄올, 2-부탄올, 1-펜탄올, 2-펜탄올, 3-펜탄올, 1-헥산올, 2-헥산올, 시클로펜탄올, 시클로헥산올, 1,2-에탄디올, 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올, 1,4-부탄디올, 1,2,3-프로판트리올, 1,2,6-헥산트리올, 디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 트리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 및 트리에틸렌 글리콜 모노아세테이트이다.

[0047] 바람직하게는, 상기 알코올은 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 이소부탄올, tert-부탄올, 디에틸렌 글리콜 또는 트리에틸렌 글리콜이다.

[0048] 프로톤산은 임의의 유기 또는 무기산 일 수 있고, 상기 산은 바람직하게는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 벤조산, HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄ 및 H₃PO₄ 로 구성된 군에서 선택된다. 바람직한 양태에 있어서, 프로톤산은 모노알칼리 말로네이트, 알칼리 하이드로겐설페이트, 알칼리 하이드로겐포스페이트 및 알칼리 하이드로겐카보네이트와 같은 다염기성 유기 또는 무기산의 산성염 일 수 있다. 더욱 바람직하게는, 프로톤산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, HCl 및 HBr 로 구성된 군에서 선택되고, 더욱 바람직하게는 포름산, 아세트산, HCl 및 HBr 로 구성된 군에서 선택된다.

[0049] 바람직하게는, 반응 단계 a) 는 아민 또는 프로톤산의 부가염의 첨가에 의해서 수행되는데, 그 이유는 화학식 II 의 증류된 유리 β-아미노 케톤이 저장 동안에 분해되어 부산물을 형성하는 경향이 있는 반면, 대응하는 부가염은 분해없이 장기간 저장될 수 있기 때문이다. 상기 생성물에서, 유리 아민 및 이의 염의 비는 반응 단계 a) 동안에 전체 아민량에 대한 첨가된 아민 및 프로톤산의 부가염의 비에 대응한다.

[0050] 바람직한 양태에 있어서, 반응 단계 a) 동안의 압력은 1.5 bar 초과, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 10 bar 범위, 특히 바람직하게는 1.5 내지 5 bar 범위이다.

[0051] Becker 등 과는 다르게, 본 발명의 방법은 통상적으로 N-일치환 β-케토 아민 및 이의 프로톤산 부가염의 직접 제조를 허용한다. 본 발명의 방법에 의해서 수득되는 생성물은 환원될 수 있거나, 또는 이후에 다른 염으로의 추가 전환없이 반응될 수 있다.

[0052] 본 발명은 또한 하기 화학식 II 의 화합물 및 이의 프로톤산 부가염을 제공한다.

[0053] [화학식 II]



[0054] (식 중, R¹ 은 푸라닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 티에닐 또는 벤조[b]티에닐을 나타내고, 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있으며,

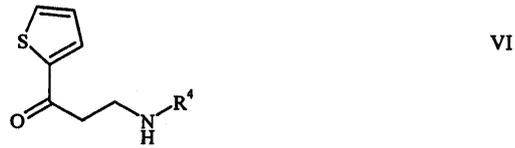
[0055] R² 는 선형 또는 분지형 C₁₋₈ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐

및 아르알킬로 구성된 군에서 선택되고, 상기 아르알킬 잔기의 알킬 부분은 선형 C₁₋₄ 알킬이며, 아릴 부분은 페닐, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐 및 벤조[b]티에닐로 구성된 군에서 선택되고, 아릴 또는 아르알킬 각각은 할로겐, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알킬, 선형 또는 분지형 C₁₋₄ 알콕시, C₃₋₆ 시클로알킬, CF₃, C₂F₅, OCF₃ 또는 OC₂F₅ 로 치환될 수 있으며,

[0057] 단, R¹ 이 티에닐이고 R² 가 벤질인 화합물은 제외한다)

[0058] 본 발명은 또한 하기 화학식 VI 의 화합물 및 이의 프로톤산 부가염을 제공한다.

화학식 VI

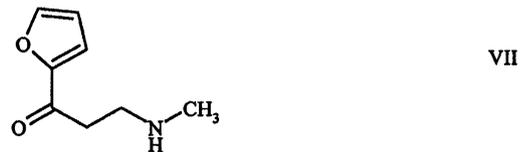


[0059]

[0060] (식 중, R⁴ 는 메틸, 에틸, 이소부틸 및 tert-부틸을 나타낸다)

[0061] 본 발명은 또한 하기 화학식 VII 의 화합물 및 이의 프로톤산 부가염을 제공한다.

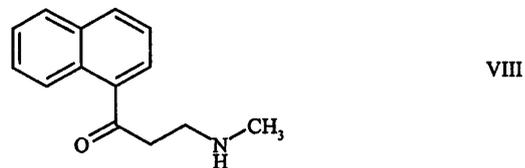
화학식 VII



[0062]

[0063] 본 발명은 또한 하기 화학식 VIII 의 화합물 및 이의 프로톤산 부가염을 제공한다.

화학식 VIII



[0064]

[0065] 본 발명은 또한 하기 화학식 II 의 화합물 및 프로톤산 부가염

[0066] [화학식 II]



[0067]

[0068] (식 중, R¹ 및 R² 는 독립적으로 알킬, 시클로알킬, 아릴 또는 아르알킬을 나타내고, 각각은 알킬, 알콕시 및/또는 할로젠으로 추가로 치환될 수 있다)

[0069] 의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은

[0070] (i) 하기 화학식 IV 의 메틸 케톤

[0071] [화학식 IV]



[0072]

[0073] (식 중, R¹ 은 상기에서 정의한 바와 같다),

[0074] (ii) 하기 화학식 V 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염

[0075] [화학식 V]

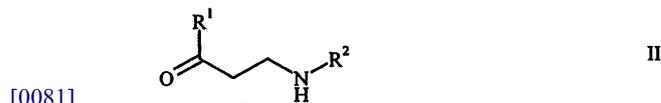


[0077] (식 중, R^2 는 상기에서 정의한 바와 같다), 및

[0078] (iii) 포름알데히드, 또는 수용액중 포름알데히드, 1,3,5-트리옥산, 파라포름알데히드 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 포름알데히드 공급원

[0079] 을 포함하는 혼합물을, 물, 지방족 알코올, 지환족 알코올 및 이의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 용매 및 임의로 프로톤산의 존재하에 1.5 bar 초과 압력에서 반응시켜 하기 화학식 II 의 화합물 및/또는 프로톤산 부가염

[0080] [화학식 II]



[0082] (식 중, R^1 및 R^2 는 상기에서 정의한 바와 같다)

[0083] 을 산출하는 것을 포함한다.

[0084] 바람직한 양태에 있어서, R^1 및 R^2 는 독립적으로 선형 또는 분지형 C_{1-8} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 벤조[b]티에닐 및 아르알킬을 나타내고, 상기 아르알킬 잔기의 알킬 부분은 선형 C_{1-4} 알킬이며, 아릴 부분은 페닐, 나프틸, 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐 및 벤조[b]티에닐로 구성된 군에서 선택되고, 아릴 또는 아르알킬 각각은 할로젠, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알킬, 선형 또는 분지형 C_{1-4} 알콕시, C_{3-6} 시클로알킬, CF_3 , C_2F_5 , OCF_3 또는 OC_2F_5 로 치환될 수 있다.

[0085] R^1 은 푸라닐 또는 티에닐을 나타내는 것이 특히 바람직하다. 또한, R^2 는 선형 또는 분지형 C_{1-8} 알킬을 나타내는 것이 특히 바람직하다. R^2 는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸을 나타내는 것이 더욱 특히 바람직하다.

[0086] 바람직하게는, 화학식 V 의 화합물은 유리 아민 및/또는 이의 프로톤산 부가염으로서 사용될 수 있다. 유리 아민, 포르메이트, 아세테이트, 옥살레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 또는 이의 혼합물이 특히 바람직하다. 유리 아민 및/또는 히드로클로라이드가 더욱 특히 바람직하다.

[0087] 한가지 바람직한 양태에 있어서, 화학식 V 의 화합물은 화학식 IV 의 화합물과 동몰 이상의 양으로 존재한다. 화학식 V 의 화합물과 화학식 IV 의 화합물의 몰비는 1 내지 2 인 것이 특히 바람직하다.

[0088] 바람직한 양태에 있어서, 용매는 물, 지방족 또는 지환족 알코올 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0089] 특히 바람직한 알코올은 선형 또는 분지형 지방족 C_{1-12} 알코올, 지환족 C_{5-8} 알코올, 이량체 및/또는 삼량체성 에틸렌 글리콜 또는 이의 모노 C_{1-4} 알킬 또는 아세틸 유도체이고, 상기 각각의 알코올은 1 내지 3 개의 히드록시기를 함유한다.

[0090] 상기 알코올에 대한 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 이소부탄올, tert-부탄올, 2-부탄올, 1-펜탄올, 2-펜탄올, 3-펜탄올, 1-헥산올, 2-헥산올, 시클로펜탄올, 시클로헥산올, 1,2-에탄디올, 1,2-프로판디올, 1,2-부탄디올, 2,3-부탄디올, 1,4-부탄디올, 1,2,3-프로판트리올, 1,2,6-헥산트리올, 디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 트리에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 트리에틸렌 글리콜 모노부틸 에테르 및 트리에틸렌 글리콜 모노아세테이트이다.

[0091] 바람직하게는, 상기 알코올은 에탄올, 프로판올, 이소프로필 알코올, 부탄올, 이소부탄올, tert-부탄올, 디에틸

렌 글리콜 또는 트리에틸렌 글리콜이다.

- [0092] 프로톤산은 임의의 유기 또는 무기산 일 수 있고, 상기 산은 바람직하게는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 벤조산, HF, HCl, HBr, HI, H₂SO₄ 및 H₃PO₄ 로 구성된 군에서 선택된다. 바람직한 양태에 있어서, 프로톤산은 모노알칼리 말로네이트, 알칼리 하이드로겐설페이트, 알칼리 하이드로겐포스페이트 및 알칼리 하이드로겐카보네이트와 같은 다염기성 유기 또는 무기산의 산성염이다. 더욱 바람직하게는, 프로톤산은 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, HCl 및 HBr 로 구성된 군에서 선택되고, 더욱 바람직하게는 포름산, 아세트산, HCl 및 HBr 로 구성된 군에서 선택된다.
- [0093] 바람직한 양태에 있어서, 반응 동안의 압력은 1.5 bar 초과, 더욱 바람직하게는 1.5 내지 10 bar 범위, 특히 바람직하게는 1.5 내지 5 bar 범위이다.

실시예

- [0094] 다음에, 비제한적인 실시예에 의해서 본 발명을 설명한다.
- [0095] 실시예 1 내지 8 의 일반적 과정
- [0096] 메틸 케톤 (1 당량 (eq)), 1 차 알킬 아민 및/또는 이의 부가염 (1.1 내지 1.5 eq), 포름알데히드 (1.4 내지 1.5 eq), 용매의 혼합물을, 임의로는 프로톤산 존재하에, 오토클레이브 내에서 5 내지 24 시간 동안 1.5 bar 초과 압력으로 가열한다. 그 후, 반응 용액을 20 °C 로 냉각시킨다. 임의로는, 반응 용매의 일부 또는 전부를 제거할 수 있으며, 필요한 경우 생성물의 침전을 용이하게 하기 위해서, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 알코올과 같은 용매를 강하게 교반하면서 첨가할 수 있다. 현탁액을 냉각시키고 (0 내지 20 °C), 침전후 여과하고 (0.5 내지 10 시간), 임의로 세정하고 건조시켜 담황색 내지 백색 분말을 50 내지 75 % 수율로 산출한다. 생성물은 필요에 따라 이소프로필 알코올 및/또는 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킬 수 있다. 주위 조건에서 유리 염기의 안정성이 충분하다면, 유기 용매 및 수성 염기로 추출하여 유리 염기를 산출한다.
- [0097] 비교예 1 내지 6 의 일반적 과정
- [0098] 메틸 케톤 (1 eq), 1 차 알킬 아민 및/또는 이의 부가염 (1 내지 1.5 eq), 포름알데히드 (1.0 내지 1.5 eq) 의 혼합물을, 임의로는 프로톤산 존재하에, 환류 용매중에서 5 내지 24 시간 동안 가열한다. 그 후, 혼합물을 20 °C 로 냉각시킨다. 임의로는, 반응 용매의 일부 또는 전부를 제거할 수 있으며, 필요한 경우 생성물의 침전을 용이하게 하기 위해서, 에틸 아세테이트 또는 이소프로필 알코올과 같은 용매를 강하게 교반하면서 첨가할 수 있다. 현탁액을 냉각시키고 (0 내지 20 °C), 침전후 여과하고 (0.5 내지 10 시간), 임의로 세정하고 건조시켜 담황색 내지 백색 분말을 30 내지 45 % 수율로 산출한다. 생성물은 필요에 따라 이소프로필 알코올 및/또는 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킬 수 있다.
- [0099] 실시예 1
- [0100] 3-(메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 티오펜-2-일, R² = 메틸)
- [0101] 2-아세틸티오펜 (25.5 g, 200 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (14.9 g, 220 mmol, 1.1 eq); 파라포름알데히드 (8.2 g, 280 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (1.0 g); 에탄올 (100 mL); 110 °C 9 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 진공 하에서 에탄올 (50 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (200 mL) 첨가; 약 71 % 수율.
- [0102] ¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 400 MHz): 9.16 (2H,s,br), 8.07 (1H,dd,J=5.0,1.0), 8.01 (1H,dd,J=3.8,1.0), 7.29 (1H,dd,J=5.0,3.8), 3.49 (2H,t), 3.20 (2H,t), 2.56 (3H,s).
- [0103] ¹³C-NMR δ (DMSO-d₆, 100 MHz): 189.9, 142.7, 135.4, 133.8, 128.8, 43.1, 34.6, 32.4.
- [0104] 실시예 2
- [0105] 3-(메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 티오펜-2-일, R² = 메틸)
- [0106] 2-아세틸티오펜 (24.9 g, 197 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (14.8 g, 219 mmol, 1.1 eq); 파라포름알데히드 (8.3 g, 276 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (1.1 g); 이소프로필 알코올 (100 mL); 110 °C 8 시간; 약 2 내지

2.5 bar; 이소프로필 알코올 (50 mL) 첨가; 약 65 % 수율.

- [0107] 비교예 1
- [0108] 3-(메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ 메틸)
- [0109] 2-아세틸티오펜 (7.9 g, 300 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (30.4 g, 450 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (12.6 g, 420 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (1.5 g); 이소프로필 알코올 (200 mL); 8 시간 가열 환류 (82 °C); 에틸 아세테이트 (200 mL) 첨가; 약 43 % 수율.
- [0110] 실시예 3
- [0111] 3-(에틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ 에틸)
- [0112] 2-아세틸티오펜 (6.3 g, 50 mmol); 에틸아민 히드로클로라이드 (6.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (0.3 g); 에탄올 (35 mL); 110 °C 9 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 진공하에서 에탄올 (25 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (50 mL) 첨가; 약 73 % 수율.
- [0113] $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 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).
- [0114] 비교예 2
- [0115] 3-(에틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ 에틸)
- [0116] 2-아세틸티오펜 (12.6 g, 100 mmol); 에틸아민 히드로클로라이드 (12.2 g, 150 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (0.5 g); 에탄올 (70 mL); 6 시간 가열 환류 (78 °C); 진공하에서 에탄올 (25 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (70 mL) 첨가; 약 31 % 수율.
- [0117] 실시예 4
- [0118] 3-(이소부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ 이소부틸)
- [0119] 2-아세틸티오펜 (6.3 g, 50 mmol); 이소부틸아민 히드로클로라이드 (8.3 g, 75 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (0.3 g); 에탄올 (35 mL); 110 °C 9 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 진공하에서 에탄올 (35 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (50 mL) 첨가; 약 56 % 수율.
- [0120] $^1\text{H-NMR}$ δ (DMSO- d_6 , 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).
- [0121] 비교예 3
- [0122] 3-(이소부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ 이소부틸)
- [0123] 2-아세틸티오펜 (12.6 g, 100 mmol); 이소부틸아민 히드로클로라이드 (16.5 g, 150 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (0.5 g); 부탄올 (70 mL); 7 시간 가열 환류 (108 °C); 에틸 아세테이트 (100 mL) 첨가; 약 40 % 수율.
- [0124] 실시예 5
- [0125] 3-(tert-부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, $R^1 =$ 티오펜-2-일, $R^2 =$ tert-부틸)
- [0126] 2-아세틸티오펜 (6.3 g, 50 mmol); tert-부틸아민 히드로클로라이드 (8.3 g, 75 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (0.3 g); 부탄올 (35 mL); 117 °C 9 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 에틸 아세테이트 (50 mL) 첨가; 약 52 % 수율.
- [0127] $^1\text{H-NMR}$ δ (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).

- [0128] 비교예 4
- [0129] 3-(tert-부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 티오펜-2-일, R² = tert-부틸)
- [0130] 2-아세틸티오펜 (12.6 g, 100 mmol); tert-부틸아민 히드로클로라이드 (16.5 g, 150 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (0.5 g); 부탄올 (70 mL); 18 시간 가열 환류 (108 °C); 에틸 아세테이트 (100 mL) 첨가; 약 37 % 수율.
- [0131] 실시예 6
- [0132] 3-(메틸아미노)-1-(푸란-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 푸란-2-일, R² = 메틸)
- [0133] 2-아세틸푸란 (7.5 g, 68 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (6.9 g, 102 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (3.1 g, 102 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (1.15 g); 에탄올 (35 mL); 110 °C 8 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 진공하에서 에탄올 (30 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (50 mL) 첨가; 약 64 % 수율.
- [0134] ¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 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).
- [0135] 비교예 5
- [0136] 3-(메틸아미노)-1-(푸란-2-일)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 푸란-2-일, R² = 메틸)
- [0137] 2-아세틸푸란 (11.0 g, 100 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (10.1 g, 150 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (0.5 g); 부탄올 (70 mL); 7 시간 가열 환류 (108 °C); 에틸 아세테이트 (100 mL) 첨가; 약 44 % 수율.
- [0138] 실시예 7
- [0139] 3-(메틸아미노)-1-페닐프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 페닐, R² = 메틸)
- [0140] 2-아세토펜논 (21.0 g, 175 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (17.5 g, 263 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (7.9 g, 263 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (1.1 g); 에탄올 (130 mL); 115 °C 24 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 에틸 아세테이트 (170 mL) 첨가; 약 52 % 수율.
- [0141] ¹H-NMR 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).
- [0142] 실시예 8
- [0143] 3-(메틸아미노)-1-(2-나프틸)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 2-나프틸, R² = 메틸)
- [0144] 2-아세토나프톤 (8.5 g, 50 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (5.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (2.1 g, 75 mmol, 1.5 eq); 진한 HCl (0.3 g); 에탄올 (35 mL); 117 °C 14 시간; 약 2 내지 2.5 bar; 진공하에서 에탄올 (35 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (50 mL) 첨가; 약 60 % 수율.
- [0145] ¹H-NMR 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).
- [0146] 비교예 6
- [0147] 3-(메틸아미노)-1-(2-나프틸)프로판-1-온 히드로클로라이드 (II, R¹ = 2-나프틸, R² = 메틸)
- [0148] 2-아세토나프톤 (17.0 g, 100 mmol); 메틸아민 히드로클로라이드 (10.1 g, 150 mmol, 1.5 eq); 파라포름알데히드 (4.1 g, 140 mmol, 1.4 eq); 진한 HCl (0.5 g); 에탄올 (70 mL); 5 시간 가열 환류 (78 °C); 진공하에서 에탄올 (30 mL) 제거; 에틸 아세테이트 (100 mL) 첨가; 약 42 % 수율.
- [0149] 실시예 9

- [0150] 3-(메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올 (I, R¹ = 티오펜-2-일, R² = 메틸)
- [0151] 3-(메틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올 히드록로라이드 (10.3 g, 50 mmol) 와 에탄올 (35 mL) 의 혼합물에 수산화나트륨 (50 % 수용액 4.0 g) 을 4 °C 에서 약 5 분 내에 첨가하였다. 그 후, 순수한 수소화붕소나트륨 (0.95 g, 25 mmol, 1.0 eq) 을 약 30 분 내에 7 회 분할하여 첨가하였다. 첨가 완료시, 현탁액을 동일 온도에서 4 시간 동안 교반한 후, 아세톤 (10.0 mL) 을 5 분 내에 적하하고, 혼합물을 10 분간 추가로 교반하였다. 이어서, 물 (20 mL) 을 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 진공하에서 약 5 배 농축시키고, 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르 (2 × 20 mL) 로 추출하였다. 수집한 유기상을 진공하에서 최종적으로 농축시켜 오렌지색 오일을 산출하였으며, 이것은 수시간 후에 자발적으로 결정화되었다. 마지막으로, 오렌지색 고체를 수득하였다 (7.2 g, 84 % 수율). 이 화합물은 이후에 추가의 정제없이 사용될 수 있다.
- [0152] ¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 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).
- [0153] ¹³C-NMR δ (DMSO-d₆, 100 MHz): 150.9, 126.3, 123.7, 122.3, 67.8, 48.5, 38.7, 36.0.
- [0154] 실시예 10
- [0155] 3-(이소부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올 (I, R¹ = 티오펜-2-일, R² = 메틸)
- [0156] 3-(이소부틸아미노)-1-(티오펜-2-일)프로판-1-올 히드록로라이드 (4.2 g, 19.4 mmol) 와 에탄올 (10 mL) 의 혼합물에 수산화나트륨 (50 % 수용액 1.6 g) 을 4 °C 에서 약 20 분 내에 첨가하였다. 그 후, 순수한 수소화붕소나트륨 (0.37 g, 9.7 mmol, 1.0 eq) 을 약 30 분 내에 7 회 분할하여 첨가하였다. 첨가 완료시, 현탁액을 동일 온도에서 4 시간 동안 교반한 후, 아세톤 (10.0 mL) 을 20 분 내에 적하하고, 혼합물을 10 분간 추가로 교반하였다. 그 후, 침전물을 여과에 의해서 제거하고, 혼합물을 진공하에서 농축시켜 오렌지색 오일을 산출하였다. 미정제 생성물을 메틸렌 클로라이드/메탄올/수산화암모늄의 40:10:1 (v:v:v) 혼합물 (25 % 수용액) 을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 3.1 g (76 % 수율) 을 산출하였다.
- [0157] ¹H-NMR δ (DMSO-d₆, 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).
- [0158] ¹³C-NMR δ (DMSO-d₆, 100 MHz): 150.9, 126.3, 123.8, 122.5, 72.1, 57.8, 48.5, 37.4, 28.2, 20.8.