



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 397 960 B**

# PATENTSCHRIFT

(12)

(21) Anmeldenummer: 2032/86  
(22) Anmeldetag: 28. 7.1986  
(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1993  
(45) Ausgabetag: 25. 8.1994

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07C 311/37**  
A61K 31/18

(30) Priorität:

13.11.1985 JP 254326 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS4558156 US-PS4373106 US-PS4217305

(73) Patentinhaber:

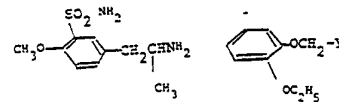
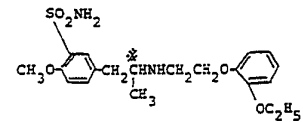
YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
TOKIO (JP).

(72) Erfinder:

TAKASHI FUJIKURA  
SAITAMA (JP).  
KUNIHIRO NIIGATA  
SAITAMA (JP).

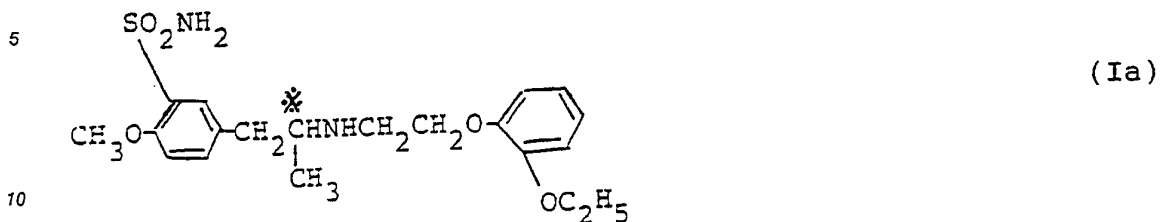
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG DES NEUEN R-(-)-5-(2-((2-(O-ÄTHOXYPHENOXY)-ÄTHYL)-AMINO)-PROPYL)-2-METHOXYBENZOLSULFONAMIDS

(57) Zur Herstellung des neuen R-(-)-5-(2-((2-(o-Äthoxyphenoxy)-äthyl)-amino)-propyl)-2-methoxybenzolsulfonamids der Formel I a wird R-(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid der Formel II mit einer Phenoxyverbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt.



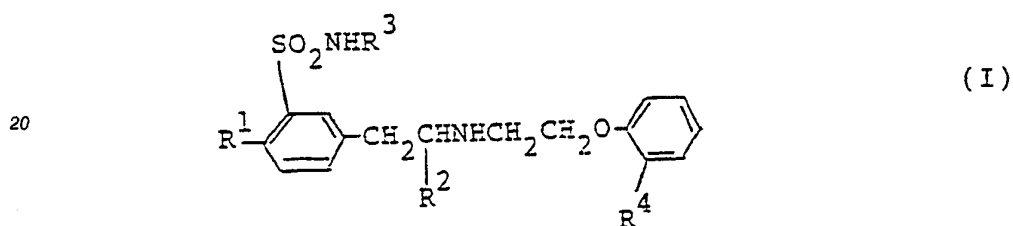
AT 397 960 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen des neuen R-(-)-5-[2-{[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]-amino}propyl]-2-methoxybenzol-sulfonamids der Formel



oder seines Säureadditionssalzes.

15 3-Phenoxyalkylaminoäthyl-benzolsulfonamide (I)



25 und deren Säureadditionssalze, worin R<sup>1</sup> eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Hydroxylgruppe; R<sup>2</sup> Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe; R<sup>3</sup> Wasserstoff oder eine niedrige Alkylgruppe und R<sup>4</sup> Wasserstoff, eine niedrige Alkylgruppe, eine niedrige Alkoxygruppe oder eine Hydroxylgruppe bedeutet, haben gemäß der US-PS 4 373 106 eine  $\alpha$ -Adrenerg-blockierende Wirkung und sind als antihypertensive Wirkstoffe und als Mittel für die Behandlung von kongestivem Herzfehler nützlich.

30 Bislang wurden die Verbindungen (I) nach dem in der US-PS 4 217 305 oder der US-PS 4 373 106 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Dieses bekannte Verfahren läuft wie folgt ab:

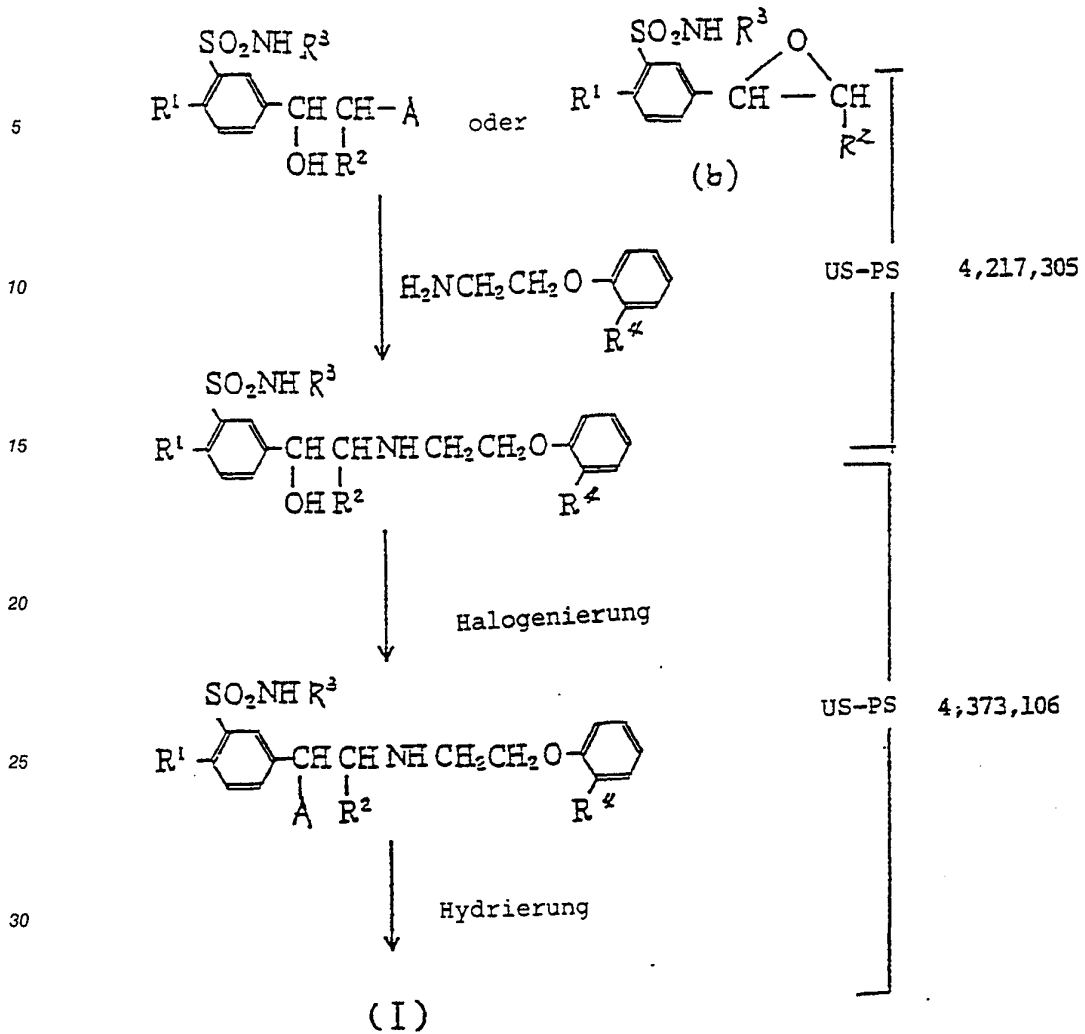
35

40

45

50

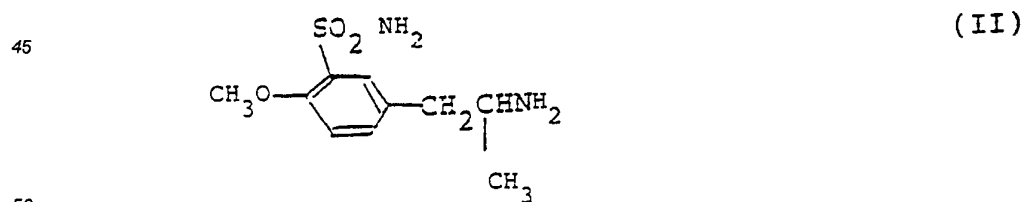
55



35 (in den obigen Formeln bedeutet A Halogen und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> haben die oben bei (I) genannten Bedeutungen).

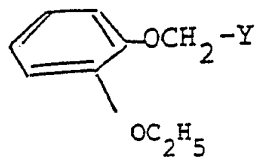
40 Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein neues Verfahren zum Herstellen der neuen Verbindung (Ia) anzugeben, das leicht auszuführen und für die gewerbliche Produktion der Verbindung (Ia) geeignet ist.

Diese Aufgabe wird gemäß der Erfindung bei dem Verfahren der oben genannten Gattung dadurch gelöst, daß man R-(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (II)



oder ein Salz derselben mit einer Phenoxyverbindung (III)

55



5

worin Y eine Halogenmethylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe bedeutet, umgesetzt und, falls Y eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe ist, die so erhaltene Verbindung hydriert.

10 Die Verbindung (Ia) enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, und ist daher eine optisch aktive Substanz.

Beispiele für die Schutzgruppe Y für die Aldehydgruppe sind Dialkylacetale (z. B. Dimethylacetal oder Diäthylacetal), Acetale mit Ringstruktur (z. B. Äthylenacetal), Acylale (z.B. Diacetyl). Diese Schutzgruppen beeinflussen die Reaktion nicht und können leicht abgespalten werden.

15 Die Verbindung (Ia) oder die Ausgangsverbindung (II) kann in Salzform vorliegen. Beispielsweise als Salz einer anorganischen Säure, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder Phosphorsäure, oder als Salz einer organischen Säure, wie Ameisensäure, Essigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, Äthansulfonsäure usw. Diese Salze können nach zum Herstellen derartiger Salze üblichen Verfahren gewonnen werden.

20 Die erfindungsgemäß erhältliche Verbindung (Ia) ist der aus Beispiel 20 der US-PS 4 558 156 (= EP-B-34 432) bekannten racemischen Form von 5-[2-[2-(2-Äthoxyphenoxy)äthylamino]-2-methyläthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid hinsichtlich ihrer Eigenschaften als pharmazeutischer Wirkstoff überlegten. Beispielsweise ist das erfindungsgemäß erhältliche optisch aktive Isomer (R-(-)-Verbindung) bezüglich der  $\alpha$ -

25 Adrenerg-blockierenden Wirkung etwa dreimal wirksamer als die bekannte racemische Verbindung.  
Das Verfahren gemäß der Erfindung wird im folgenden in mehr Einzelheiten beschrieben:  
Zunächst wird die Phenäthylaminverbindung (II) oder ihr Salz mit einem reaktiven Äquivalent der Phenoxyverbindung (III) in einem organischen Lösungsmittel, das für die Reaktion geeignet ist (Verfahren I), umgesetzt und dann, falls Y eine Aldehydgruppe ist, die geschützt werden kann, die gebildete Verbindung

30

Das Verfahren wird nachstehend schematisch dargestellt:

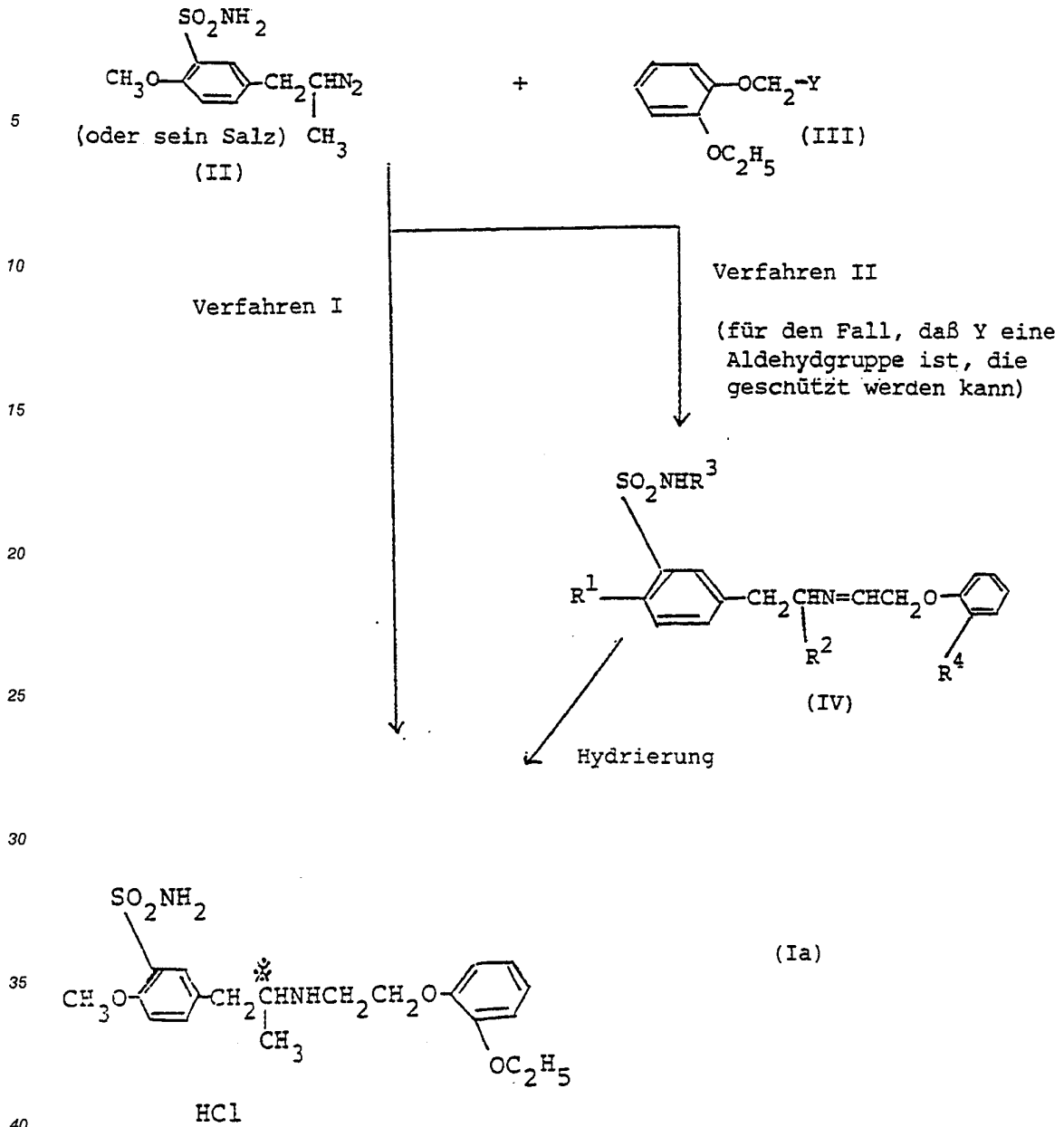
35

40

45

50

55



Verfahren I: Dieses Verfahren, d. h. die Reaktion der Phenäthylaminverbindung (II) oder ihres Salzes mit der substituierten Phenoxyverbindung (III), kann in einem Lösungsmittel (das bezüglich der Reaktion inert ist) wie einem Alkohol (z. B. Methanol, Äthanol oder Iso-Propanol), einem Äther (z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran), Acetonitril, Dimethylformamid oder, Dimethylsulfoxid ausgeführt werden. Eine äquimolare oder überschüssige Menge der Verbindungen wird für die Reaktion verwendet.

Es ist bevorzugt, eine äquimolare Menge der Verbindungen zu verwenden, wenn im Reaktionsmedium eine anorganische Base (z. B. Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat) oder eine organische Base (z. B. Triäthylamin, Pyridin, Picolin, N,N-Dimethylanilin oder N-Methylmorpholino) vorliegt.

Falls die Verbindung (II) verwendet wird, wird es bevorzugt, die Reaktionen in Gegenwart einer anorganischen oder organischen Base auszuführen.

Die Reaktionstemperatur und -dauer wird mit Rücksicht auf die Art der Verbindung (III) sowie des Lösungsmittels gewählt.

Die Reaktion wird vorzugsweise bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. unter Rückflußkühlen, ausgeführt.

Verfahren II: Die Reaktion der Phenäthylaminverbindung (II) oder ihres Salzes mit der substituierten Phenoxyverbindung (III) wird, wenn Y eine Aldehydgruppe ist, die geschützt sein kann, für gewöhnlich in einem bezüglich der Reaktionspartner inerten Lösungsmittel, das die Reaktionspartner solubilisieren kann,

ausgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Alkohole (z.B. Methanol, Äthanol, Iso-Propanol), Äther (z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan), Acetonitril, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid.

Die Reaktion wird für gewöhnlich, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen ausgeführt.

Die Reaktion kann in etwa einer Stunde beendet sein.

5 Die gebildete Verbindung wird dann in der Reaktionslösung oder nachdem sie abgetrennt wurde, hydriert.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (III) in Form einer Acetalverbindung verwendet werden. In diesem Fall wird die Acetalverbindung zunächst mit einer anorganischen Säure (z. B. Salzsäure), einer organischen Säure (z. B. Essigsäure, Ameisensäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure) oder einem  
10 organischen Säuresalz (z. B. Pyridinsulfonsäuresalz) hydrolysiert und dann der folgenden Reaktion unterworfen.

Das Hydrieren kann in einem Alkohol (z. B. Methanol, Äthanol, Isopropanol) oder Äther (z. B. Dioxan, Tetrahydrofuran) ausgeführt werden, indem man katalytisch in Gegenwart von Platinoxid, Palladiumkatalysator oder Raney-Nickel oder unter Verwendung eines Metallhydrides, wie Natriumborhydrid, Natriumborcyano-  
15 anhydrid, Lithiumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid hydriert.

Die erfindungsgemäß angestrebte Verbindung (Ia) wird als freie Base oder ihr Salz erhalten. Die freie Base kann auf herkömmliche Weise in die Salzform übergeführt und das Salz auf herkömmliche Art und Weise abgetrennt und gereinigt werden. Das Abtrennen und Reinigen der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindung kann durch übliche chemische Verfahren, Filtration, Extraktion, Umkristallisieren, Umfällen,  
20 verschiedene Chromatografieverfahren usw. ausgeführt werden.

Die bekannten Verfahren zum Herstellen der Verbindungen (I) sind vielstufige Verfahren, so daß die gewerbliche Anwendung der bekannten Verfahren schwierig ist. Das Verfahren gemäß der Erfindung umfaßt hingegen nur wenige Stufen, da die Reaktion einfach ist. Überdies wird die angestrebte Verbindung in hoher Ausbeute erhalten. Demzufolge ist das erfindungsgemäße Verfahren für die gewerbliche Anwendung sehr  
25 geeignet.

Weiters tritt bei den Umsetzungen des Verfahrens gemäß der Erfindung keine Racemisierung auf. Demnach kann das optische Isomere (Ia) selektiv hergestellt werden, indem man das entsprechende, optische Isomere der Ausgangsverbindung (II), das leicht hergestellt werden kann, verwendet.

Um die Erfindung zu erläutern, werden im folgenden Vorschriften und Beispiele angegeben. Die  
30 Verbindungen (III), welche die Ausgangsverbindungen für die erfindungsgemäßen Verfahren sind, sind neue Verbindungen und die Vorschriften zeigen deren Herstellung. Weiters werden in den Vorschriften 2 und 3 die optischen Isomere der Phenäthylaminoderivate (II) und ihre Herstellung erläutert.

Vorschrift 1: 4,6 g Natriumhydrid (in Öl, 60 %) wurden in 100 ml trockenem Dimethylformamid gerührt und nach langsamem Zugeben von 13,8 g o-Äthoxyphenol wurde die erhaltene Mischung 1 Stunde lang bei  
35 60 °C gerührt. Dann wurden zur Reaktionsmischung unter Eiskühlung während 1 Stunde 19,7 g Bromacetaldehyddiäthylacetal zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 2 Stunden lang unter Rühren auf 60 °C erhitzt und dann in 500 ml Eiswasser gegossen. Nach der Extraktion mit Äthylacetat wurde der Extrakt mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Lösungsmittel wurden abdestilliert und man erhielt einen öligen Rückstand. Der Rückstand wurde unter  
40 vermindertem Druck destilliert. Man erhält 2-(o-Äthoxyphenoxy)-acetaldehyddiäthylacetal (12 g) als ölige Substanz.

Siedepunkt: 113 - 116 °C (0,5 mmHg)

NMR-Spektrum:

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (6H, t, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2), 1,42 (3H, t, J = 7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,4-3,9 (4H,  
45 m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> × 2), 3,9-4,2 (4H, m, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<), 4,86 (1H, t, J = 5Hz, -OCH<sub>2</sub>CH<), 6,8 8 (4H, s, aromatischer Ring)

Vorschrift 2: Herstellen der R(-)-Verbindung

a) 1,5 g R(-)-2-(p-Methoxyphenyl)-1-methyläthylamin

50  $([\alpha]_D^{23} : -30,1^{\circ} \text{ c} = 1,2, \text{ Methanol})$

wurden in 6 ml Pyridin aufgelöst. Nach Zugabe von 3 ml Essigsäureanhydrid wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde  
55 der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Die so erhaltenen, rohen Kristalle wurden aus einer Mischung aus n-Hexan und Benzol umkristalliert. Man erhielt 1,8 g (R)(+)-N-Acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methyläthylamin.

Schmelzpunkt: 92-93 °C

5

Elementaranalyse für C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> :			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	69,54	8,27	6,76
gefunden:	69,41	8,19	6,66

10

$$[\alpha]_D^{24} : 14,8^\circ \quad (c = 1,09, \text{Methanol})$$

15

20

25

b) in 60 g Chlorsulfonsäure wurden unter Kühlen auf 0 bis 10 °C 6 g (R)(+)-N-Acetyl-2-(p-methoxyphenyl)-1-methyläthylamin eingetragen. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 0 bis 5 °C gerührt und das Reaktionsgemisch in 600 g Eiswasser gegossen. Die ausgefallene, ölige Substanz wurde mit Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetatextrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der gebildete Rückstand (ohne Reinigung) in 120 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Nach dem Zutropfen von 180 ml konzentriertem, wässrigem Ammoniak wurde die Mischung 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 6 g (R)(+)-N-Acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid (oder R(+)-5-[2-(Acetylamino)propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid).

Schmelzpunkt: 197 - 198 °C

30

Elementaranalyse für C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	50,34	6,34	9,78
gefunden:	50,28	6,41	9,69

35

$$[\alpha]_D^{24} : 14,7^\circ \quad (c = 1,0, \text{Methanol})$$

40

c) 5 g (R)(+)-N-Acetyl-5-[(2-amino-2-methyl)äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid wurden in 125 ml 5 %iger Salzsäure aufgelöst und die Lösung 16 Stunden lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurden die rohen Kristalle aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 4,5 g (R)(-)-5-[(2-Amino-2-methyl)äthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid (oder R(-)-5-(2-aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid) in Form des HCl-Salzes.

Schmelzpunkt: 273 - 277 °C (Zersetzung)

45

Elementaranalyse für C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	42,78	6,10	9,98
gefunden:	42,68	6,00	9,93

50

$$[\alpha]_D^{24} : -6,3^\circ \quad (c = 1,03, \text{Methanol})$$

55

Beispiel 1: 2,8 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)acetaldehyddiäthylacetal wurden in 20 ml Aceton aufgelöst. Nach Zugabe von 3 ml 6 n Salzsäure wurde die Mischung 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser zum Rückstand wurde die ausgefallene, ölige Substanz mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgelöst. Nach Zugabe von R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (2,4 g) wurde die Mischung unter Erwärmen 1 Stunde lang rückflußgekocht. Nach dem Abkühlen wurden 0,25 g Platinoxidkatalysator zugegeben und das Reaktionsgemisch auf übliche Art und Weise hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und nach dem Ansäuern des Filtrates mit HCl-Äthanol wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt das HCl-Salz von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid.

Schmelzpunkt: 228 - 230 °C

10

$$[\alpha]_D^{24} : -4,1^\circ \text{ (Methanol)}$$

Beispiel 2: 2,8 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)acetaldehyddiäthylacetal wurden in 20 ml Aceton aufgelöst. Nach Zugabe von 3 ml 6 n Salzsäure wurde das erhaltene Gemisch 1,5 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Nach Zugabe von Wasser zum Rückstand wurde der ölige Niederschlag mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Man erhielt einen öligen Rückstand. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgelöst und nach Zugabe von 2,4 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid wurde die Mischung 1 Stunde lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Dann wurden bei 5 bis 10 °C zu dem Gemisch während 1 Stunde 0,42 g Natriumborhydrid zugegeben. Die Mischung wurde über Nacht stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit HCl-Äthanol behandelt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt das HCl-Salz von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid.

Schmelzpunkt: 228 - 230 °C

30

$$[\alpha]_D^{24} : -4,1^\circ \text{ (Methanol)}$$

Beispiel 3: In 120 ml Äthanol wurden 2,4 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid und 1,2 g 2-(o-Äthoxyphenoxy)äthylbromid aufgelöst und die Mischung 16 Stunden lang rückflußgekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand durch Zugabe von 10 %-igem Natriumhydroxid alkalisch gemacht und der gebildete, ölige Niederschlag mit Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit gesättigtem, wässrigem Natriumchlorid gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand einer Säulenchromatografie unterzogen. Das Produkt wurde mit CHCl<sub>3</sub>-Methanol (9:5) eluiert. Man erhielt 1,5 g roher Kristalle von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]-2-methyläthyl]-2-methoxybenzolsulfonamid, die mit HCl-Äthanol behandelt wurden, um das Chlorwasserstoffsalz von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid zu erhalten.

Schmelzpunkt: 228-230 °C

45

Elementaranalyse für C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S:			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	53,99	6,57	6,30
gefunden:	53,90	6,64	6,27

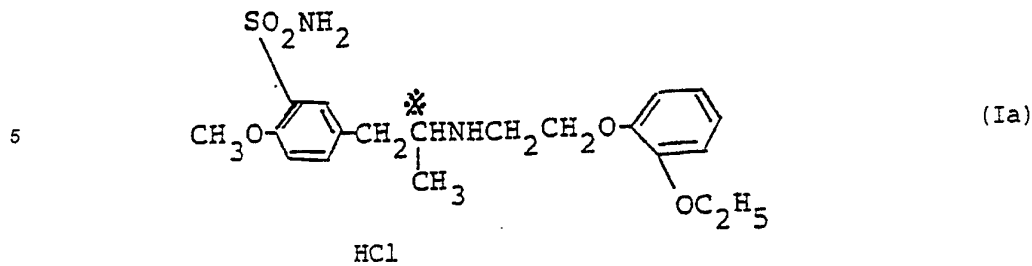
50

$$[\alpha]_D^{24} : -4,0^\circ \text{ (c = 0,35, Methanol)}$$

55 mid

Beispiel 4: Herstellen von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid





10

1) In 40 ml Wasser wurden unter Erwärmen 4 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid HCl-Salz aufgelöst. Die Mischung wurde nach Zugabe von 14 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumcarbonatlösung 2 Stunden lang bei 5 °C gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt 2,6 g R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid.

15

Schmelzpunkt: 166 - 167 °C

$$[\alpha]_D^{23} : -17,3^\circ \text{ (C = 1,07, Methanol)}$$

20

2) In 5 ml N.N-Dimethylformamid wurden 976 mg R(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid und 245 mg 2-(o-Äthoxy-phenoxy)äthylbromid aufgelöst und die Lösung 5 bis 7 Stunden lang auf 60 °C erwärmt, worauf das Lösungsmittel abdestilliert wurde. Der Rückstand wurde mit 28 ml Wasser versetzt und die Mischung 30 Minuten lang rückflußgekocht. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei 5 °C gerührt und die während des Rührens ausgefallenen Kristalle abfiltriert. Die Kristalle wurden aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhielt 320 mg R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid, das unter Erwärmen in 9,6 ml Methanol aufgelöst wurde. Nach Ansäuern der Lösung durch Zugabe konzentrierter Salzsäure unter Erwärmen wurde die Mischung über Nacht bei 5 °C gerührt. Die gebildeten Kristalle wurden abfiltriert. Man erhielt 270 mg des HCl-Salzes von R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamid.

25

Schmelzpunkt: 227-230 °C

Elementaranalyse für C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S			
	C(%)	H(%)	N(%)
berechnet:	53,98	6,57	6,30
gefunden:	54,01	6,35	6,27

35

40

$$[\alpha]_D^{22} : -4,0^\circ \text{ (c = 0,35, Methanol)}$$

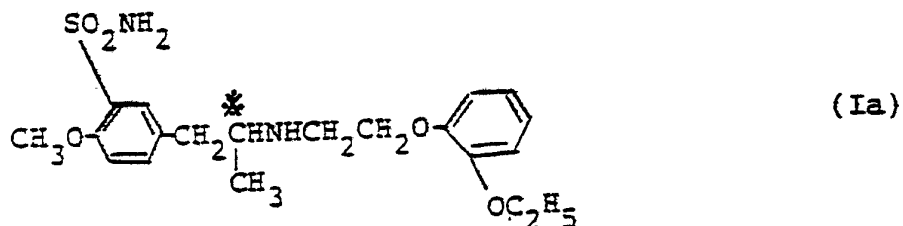
#### Patentansprüche

45

1. Verfahren zum Herstellen des neuen R(-)-5-[2-[[2-(o-Äthoxyphenoxy)äthyl]-amino]propyl]-2-methoxybenzolsulfonamids (Ia)

50

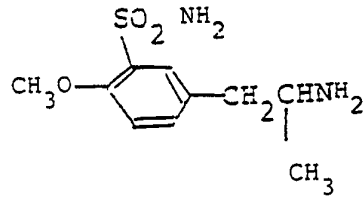
55



AT 397 960 B

oder seines Säureadditionssalzes, **dadurch gekennzeichnet**, daß man R-(-)-5-(2-Aminopropyl)-2-methoxybenzolsulfonamid (II)

5

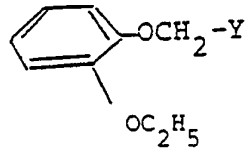


(II)

10

oder ein Salz desselben mit einer Phenoxyverbindung (III)

15



, (III)

20

worin Y eine Halogenmethylgruppe oder eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe bedeutet, umsetzt und, falls Y eine gegebenenfalls geschützte Aldehydgruppe ist, die so erhaltene Verbindung hydriert.

25

30

35

40

45

50

55