

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4546242号
(P4546242)

(45) 発行日 平成22年9月15日(2010.9.15)

(24) 登録日 平成22年7月9日(2010.7.9)

| | | |
|-----------------------|------------------|----------------|
| (51) Int. Cl. | | F I |
| C O 7 C 213/00 | (2006.01) | C O 7 C 213/00 |
| C O 7 C 215/08 | (2006.01) | C O 7 C 215/08 |
| C O 7 C 225/16 | (2006.01) | C O 7 C 225/16 |
| C O 7 D 307/52 | (2006.01) | C O 7 D 307/52 |
| C O 7 D 333/58 | (2006.01) | C O 7 D 333/58 |

請求項の数 20 (全 21 頁)

| | | | |
|---------------|-------------------------------|-----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2004-518758 (P2004-518758) | (73) 特許権者 | 398075600 ロンザ アーゲー |
| (86) (22) 出願日 | 平成15年7月9日(2003.7.9) | | スイス国、シーエイチー4052 バーゼ ル、ミュンヘンシュタイナーシュトラッセ 38 |
| (65) 公表番号 | 特表2005-532383 (P2005-532383A) | (74) 代理人 | 100058479 弁理士 鈴江 武彦 |
| (43) 公表日 | 平成17年10月27日(2005.10.27) | (74) 代理人 | 100091351 弁理士 河野 哲 |
| (86) 国際出願番号 | PCT/EP2003/007411 | (74) 代理人 | 100088683 弁理士 中村 誠 |
| (87) 国際公開番号 | W02004/005239 | (74) 代理人 | 100108855 弁理士 蔵田 昌俊 |
| (87) 国際公開日 | 平成16年1月15日(2004.1.15) | (74) 代理人 | 100075672 弁理士 峰 隆司 |
| 審査請求日 | 平成18年5月11日(2006.5.11) | | |
| (31) 優先権主張番号 | 02015229.4 | | |
| (32) 優先日 | 平成14年7月9日(2002.7.9) | | |
| (33) 優先権主張国 | 欧州特許庁 (EP) | | |

最終頁に続く

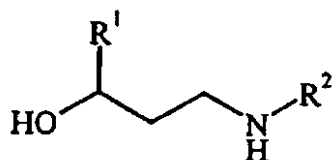
(54) 【発明の名称】 N-モノ置換β-アミノアルコールの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】

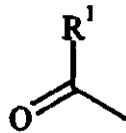


I

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩(式中、 R^1 および R^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリール基を表し、各アリール、アラルキルまたはヘテロアリール基は、アルキル、アルコキシおよび/またはハロゲンによりさらに置換されるかまたは無置換である)の製造方法であって、以下の

a) (i) 式

【化 2】



IV

のメチルケトン（ R^1 は上記定義の通りである）、および
 (i i) 式

【化 3】

10



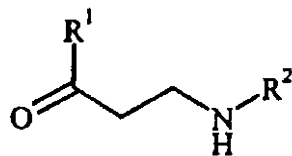
V

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（ R^2 は上記定義の通りである）、および
 (i i i) ホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド水溶液、1, 3, 5 - トリオキサン、
 パラホルムアルデヒドおよびそれらの混合物からなる群より選択されるホルムアルデ
 ヒドの供給源

を含む混合物を、水、脂肪族アルコール、脂環式アルコールおよびその混合物からなる群
 より選択される溶媒、およびプロトン酸の存在下または不存在下で、反応させて、式

20

【化 4】



II

の - ケトアミンおよび/またはプロトン酸の付加塩を得る工程、および

b) 前記 - ケトアミンのカルボニル基を還元して式 I の化合物および/またはプロト
 ン酸の付加塩を得る工程

30

を含み、

前記工程 a) を 1 . 5 パールを超える圧力で行う方法。

【請求項 2】

R^1 が、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、
 フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルからな
 る群より選択され、前記アラルキル残基のアルキル部は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、前記
アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニル、ナフチル
、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルは、ハ
ロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6}
シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換されるかまたは
 は無置換である請求項 1 記載の方法。

40

【請求項 3】

R^2 が直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、
 フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニル、およびアラルキルからな
 る群より選択され、前記アラルキル残基のアルキル部は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、前記
アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニル、ナフチル
、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルは、ハ
ロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6}
シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 、または OC_2F_5 により置換されるかま

50

たは無置換である請求項 1 または 2 記載の方法。

【請求項 4】

前記式 V の化合物が、前記式 I V の化合物の量と少なくとも等モル量で存在する請求項 1 ないし 3 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 5】

前記プロトン酸が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、HF、HCl、HBr、HI、H₂SO₄、H₃PO₄、マロン酸モノアルカリ塩、硫酸水素アルカリ塩、リン酸水素アルカリ塩および炭酸水素アルカリ塩からなる群より選択される請求項 1 ないし 4 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 6】

脂肪族および脂環式アルコールが、直鎖または分枝鎖脂肪族 C₁₋₁₂ アルコール、脂環式 C₅₋₈ アルコール、ジエチレングリコールおよびトリエチレングリコールならびにジエチレングリコールもしくはトリエチレングリコールのモノ C₁₋₄ アルキルまたはアセチル誘導体からなる群より選択され、前記アルコールのそれぞれが 1 ~ 3 個のヒドロキシ基を含む請求項 1 ないし 5 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 7】

前記アルコールが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、1,2-エタンジオール、1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、1,2,3-プロパントリオール、1,2,6-ヘキサントリオール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノアセテート、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテルおよびトリエチレングリコールモノアセテートからなる群より選択される請求項 6 記載の方法。

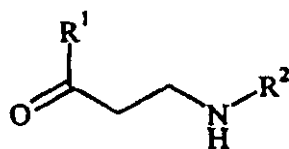
【請求項 8】

前記反応工程 a) 中の圧力が 1.5 バールを超える請求項 1 ないし 7 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 9】

式

【化 5】



II

の化合物またはそのプロトン酸付加塩（式中、R¹ は、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チエニルまたはベンゾ [b] チエニルを表し、各々は、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 C₁₋₄ アルキル、直鎖または分枝鎖 C₁₋₄ アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、CF₃、C₂F₅、OCF₃ または OC₂F₅ により置換されるかまたは無置換であり、R² は、直鎖または分枝鎖 C₁₋₈ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルからなる群より選択され、前記アラルキル残基のアラルキル部は直鎖 C₁₋₄ アルキルであり、前記アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルはハロゲン、直鎖または分枝鎖 C₁₋₄ アルキル、直鎖または分枝鎖 C₁₋₄ アルコキシ、C₃₋₆ シクロアルキル、CF₃、C₂F₅、OCF₃ または OC₂F₅ により置換されるか

10

20

30

40

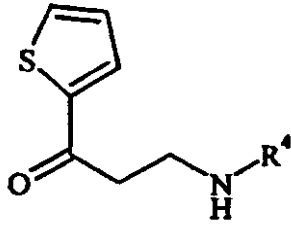
50

または無置換である) (ただし、 R^1 が 3, 4, 5-トリクロロチエン-2-イルを表し、 R^2 がベンジルを表す化合物を除く)。

【請求項 10】

式

【化 6】



VI

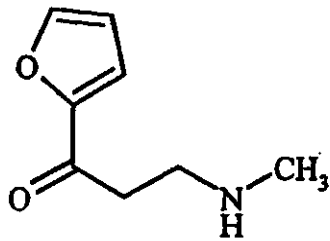
10

の化合物またはそのプロトン酸付加塩 (式中、 R^4 は、メチル、エチル、イソブチルまたは tert-ブチルを表す)。

【請求項 11】

式

【化 7】



VII

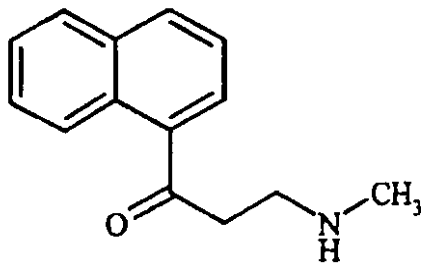
20

の化合物またはそのプロトン酸付加塩。

【請求項 12】

式

【化 8】



VIII

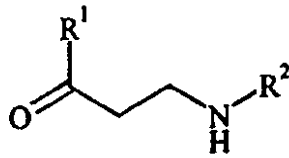
40

の化合物またはそのプロトン酸付加塩。

【請求項 13】

式

【化 9】



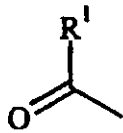
II

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^1 および R^2 は、独立に、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたはヘテロアリール基を表し、各々は、さら

10

(i) 式

【化 10】



IV

のメチルケトン（式中、 R^1 は上記定義の通りである）および

(i i) 式

【化 11】



V

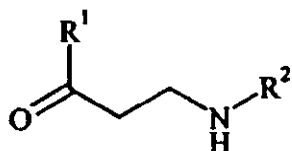
の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^2 は上記定義の通りである）および

30

(i i i) ホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド水溶液、1, 3, 5 - トリオキサン、パラホルムアルデヒドおよびそれらの混合物からなる群より選択されるホルムアルデヒドの供給源

を、水、脂肪族アルコール、脂環式アルコールおよびその混合物からなる群より選択される溶媒、プロトン酸の存在下または不存在下で反応させて、式

【化 12】



II

40

の - ケトアミンおよび/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^1 および R^2 は上記定義の通りである）を得ることを含み、該反応を 1 . 5 バールを超える圧力で行う方法。

【請求項 14】

R^1 が、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルからなる群より選択され、前記アラルキル残基のアルキル部は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、前記アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルは、ハ

50

ロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換されるかまたは無置換である請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

R^2 が、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニル、およびアラルキルからなる群より選択され、前記アラルキル残基のアルキル部は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、前記アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチルであり、前記フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルは、八ロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 、または OC_2F_5 により置換されるかまたは無置換である請求項 13 または 14 記載の方法。

10

【請求項 16】

前記式 V の化合物が、前記式 I V の化合物の量と少なくとも等モル量で存在する請求項 13 ないし 15 のいずれか 1 項記載の方法。

【請求項 17】

前記プロトン酸が、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、HF、HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 、マロン酸モノアルカリ塩、硫酸水素アルカリ塩、リン酸水素アルカリ塩および炭酸水素アルカリ塩からなる群より選択される請求項 13 ないし 16 のいずれか 1 項記載の方法。

20

【請求項 18】

脂肪族アルコールおよび脂環式アルコールが直鎖または分枝鎖脂肪族 C_{1-12} アルコール、脂環式 C_{5-8} アルコール、ジエチレングリコールおよびトリエチレングリコールならびにジエチレングリコールもしくはトリエチレングリコールモノ C_{1-4} アルキルまたはアセチル誘導体からなる群より選択され、前記アルコールのそれぞれが 1 ないし 3 個のヒドロキシ基を含む請求項 16 または 17 記載の方法。

【請求項 19】

前記アルコールが、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、1,2-エタンジオール、1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、1,2,3-プロパントリオール、1,2,6-ヘキサントリオール、ジエチレングリコール；ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノアセテート、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテルおよびトリエチレングリコールモノアセテートからなる群より選択される請求項 18 記載の方法。

30

【請求項 20】

前記反応中の圧力が 1.5 パールを超える請求項 13 ないし 19 のいずれか 1 項記載の方法。

40

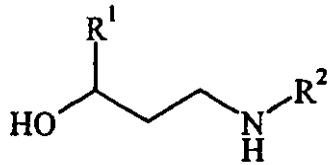
【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

本発明は、式

【化13】



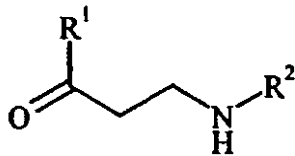
I

【0002】

のN-モノ置換 - アミノアルコールおよび/またはプロトン酸付加塩の製造方法であつて、式

10

【化14】



II

20

【0003】

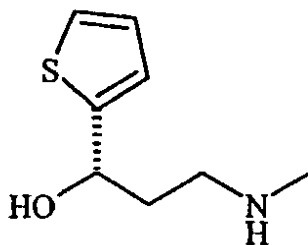
のN-モノ置換 - ケトアミンおよび/またはプロトン酸の付加塩の直接合成を介して前記アミノアルコールおよび/または付加塩を製造する方法に関する。

【0004】

(S) - (-) - 3 - N - メチルアミノ - 1 - (2 - チエニル) - 1 - プロパノール (LY293628) のような式IのN-モノ - アミノアルコールは、セロトニンおよびノルエフェドリンの取り込みを強力に阻害する潜在的に神経に活性な化合物である (ディーター, Jら, テトラヘドロン Lett. 31 (1990) 7101 ~ 7104)、(S) - (+) - メチル - [3 - (1 - ナフチルオキシ) - 3 - (2 - チエニル) - プロピル] - アミン ((S) - ジュロキセチン) (リユー, Hら, キラリティ 12 (2000) 26 ~ 29) のような薬理的に活性な化合物の調製のための有用で重要な中間体および構築ブロックである。

30

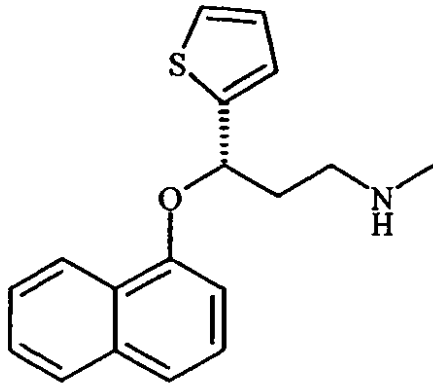
【化15】



LY293628

40

【化16】



(S)-ジュロキセチン

10

【0005】

以下では、「アミン」という用語は、その対応するプロトン酸の付加塩も含む。

【0006】

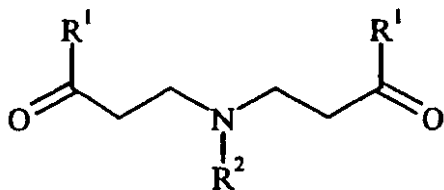
式IIのN-モノ置換-ケトアミンの直接調製は、式IのN-モノ置換-アミノアルコールの工業的製造のための代替的で経済的に有益な供給源を確立する。

20

【0007】

式IIの化合物は、塩酸の存在下でケトンホルムアルデヒドおよび1級または2級アルキルアミンと反応させることにより1922年に始めて合成された(マンニッヒ, C. r. Chem. Ber. 55 (1922) 356~365)。1級アルキルアミンとの前記反応において、式

【化17】



III

30

【0008】

の第3級-ケトアミンの塩酸塩の生成は、式IIの第2級-ケトアミンの塩酸塩の生成全体にわたって支配的である。その発見は、ブリッケら(J. Am. Chem. Soc. 64 (1942) 451~454)およびベッカーら(Wiss. Z. Tech. Hochsch. Chem. ロイナ-メルセブルク. 11 (1969) 38~41)により支持された。

【0009】

マンニッヒらによれば、式IIIの第3級-ケトアミンの水蒸気蒸留は、ビニル化合物および他の副生成物を伴って、相当に満足行く収率で式IIの第2級-ケトアミンの生成をもたらす。

40

【0010】

出発化合物の50%を超える損失にもかかわらず、代替プロセスの欠如のために、この手法は、第2級-ケトアミンの調製のために今でも用いられている。

【0011】

-ケトアミンの現在既知の調製方法におけるもう1つの欠点は、式IIIの不所望の副生成物から式IIの所望中間化合物を単離することが必要であるということである。

【0012】

50

EP - A 4 5 7 5 5 9 および EP - A 6 5 0 9 6 5 は、メチルケトンとパラホルムアルデヒドおよびジメチルアミンのマンニッヒタイプの反応とそれに続くカルボニル基の還元を介して N, N - ジメチル - アミノアルコールを調製することを開示する。アルキルまたはアリールエーテル誘導体を与えるヒドロキシル基の反応の後、1つのメチル基が N - モノ置換化合物を得るために除去されるが、これには、デリケートで高価な反応を必要とする。

【0013】

ベッカーだけが、窒素源として N - メチルアンモニウムオキサレートを用いて約 60% の N - モノメチル - ケトアミンの収率を有するいくつかの例を開示する。にもかかわらず、ベッカーにより開示されるプロセスは、それがアミノシュウ酸塩の使用に厳格に依存するので、有益ではない。遊離のアミンまたは対応する塩酸塩と対照的に、1級アミンのシュウ酸塩は、市販されておらず、その調製は、さらなる合成と精製の工程を必要とする。

10

【0014】

シュウ酸塩を用いることは、また、不利益でもある。というのは、それは、ケトン中間体を所望の化合物に還元する次の工程において、付加的な還元等価物を必要とするからである。

【0015】

式 I の N - モノ置換 - アミノアルコールの製造のための既知のプロセスは、本発明の式 II の N - モノ置換 - ケトアミンに匹敵し得る中間生成物を含まないし、意図しないし、関係もしない。新たな調製方法を見いだすために、なお多くの努力がなされたけれども、N - モノ置換 - ケトアミンの直接合成とその後の N - モノ置換 - アミノアルコールへの還元のための本発明の経路はこれまで開示されていない。

20

【0016】

解決されるべき課題は、高収率で N - モノ置換 - アミノアルコールおよびその誘導体を合成するための代替の効率的な方法を提供することであった。さらに、提案される方法は、用いられるアミノまたはカルボニル化合物の立体的側面とは独立に高収率を提供すべきである。

【0017】

上記課題は、請求項 1 により解決することができた。

30

【0018】

市販のメチルケトンおよび 1 級アミンおよび / またはプロトン酸付加塩から出発して、これらを、1.5 バールを超える圧力で、溶媒および任意にプロトン酸の存在下で、ホルムアルデヒドと反応させて、所望の N - モノ置換 - アミノアルコールに直接還元することができた N - モノ置換 - ケトアミン が高収率で得られた。

【0019】

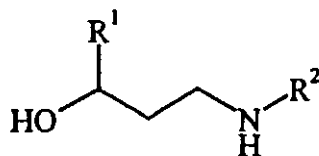
本方法のさらなる利点として、高収率の N - モノメチル - アミノケトンは、容易に入手可能であり、廉価であり、かつ固体であるために取り扱いが容易であるメチルアミン塩酸塩の直接使用により獲得され得る。

【0020】

本発明は、式

40

【化 18】



I

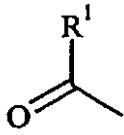
【0021】

50

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩(式中、 R^1 および R^2 は独立にアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラルキルを表し、各々が、任意に、さらにアルキル、アルコキシおよび/またはハロゲンにより置換される)を製造するための方法であって、

a) (i) 式

【化19】



IV

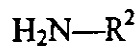
10

【0022】

のメチルケトン(式中 R^1 は上記定義の通りである)、

(ii) 式

【化20】



V

20

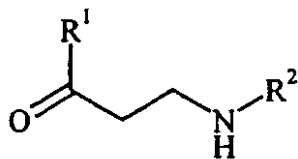
【0023】

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩(式中、 R^2 は上記定義の通りである)および

(iii) ホルムアルデヒドまたは水溶液状態のホルムアルデヒド、1,3,5-トリオキサン、パラホルムアルデヒドおよびその混合物からなる群より選択されるホルムアルデヒドの供給源

を含む混合物を、水、脂肪族アルコール、脂環式アルコールおよびその混合物からなる群より選択された溶媒並びに任意にプロトン酸の存在下で、反応させて式

【化21】



II

30

【0024】

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩を得る工程、および

b) 前記 - アミノケトンのカルボニル基を還元して式 I の化合物および/またはプロトン酸の付加塩を得る工程を含み、

前記第1の工程を1.5バールを超える圧力で行う方法を開示する。

【0025】

好ましい態様において、 R^1 および R^2 は、独立に、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルであるか、またはアラルキルを表し得るものであり、前記アラルキル残基のアルキル部は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、前記アラルキル残基のアリール部はフェニルまたはナフチル基であり、前記フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルは、任意に、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換される。

50

【 0 0 2 6 】

R¹ がフラニルまたはチエニルを表すことが特に好ましい。

【 0 0 2 7 】

R² が直鎖または分枝鎖 C₁₋₈ アルキルを表すこともまた特に好ましい。R² がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは tert - ブチルを表すことはより好ましい。

【 0 0 2 8 】

好ましくは、式 V の化合物は、遊離のアミンおよび/またはプロトン酸の付加塩として用いられる。特に好ましいものは、遊離のアミン、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩またはそれらの混合物である。より好ましいものは、遊離のアミンおよび/または塩酸塩である。

10

【 0 0 2 9 】

好ましい態様において、式 V の化合物は、式 I V の化合物の量と少なくとも等モルの量で存在する。式 I V の化合物に対する式 V の化合物のモル比は、1 ないし 2 であることが特に好ましい。

【 0 0 3 0 】

好ましい態様において、溶媒は、水、脂肪族または脂環式アルコールまたはそれらの混合物を含む。

【 0 0 3 1 】

特に好ましいアルコールは、直鎖または分枝鎖脂肪族 C₁₋₁₂ アルコール、脂環式 C₅₋₈ アルコール、二量体および/また三量体のエチレングリコールまたはそのモノ C₁₋₄ アルキルまたはアセチル誘導体であり、前記アルコールのそれぞれは、1 ~ 3 個のヒドロキシ基を含む。

20

【 0 0 3 2 】

前記アルコールの例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、tert - ブタノール、2 - ブタノール、1 - ペンタノール、2 - ペンタノール、3 - ペンタノール、1 - ヘキサノール、2 - ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、1, 2 - エタンジオール、1, 2 - プロパンジオール、1, 2 - ブタンジオール、2, 3 - ブタンジオール、1, 4 - ブタンジオール、1, 2, 3 - プロパントリオール、1, 2, 6 - ヘキサントリオール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノアセテート、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテルおよびトリエチレングリコールモノアセテートである。

30

【 0 0 3 3 】

好ましくは、前記アルコールは、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、tert - ブタノール、ジエチレングリコールまたはトリエチレングリコールである。

【 0 0 3 4 】

プロトン酸は、いずれもの有機または無機酸であり得、その酸は、好ましくは、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、HF、HCl、HBr、HI、H₂SO₄ および H₃PO₄ からなる群より選択される。好ましい態様において、プロトン酸は、マロン酸モノアルカリ塩、硫酸水素アルカリ塩、リン酸水素アルカリ塩、および炭酸水素アルカリ塩のような多塩基性有機または無機酸の酸性塩であり得る。より好ましくは、プロトン酸はギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、HCl および HBr からなる群より選択され、より好ましくは、ギ酸、酢酸、HCl および HBr からなる群より選択される。

40

【 0 0 3 5 】

好ましくは、反応工程 a) は、添加されたアミンの付加塩またはプロトン酸のいずれか

50

を用いて行われる。というのは、式 I I の蒸留された遊離 - アミノケトンでさえ貯蔵されている間に分解して副生成物を生成させる傾向があるからである。一方、対応する付加塩は、分解無しに長期間にわたって貯蔵され得る。生成物において、遊離のアミンおよびその塩の比は、反応工程 a) 中の添加されたアミンの付加塩とプロトン酸対全アミン量の比に対応する。

【 0 0 3 6 】

好ましい態様において、反応工程 a) の間の圧力は、1 . 5 バールを超え、より好ましくは 1 . 5 ~ 1 0 バールの範囲にあり、特に好ましくは 1 . 5 ~ 5 バールの範囲にある。

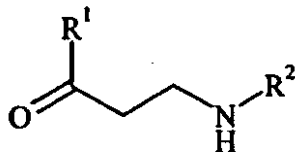
【 0 0 3 7 】

ベッカーらと対照的に、本発明の方法は、一般的に、N - モノ置換 - ケトアミンおよびそのプロトン酸の付加塩の直接調製を可能とする。本発明の方法により得られる生成物は、還元され得るものであり、または他の塩へのさらなる変換無しに後に反応させ得るものである。

【 0 0 3 8 】

本発明はまた、式

【 化 2 2 】



II

10

20

【 0 0 3 9 】

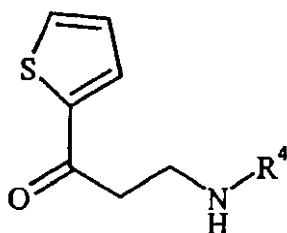
の化合物およびそのプロトン酸付加塩 (式中、 R^1 は、フラニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、チエニルまたはベンゾ [b] チエニルを表し、それぞれは任意に、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換され、 R_2 は、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ [b] チエニルおよびアラルキルからなる群より選択され、アラルキル残基のアルキル基は直鎖 C_{1-4} アルキルであり、アリアル基はフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、およびベンゾ [b] チエニルからなる群より選択され、各アリアルまたはアラルキルは、任意に、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換される) (ただし、 R^1 がチエニルであり、 R^2 がベンジルである化合物を除く) 。

30

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、式

【 化 2 3 】



VI

40

【 0 0 4 1 】

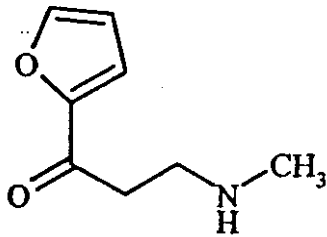
50

の化合物およびそのプロトン酸付加塩（式中、 R^4 は、メチル、エチル、イソブチルおよび tert - ブチル）も提供する。

【0042】

本発明はまた、式

【化24】



VII

10

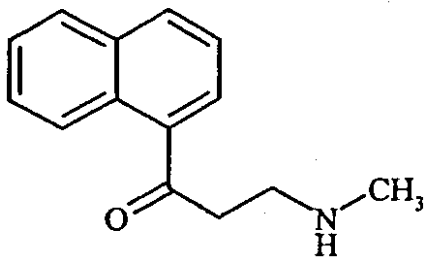
【0043】

の化合物およびそのプロトン酸付加塩も提供する。

【0044】

本発明はまた、式

【化25】



VIII

20

30

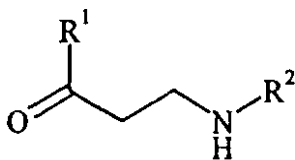
【0045】

の化合物およびそのプロトン酸付加塩も提供する。

【0046】

本発明はまた、式

【化26】



II

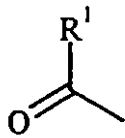
40

【0047】

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^1 および R^2 は独立にアルキル、シクロアルキル、アリールまたはアラキルを表し、それぞれは任意にさらにアルキル、アルコキシ、および/またはハロゲンにより置換される）の製造方法であって、

(i) 式

【化27】



IV

【0048】

のメチルケトン（式中、 R^1 は上記定義の通りである）および
（ii）式

【化28】



V

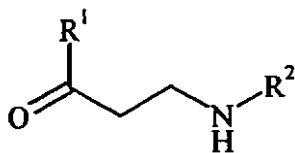
【0049】

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^2 は上記定義の通りである）および

（iii）ホルムアルデヒドまたは水溶液中のホルムアルデヒド、1,3,5-トリオキサン、パラホルムアルデヒドおよびその混合物からなる群より選択されるホルムアルデヒドの供給源

を含む混合物を、水、脂肪アルコール、脂環式アルコールおよびその混合物からなる群より選択される溶媒および任意にプロトン酸の存在下で、反応させて式

【化29】



II

【0050】

の化合物および/またはプロトン酸の付加塩（式中、 R^1 および R^2 は上記定義の通りである）を得ることを含み、その反応を1.5パーセントを超える圧力で行う方法も提供する。

【0051】

好ましい態様において、 R^1 および R^2 は、独立に、直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニル、ベンゾ[b]チエニルおよびアラルキルを表し、その場合、アラルキル残基のアルキル基は、直鎖 C_{1-4} アルキルであり、およびアリール基はフェニル、ナフチル、フラニル、ベンゾフラニル、チエニルおよびベンゾ[b]チエニルからなる群より選択され、各アリールまたはアラルキルは、任意に、ハロゲン、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルキル、直鎖または分枝鎖 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 CF_3 、 C_2F_5 、 OCF_3 または OC_2F_5 により置換される。

【0052】

10

20

30

40

50

R^1 がフラニルまたはチエニルを表すことは特に好ましい。 R^2 が直鎖または分枝鎖 C_{1-8} アルキルを表すこともまた特に好ましい。 R^2 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルまたは *tert*-ブチルを表すことはより好ましい。

【0053】

好ましくは、式Vの化合物は、遊離のアミンおよび/またはそのプロトン酸の付加塩として用いられ得る。特に好ましいものは、遊離のアミン、ギ酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩またはそれらの混合物である。より好ましいものは、遊離のアミンおよび/または塩酸塩である。

【0054】

1つの好ましい態様において、式Vの化合物は、式IVの化合物の量と少なくとも等モル量で存在する。式Vの化合物対式IVの化合物のモル比は1ないし2であることが特に好ましい。

10

【0055】

好ましい態様において、溶媒は、水、脂肪族または脂環式アルコールまたはそれらの混合物を含む。

【0056】

特に好ましいアルコールは、直鎖または分枝鎖脂肪族 C_{1-12} アルコール、脂環式 C_{5-8} アルコール、二量体および/または三量体エチレングリコールまたはそのモノ C_{1-4} アルキルまたはアセチル誘導体であり、前記アルコールのそれぞれは、1ないし3個のヒドロキシ基を含む。

20

【0057】

前記アルコールの例は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、2-ブタノール、1-ペンタノール、2-ペンタノール、3-ペンタノール、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノール、1,2-エタンジオール、1,2-プロパンジオール、1,2-ブタンジオール、2,3-ブタンジオール、1,4-ブタンジオール、1,2,3-プロパントリオール、1,2,6-ヘキサントリオール、ジエチレングリコール、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノアセテート、トリエチレングリコール、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、トリエチレングリコールモノブチルエーテルおよびトリエチレングリコールモノアセテートである。

30

【0058】

好ましくは、前記アルコールは、エタノール、プロパノール、イソプロピルアルコール、ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、ジエチレングリコールまたはトリエチレングリコールである。

【0059】

プロトン酸は、いずれもの有機または無機酸でもあり得、その酸は、好ましくは、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、安息香酸、HF、HCl、HBr、HI、 H_2SO_4 および H_3PO_4 からなる群より選択される。好ましい態様において、プロトン酸は、マロン酸モノアルカリ塩、硫酸水素アルカリ塩、リン酸水素アルカリ塩および炭酸水素アルカリ塩のような多塩基性有機または無機酸の酸塩である。より好ましくは、プロトン酸は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、HCl および HBr からなる群より選択され、より好ましくは、ギ酸、酢酸、HCl および HBr からなる群より選択される。

40

【0060】

好ましい態様において、反応中の圧力は1.5バールを超え、より好ましくは1.5~10バールの範囲にあり、特に好ましくは1.5~5バールの範囲にある。

【0061】

本発明は、以下の非限定的な例により説明する。

50

【0062】

例1～8についての一般的手順

任意にプロトン酸の存在下で、メチルケトン(1等量(eq))、1級アルキルアミンおよび/またはその付加塩(1.1～1.5eq)、ホルムアルデヒド(1.4～1.5eq)、溶媒の混合物を5～24時間1.5パールを超える全圧でオートクレーブ中で加熱する。その後、反応溶液を20℃に冷却する。次いで、任意に、反応溶媒を部分的にまたは全体的に除去することができ、酢酸エチルまたはイソプロピルアルコールのような溶媒を、生成物の沈殿を促進する必要がある場合は、強い攪拌の下で加えることができる。懸濁液を冷却し(0～20℃)、沈殿(0.5～10時間)後ろ過し、任意に洗浄し、乾燥して50～75%の収率でわずかな黄色から白色の粉末を得る。必要であれば、生成物をイソプロピルアルコールおよび/または酢酸エチルから再結晶させることができる。もし遊離塩基の安定性が周囲条件で十分であれば、有機溶媒および水性塩基による抽出は遊離塩基を与える。

10

【0063】

比較例1～6についての一般的手順

任意にプロトン酸の存在下で、メチルケトン(1eq)、1級アルキルアミンおよび/またはその付加塩(1～1.5eq)、ホルムアルデヒド(1.0～1.5eq)の混合物を5～24時間還流溶媒中で加熱する。その後、混合物を20℃に冷却する。次いで、任意に、反応溶媒を部分的にまたは全体的に除去することができ、生成物の沈殿を促進させる必要がある場合は、酢酸エチルまたはイソプロピルアルコールのような溶媒を、強い攪拌の下で加えることができる。懸濁液を冷却し(0～20℃)、沈殿(0.5～10時間)後ろ過し、任意に洗浄し、乾燥させて30～45%の収率で、わずかな黄色から白色の粉末を得る。必要であれば生成物をイソプロピルアルコールおよび/または酢酸エチルから再結晶させることができる。

20

【0064】

例1: 3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(II、 R^1 = チオフェン-2-イル、 R^2 = メチル)

2-アセチルチオフェン(25.5g、200mmol);メチルアミン塩酸塩(14.9g、220mmol、1.1eq);パラホルムアルデヒド(8.2g、280mmol、1.4eq);濃HCl(1.0g);エタノール(100mL);110℃で9時間;約2～2.5パール;真空中でのエタノール(50mL)の除去;酢酸エチル(200mL)の添加;収率約71%。

30

【0065】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400MHz): 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)。

【0066】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100MHz): 189.9, 142.7, 135.4, 133.8, 128.8, 43.1, 34.6, 32.4。

40

【0067】

例2: 3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩(II、 R^1 = チオフェン-2-イル、 R^2 = メチル)

2-アセチルチオフェン(24.9g、197mmol);メチルアミン塩酸塩(14.8g、219mmol、1.1eq);パラホルムアルデヒド(8.3g、276mmol、1.4eq);濃HCl(1.1g);イソプロピルアルコール(100mL);110℃で8時間;約2～2.5パール;イソプロピルアルコール(50mL)の添加;収率約65%。

【0068】

比較例1: 3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン

50

塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = メチル)

2 - アセチルチオフェン (7.9 g、300 mmol) ; メチルアミン塩酸塩 (30.4 g、450 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (12.6 g、420 mmol、1.4 eq) ; 濃 HCl (1.5 g) ; イソプロピルアルコール (200 mL) ; 8 時間の還流 (82) 下での加熱 ; 酢酸エチル (200 mL) の添加 ; 収率約 43%。

【0069】

例 3 : 3 - (エチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = エチル)

2 - アセチルチオフェン (6.3 g、50 mmol) ; エチルアミン塩酸塩 (6.1 g、75 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (2.1 g、75 mmol、1.5 eq) ; 濃 HCl (0.3 g) ; エタノール (35 mL) ; 9 時間 110 ; 約 2 ~ 2.5 パール ; 真空中でのエタノール (25 mL) の除去 ; 酢酸エチル (50 mL) の添加 ; 収率約 73%。

【0070】

^1H - NMR (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)。

【0071】

比較例 2 : 3 - (エチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = エチル)

2 - アセチルチオフェン (12.6 g、100 mmol) ; エチルアミン塩酸塩 (12.2 g、150 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (4.1 g、140 mmol、1.4 eq) ; 濃 HCl (0.5 g) ; エタノール (70 mL) ; 6 時間の還流下での加熱 (78) ; 真空中でのエタノール (25 mL) の除去 ; 酢酸エチル (70 mL) の添加 ; 収率約 31%。

【0072】

例 4 : 3 - (イソブチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = イソブチル)

2 - アセチルチオフェン (6.3 g、50 mmol) ; イソブチルアミン塩酸塩 (8.3 g、75 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (2.1 g、75 mmol、1.5 eq) ; 濃 HCl (0.3 g) ; エタノール (35 mL) ; 110 で 9 時間 ; 約 2 ~ 2.5 パール ; 真空中でのエタノール (35 mL) の除去 ; 酢酸エチル (50 mL) の添加 ; 収率約 56%。

【0073】

^1H - NMR (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)。

【0074】

比較例 3 : 3 - (イソブチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = イソブチル)

2 - アセチルチオフェン (12.6 g、100 mmol) ; イソブチルアミン塩酸塩 (16.5 g、150 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (4.1 g、140 mmol、1.4 eq) ; 濃 HCl (0.5 g) ; ブタノール (70 mL) ; 7 時間還流下で加熱 (108) ; 酢酸エチル (100 mL) の添加 ; 収率約 40%。

【0075】

例 5 : 3 - (tert - ブチルアミノ) - 1 - (チオフェン - 2 - イル) プロパン - 1 - オン塩酸塩 (II、 R^1 = チオフェン - 2 - イル、 R^2 = tert - ブチル)

2 - アセチルチオフェン (6.3 g、50 mmol) ; tert - ブチルアミン塩酸塩 (8.3 g、75 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (2.1 g、75 mmol)

10

20

30

40

50

1、1.5 eq) ; 濃HCl (0.3 g) ; ブタノール (35 mL) ; 9時間117 ; 約2~2.5パール ; 酢酸エチル (50 mL) の添加 ; 収率約52%。

【0076】

¹H-NMR (DMSO-d₆, 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)。

【0077】

比較例4 : 3-(tert-ブチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩 (II、R¹ = チオフェン-2-イル、R² = tert-ブチル)
2-アセチルチオフェン (12.6 g、100 mmol) ; tert-ブチルアミン塩酸塩 (16.5 g、150 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (4.1 g、140 mmol、1.4 eq) ; 濃HCl (0.5 g) ; ブタノール (70 mL) ; 18時間還流下で加熱 (108) ; 酢酸エチルの添加 (100 mL) ; 収率約37%。

10

【0078】

例6 : 3-(メチルアミノ)-1-(フラン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩 (II、R¹ = フラン-2-イル、R² = メチル)
2-アセチルフラン (7.5 g、68 mmol) ; メチルアミン塩酸塩 (6.9 g、102 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (3.1 g、102 mmol、1.5 eq) ; 濃HCl (1.15 g) ; エタノール (35 mL) ; 110 で8時間 ; 約2~2.5パール ; 真空中でのエタノール (30 mL) の除去 ; 酢酸エチル (50 mL) の添加 ; 収率約64%。

20

【0079】

¹H-NMR (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)。

【0080】

比較例5 : 3-(メチルアミノ)-1-(フラン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩 (II、R¹ = フラン-2-イル、R² = メチル)
2-アセチルフラン (11.0 g、100 mmol) ; メチルアミン塩酸塩 (10.1 g、150 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (4.1 g、140 mmol、1.4 eq) ; 濃HCl (0.5 g) ; ブタノール (70 mL) ; 7時間還流下での加熱 (108) ; 酢酸エチル (100 mL) の添加 ; 収率約44%。

30

【0081】

例7 : 3-(メチルアミノ)-1-フェニルプロパン-1-オン塩酸塩 (II、R¹ = フェニル、R² = メチル)
2-アセトフェノン (21.0 g、175 mmol) ; メチルアミン塩酸塩 (17.5 g、263 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (7.9 g、263 mmol、1.5 eq) ; 濃HCl (1.1 g) ; エタノール (130 mL) ; 115 で24時間 ; 約2~2.5パール ; 酢酸エチル (170 mL) の添加 ; 収率約52%。

【0082】

¹H-NMR (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)。

40

【0083】

例8 : 3-(メチルアミノ)-1-(2-ナフチル)プロパン-1-オン塩酸塩 (II、R¹ = 2-ナフチル、R² = メチル)
2-アセトナフトン (8.5 g、50 mmol) ; メチルアミン塩酸塩 (5.1 g、75 mmol、1.5 eq) ; パラホルムアルデヒド (2.1 g、75 mmol、1.5 eq) ; 濃HCl (0.3 g) ; エタノール (35 mL) ; 117 で14時間 ; 約2~2.5パール ; 真空中でのエタノール (35 mL) の除去 ; 酢酸エチル (50 mL) の添加

50

; 収率約 60%。

【0084】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 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)。

【0085】

比較例 6: 3-(メチルアミノ)-1-(2-ナフチル)プロパン-1-オン塩酸塩 (II, $R^1 = 2$ -ナフチル、 $R^2 =$ メチル)

2-アセトナフトン (17.0 g、100 mmol); メチルアミン塩酸塩 (10.1 g、150 mmol、1.5 eq); パラホルムアルデヒド (4.1 g、140 mmol、1.4 eq); 濃 HCl (0.5 g); エタノール (70 mL); 5 時間還流下で加熱 (78); 真空中でのエタノール (30 mL) の除去; 酢酸エチル (100 mL) の添加; 収率約 42%。

【0086】

例 9: 3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール (I, $R^1 =$ チオフェン-2-イル、 $R^2 =$ メチル)

4 の 3-(メチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩 (10.3 g、50 mmol) およびエタノール (35 mL) の混合物に、約 5 分以内に水酸化ナトリウム (4.0 g の 50% 水溶液) を加えた。その後、純粋なナトリウムボルヒドリド (borhydride) (0.95 g、25 mmol、1.0 eq) を約 30 分以内に数回加えた。添加の終わりに懸濁液を同じ温度で 4 時間攪拌し、次いで、アセトン (10.0 mL) を 5 分以内に滴下して加え、混合物をさらに 10 分間攪拌した。次いで、水 (20 mL) を加えた。その後、混合物を真空中で約 5 回濃縮し、残渣を tert-ブチルメチルエーテル (2 x 20 mL) により抽出した。集めた有機相を、最終的に真空中で濃縮し、オレンジ色のオイルを得、それは、数時間後自然に結晶化した。最終的にオレンジ色の固体を得た (7.2 g、84% 収率)。次いで、この化合物は、さらなる精製なしに用いることができる。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$ (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)。

【0088】

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100 MHz): 150.9, 126.3, 123.7, 122.3, 67.8, 48.5, 38.7, 36.0。

【0089】

例 10: 3-(イソブチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オール (I, $R^1 =$ チオフェン-2-イル、 $R^2 =$ メチル)

4 の 3-(イソブチルアミノ)-1-(チオフェン-2-イル)プロパン-1-オン塩酸塩 (4.2 g、19.4 mmol) およびエタノール (10 mL) の混合物に水酸化ナトリウム (1.6 g の 50% 水溶液) を約 20 分以内に加えた。その後、純粋なナトリウムボルヒドリド (0.37 g、9.7 mmol、1.0 eq) を約 30 分以内に数回加えた。添加の終わりに懸濁液を同じ温度で 4 時間攪拌し、次いで、アセトン (10.0 mL) を 20 分以内の間滴下して加え、その混合物をさらに 10 分間攪拌した。その後、沈殿をろ過により除去し、混合物を真空中で濃縮し、オレンジ色のオイルを得た。粗生成物を塩化メチレン/メタノール/水酸化アンモニウム (25% 水溶液) の 40:10:1 (v:v:v) 混合物を用いてカラムクロマトグラフィーにより精製して、3.1 g (76% 収率) の生成物を得た。

【0090】

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 7.20 (1H, dd, $J = 4$

. 8 , 1 . 0) , 6 . 9 8 (1 H , d d) , 6 . 9 4 (1 H , d d , J = 4 . 8 , 3 . 6) , 5 . 2 0 (1 H , d d) , 4 . 9 8 (2 H , b r) , 3 . 0 2 (1 H , m) , 2 . 9 3 (1 H , m) , 2 . 4 3 (2 H , s y m m . m) , 2 . 0 3 (1 H , m) , 1 . 9 7 (1 H , m) , 1 . 8 0 (1 H , s e p t) , 0 . 9 5 (6 H , d) .

【 0 0 9 1 】

¹³C - NMR (D M S O - d₆ , 1 0 0 M H z) : 1 5 0 . 9 , 1 2 6 . 3 , 1 2 3 . 8 , 1 2 2 . 5 , 7 2 . 1 , 5 7 . 8 , 4 8 . 5 , 3 7 . 4 , 2 8 . 2 , 2 0 . 8 .

フロントページの続き

(74)代理人 100109830

弁理士 福原 淑弘

(74)代理人 100084618

弁理士 村松 貞男

(74)代理人 100092196

弁理士 橋本 良郎

(72)発明者 ミシェル、ドミニク

スイス国、シーエイチ - 3 9 6 0 シエッレ、リュ・デュ・ステイド 2 2

審査官 野口 勝彦

(56)参考文献 Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenij , 1 9 6 7年, Vol. 1 , p. 7 - 9

Armyanskij Khimicheskij Zhurnal , 1 9 8 4年, Vol. 3 7 , p. 2 6 1 - 2 6 5

Journal of the Indian Chemical Society , 1 9 8 0年, Vol. 5 7 , p. 1 2 4 0 - 1 2 4 1

Indian Journal of Chemistry , 1 9 6 8年, Vol. 6 , p. 4 2 2 - 4 2 7

Huaxue Xuebao , 1 9 8 4年, Vol. 4 2 , p. 6 8 8 - 6 9 2

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C 215/08

C07C 215/08

CA(STN)

REGISTRY(STN)