



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 615**

51 Int. Cl.:
C07C 303/40 (2006.01)
C07C 311/37 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05700507 .6**
96 Fecha de presentación : **03.02.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1996544**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Método de preparación de (R)-(-)-5(2-aminopropil)-2-metoxibenzenosulfonamida.**

30 Prioridad: **05.02.2004 CZ 20040197**

73 Titular/es: **Zentiva, k.s.**
U kabelovny 130, Dolni Mecholupy
102 37 Praha 10, CZ

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2011

72 Inventor/es: **Hajicek, Josef y**
Slavikova, Marketa

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2011

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

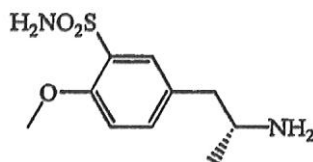
ES 2 354 615 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

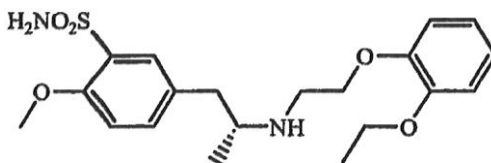
Sector técnico

La presente invención se refiere a un método mejorado de preparación de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida de fórmula I



I

que es un producto intermedio importante para la preparación del producto médico (R)-(-)-5-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida, conocido con el nombre internacional no propietario de tamsulosina de fórmula II

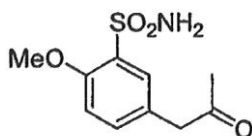


II

Antecedentes de la técnica

La sustancia II es conocida como un bloqueador selectivo de receptores α_{1C} , lo que permite su utilización para el tratamiento de problemas con la retención de la orina en relación con próstata hiperplásica sin influenciar la presión sanguínea. Esta propiedad diferencia la sustancia de diferentes bloqueadores de receptores α_{1C} que no actúan selectivamente y, por lo tanto, muestran efectos secundarios en forma de hipotensión relacionada con varios estados perjudiciales del paciente (por ejemplo el documento EP 710486).

En la patente EP 34432 se describe una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) de 5-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida (a partir de aquí en la presente memoria descriptiva, tamsulosina racémica). El método de preparación del grupo de derivados de sulfamoil-feniletilamina reivindicado en la patente comprende la aminación reductiva (o aminación con reducción posterior) de cetonas de tipo III



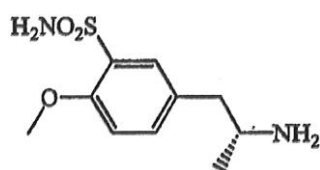
III

El grupo de sustancias descrito en la patente EP 34432 se caracteriza por la propiedad de bloquear receptores α adrenérgicos, lo que los hace agentes adecuados para el tratamiento de varias enfermedades, especialmente hipertensión, fallo cardíaco congestivo o problemas relacionados con el tracto urinario.

Finalmente, ha resultado que la sustancia II mencionada anteriormente, especialmente el enantiómero (R), muestra un efecto selectivo durante el tratamiento de problemas relacionados con próstata hiperplásica sin influenciar la presión sanguínea o la acción cardíaca (Honda K. y Nakagawa C: Efecto antagonista alfa-1-adrenoreceptor de isómeros ópticos YM-12617 en el tracto urinario inferior y la próstata de conejo - J. Pharm Exp. Ther. 239, 512, (1986)).

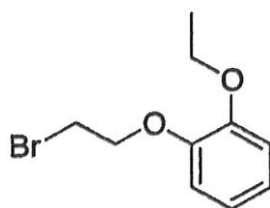
Esto ha conducido a intentos de una síntesis efectiva de la sustancia II ópticamente activa.

En la patente austríaca AT 397960, la síntesis de (R)-tamsulosina (II) se resuelve por reacción de la amina de fórmula I ópticamente activa



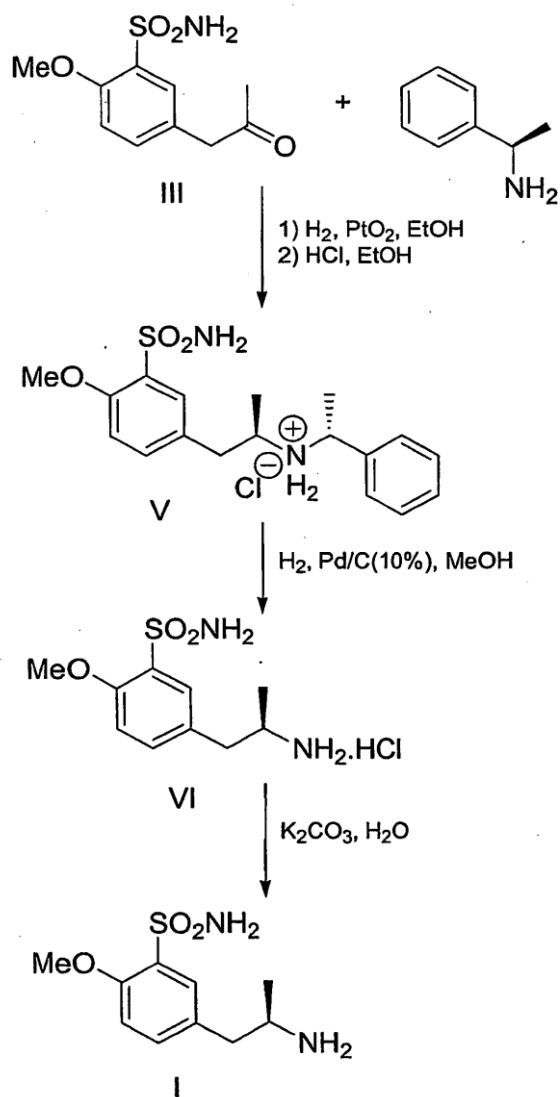
I

con el éter bromado de fórmula IV



5 La síntesis resulta ser muy ventajosa si la amina de partida I se prepara según el método descrito en la patente EP 257787, o la patente divisional EP 380144.

Las patentes describen el camino de reacción indicado en el siguiente esquema:



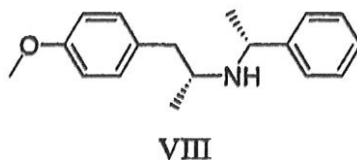
La reacción de la cetona III con (R)- α -metilbencilamina en un ambiente reductor bajo catálisis de PtO_2 da como resultado un diastereoisómero-(R,R) V ópticamente activo con pureza óptica elevada (aproximadamente el 92%). Este producto intermedio se recrystaliza posteriormente para obtener pureza óptica elevada y se convierte, por hidrogenólisis, al clorhidrato-(R) VI ópticamente activo. Este último se convierte a la amina-(R) de fórmula I en sí misma por la acción de una base.

Sin embargo, una reproducción de este procedimiento ha mostrado que el rendimiento de la amina I R oscila entre el 10 y el 15% y que incluso de éste, de tamsulosina II resultante solamente el 4 al 5% aproximadamente del teórico. El rendimiento de la última etapa de la síntesis, es decir, la preparación de la sustancia II a partir de la sustancia I, se mejoró significativamente según la patente CZ 291802. Sin embargo, aún existe el problema de un rendimiento muy bajo del importante intermedio I.

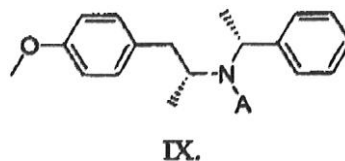
Sin embargo, de forma sorprendente, se ha descubierto un método de este tipo que puede producir un elevado rendimiento de incluso el doble.

Características de la invención

La sustancia de partida para la preparación de la amina de fórmula I es metilbencilcetona (VII), a partir de la que se obtiene clorhidrato de N-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil]amina de fórmula VIII mediante aminación reductiva

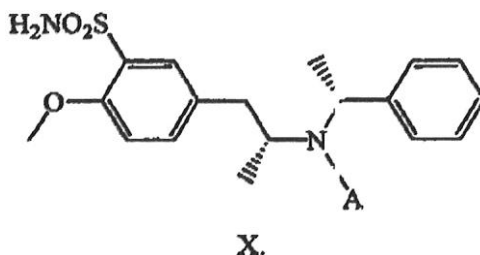


La hidrogenación tiene lugar a presión normal durante aproximadamente 12 horas con adición de un catalizador en la cantidad de 0,6 g/1 mol metilbencilcetona, que es aproximadamente el 60% del consumo según la patente EP 257787. Considerando que el coste de catalizador implica una parte significativa de los costes de las materias primas, esto es un ahorro considerable. Además, se evita la purificación múltiple en acetona y mezcla de agua-acetona; en la mayoría de casos, es suficiente repetir la purificación en acetona solamente de 1 a 3 veces. La disminución de los requerimientos de pureza óptica desde el límite del 0,2% hasta un contenido tolerable del 0,4% del enantiómero-RS no tiene ningún impacto sobre la pureza óptica elevada del producto final de fórmula II. El rendimiento de la reacción es aproximadamente del 50%. La introducción del grupo protector A, en el que A puede ser un acilo que tiene de 2 a 8 carbonos, tal como, por ejemplo acetilo, propionilo, hexanoilo o benzoilo, por reacción con el ácido anhídrido, el haluro o anhídrido del ácido respectivo, conduce a la amida de fórmula IX



Después de la N-acetilación con anhídrido acético, se obtiene de este modo N-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil] acetamida. La reacción tiene lugar durante 4 a 6 horas a una temperatura de 50 a 100, preferentemente de 60 a 70°C con rendimientos elevados de aproximadamente el 100%.

A continuación, la amida de fórmula IX es clorosulfonada y el sulfocloruro resultante se convierte a una sulfonamida. La reacción con ácido clorosulfónico tiene lugar preferentemente en diclorometano con enfriamiento desde -30 a +30°C y es ventajoso si la mezcla de reacción se descompone por vertido en una mezcla de hielo y una solución acuosa de amoníaco al 25%. Este procedimiento proporciona directamente N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonil)-4-metoxifenil]-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil] acetamida de fórmula X



De este modo, se evita el aislamiento de un intermedio, así como la utilización de otro disolvente (tetrahidrofurano) en la síntesis. La reacción tiene sorprendentemente rendimientos elevados de hasta el 96%.

La hidrogenación sobre paladio en ácido acético con adición de ácido clorhídrico diluido a una temperatura de 80 a 85°C y presión de 2 MPa da como resultado la escisión de etilbenceno, generando N-[(1R)-2-[3-(aminosulfonil)-4-metoxifenil]-1-metiletil]acetamida (XI). Se utilizó un catalizador significativamente más barato y seguro - 3% Pd/C con el 50% de contenido de agua en la hidrogenación en una cantidad de 1/10 del peso de la sustancia total de fórmula X. El rendimiento de la reacción fue cercano al 100%.

El reflujo en una solución acuosa al 5% de HCl da como resultado la desacetilación del intermedio (XI), la adición de un carbonato precipita (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencensulfonamida de fórmula I, que se recristaliza a partir de agua. Los rendimientos de reacción después de la cristalización son aproximadamente del 80%.

Ejemplos

En la parte experimental, todos los datos de RMN de ^1H se miden utilizando el instrumento BRUKER 250-DPX (250,13 y 62,9 MHz), δ en ppm; J en Hz).

Ejemplo 1

Preparación del clorhidrato N-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil]amina VIII

Se pesan metoxibencilmetilcetona (VII, 43,2 g), R(+)-metilbencilamina (32,0 g) y catalizador PtO_2 (0,16 g) en un matraz 2-1 y se añade metanol (1000 ml). Se lleva a cabo la hidrogenación hasta que la reacción se para, durante aproximadamente 12 horas a 60°C.

Después de que se completa la reacción, el catalizador se filtra. El filtrado se evapora y se añaden 300 ml de etanol al aceite amarillo (69,47 g); se forma una solución amarilla. Durante el enfriamiento en un baño de agua se añaden gota a gota 50 ml de HCl/EtOH en 30 min; la solución se vuelve gradualmente roja. La mezcla de reacción se agita a la temperatura del laboratorio durante 1 hora. Los cristales precipitados se filtran al vacío y se lavan con 50 ml de etanol. Los cristales precipitados obtenidos en dos fracciones se ponen a reflujo en 500 ml de acetona durante 1 hora. Después de enfriarse, la suspensión se agita durante 2 horas con enfriamiento con agua, los cristales precipitados se filtran al vacío y se lavan con 50 ml de acetona.

El rendimiento es de 48,18 g (59,9%). Se solicita el análisis químico por CG y la pureza óptica y el contenido del diastereoisómero-R,S debe estar por debajo del 0,4%. Si el contenido es más elevado se repite la purificación en acetona.

RMN de ^1H : δ 1,41(d, J=6,5, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); 1,95(d, J=6,8, 3H, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)$); 2,81(dd, J=10,0, J=12,9, 1H, CH_2); 3,00(bm, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); 3,37(dd, J=4,3, J=13,0, 1H, CH_2); 3,76(s, 3H, CH_3O); 4,37(bm, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)$); 6,78(m, 2H, CH_{arom}); 6,93(m, 2H, CH_{arom}); 7,45(m, 3H, CH_{arom}); 7,69(m, 2H, CH_{arom}); 9,80(b, NH , HCl); 10,26(b, NH , HCl), (CD_3OD , 30°C).

Ejemplo 2

Preparación de N-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil]acetamida IX

Se pesa el intermedio VIII (48 g) en un matraz 1-1, se añade acetato de etilo (450 ml) y se añade gota a gota el 10% en peso de una solución acuosa de NaOH (120 ml) a la suspensión resultante con agitación y enfriamiento moderado con agua a la temperatura del laboratorio. Los cristales no disueltos lentamente se vuelven una solución amarilla y la mezcla de reacción se agita a la temperatura del laboratorio durante 0,5 horas. La fase orgánica se separa, la fase acuosa se agita con 1x100 ml de acetato de etilo y las fracciones orgánicas combinadas se evaporan.

Se añade anhídrido acético (200 ml) al residuo de evaporación de la base y se mantiene la agitación bajo un condensador de reflujo con un tubo de cloruro cálcico de 60 a 70°C durante 4 a 6 horas. La presencia del compuesto de partida se controla por CCF y después de que se completa la reacción, se evapora la mezcla de reacción. Se añade gota a gota una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico (100 ml) al residuo de evaporación con agitación y enfriamiento con agua. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (200 ml), la fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con 1x100 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se extraen con 1x50 ml de solución saturada de NaCl y se evaporan. El rendimiento es 53,1 g (~100%).

RMN de ^1H : δ 1,27(d, J=6,2, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); 1,59(d, J=7,0, 3H, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)$); 1,82(b, 1H, CH_2); 2,28(s, 3H, COCH_3); 2,31(bm, 1H, CH_2); 3,13(bm, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$); 3,72(s, 3H, CH_3O); 5,08(m, 1H, $\text{PhCH}(\text{CH}_3)$); 6,42(m, 2H, CH_{arom}); 6,63(m, 2H, CH_{arom}); 7,38(m, 5H, CH_{arom}), (CDCl_3 , 30°C).

Ejemplo 3

Preparación de *N*-{[(1*R*)-2-[3-(aminosulfonil)-4-metoxifenil]-1-metiletil]-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]acetamida X.

Se añade diclorometano (50 ml) al residuo de evaporación del intermedio IX (25,39 g), se agita y se enfría de -5 a -10°C. Se añade gota a gota ácido clorosulfónico (55 ml) lentamente con enfriamiento, de modo que la temperatura de la mezcla de reacción sube como máximo a +5°C. La adición se realiza durante 45 min y, a continuación, la mezcla de reacción se agita de 0 a 10°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vierte lentamente, con agitación y enfriamiento, en la mezcla enfriada de solución acuosa de amoníaco al 25% (210 ml) y hielo (210 g). Después de que se completa la descomposición, se añade acetato de etilo (420 ml) y la mezcla de reacción se agita durante 5 min hasta que se disuelven los cristales precipitados y se deja decantar a la temperatura del laboratorio durante un máximo de 8 horas. Después de que se completa la reacción, se separa la fracción orgánica, la fase acuosa se agita con 1x210 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se evaporan. El rendimiento es 28,82 g (90,6%).

RMN de ¹H: □ 1,26(d, J=6,5, 3H, CH₂CH(CH₃)); 1,58(d, J=6,9, 3H, PhCH(CH₃)); 1,80(b, 1H, CH₂); 2,30(s, 3H, COCH₃); 2,32(bm, 1H, CH₂); 3,13(bm, 1H, CH₂CH(CH₃)); 3,93(s, 3H, CH₃O); 5,11(bm, 1H, PhCH(CH₃)); 6,77(m, 2H, CH_{arom}); 7,02(bs, 1H, CH_{arom}); 7,37(m, 5H, CH_{arom}), (CDCl₃, 30°C).

Ejemplo 4

Preparación de *N*-{[(1*R*)-2-[3-(aminosulfonil)-4-metoxifenil]-1-metiletil]acetamida XI.

Se disuelve el intermedio X (3 g) en ácido acético (160 ml), HCl diluido 1:1 (10 ml) y se añade el 3% de Pd/C con el 50% de contenido de agua (0,3 g). La hidrogenación tiene lugar de 80 a 85°C y presión de 2 MPa durante 10 a 15 horas. Después de que se completa la hidrogenación, la solución se filtra y se evapora. El rendimiento es 2,55 g (~100%).

RMN de ¹H: □ 1,10(d, J=6,6, 3H, CH(CH₃)); 1,87(s, 3H, COCH₃); 2,71(d, J=6,9, 2H, CH₂); 3,30(b, NH₂); 3,95(s, 3H, CH₃O); 4,05(m, 1H, CH(CH₃)); 7,11(d, J=8,5, CH_{arom}); 7,40(dd, J=8,6, J=2,4, 1H, CH_{arom}); 7,68(d, J=2,2, 1H, CH_{arom}); 7,96 (bd, NH), (CD₃OD, 30°C).

Ejemplo 5

Preparación de (*R*)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida I

El intermedio XI (10,5 g) se pone a ebullición en HCl al 5% (250 ml) bajo un condensador de reflujo durante 16 a 18 horas. El transcurso de la reacción se controla con CCF para detectar la sustancia de partida. Después de que se completa la reacción, la mezcla de reacción se concentra hasta aproximadamente 1/3 de su volumen y, a continuación, una solución saturada de carbonato sódico (50 ml) se añade lentamente gota a gota con agitación. Después de la adición, se controla el pH~10 y la mezcla de reacción se agita durante 0,5 horas y, a continuación, se deja cristalizar a 0°C. Los cristales precipitados se filtran y el filtrado se concentra a 1/2 de su volumen y se deja cristalizar a 0°C. Se combinan ambas fracciones (4 g + 8 g) de cristales blancos a marrinosos y se recrystalizan a partir de agua. El rendimiento es 7,52 g (80%).

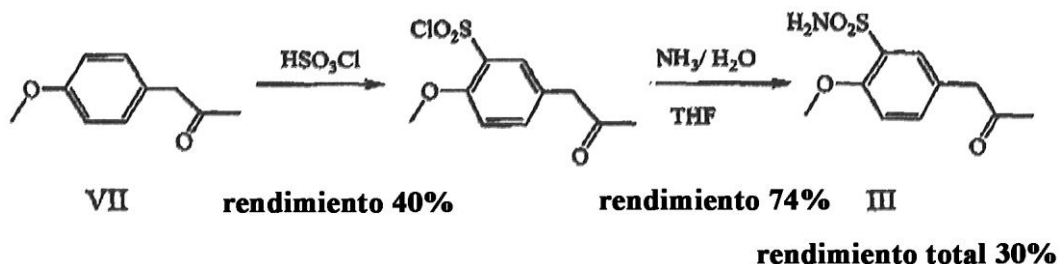
RMN de ¹H: □ 0,99(d, J=6,2, 3H, CH₃); 2,54(dd, J=13,6 J=6,8, 1H, CH₂); 2,59 (dd, J=13,6; J= 6,7; 1H, CH₂); 3,00(sex, J=6,4; 1H, CH); 3,53(bs, NH₂); 3,92(s, 3H, CH₃O); 7,16(d, J=8,4; 1H, CH_{arom}); 7,41(dd, J=8,4; J=2,2; 1H, CH_{arom}); 7,59 (d, J=2,2; 1H, CH_{arom}), (CD₃SOCD₃, 30°C).

Ejemplo 6 - comparativo

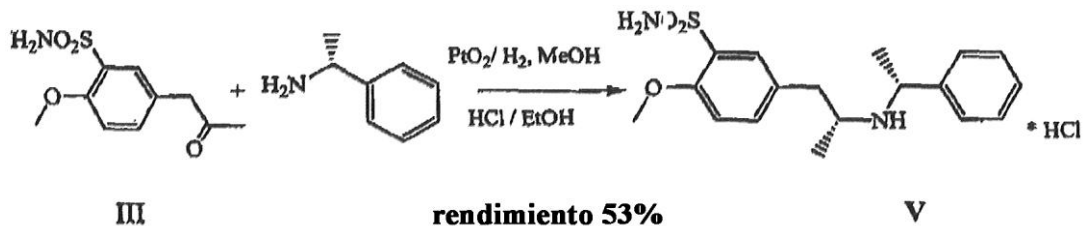
Un método de preparación de tamsulosina (II) según la técnica anterior en comparación con el método que incluye las etapas según la presente invención

1. El método según la técnica anterior

1.1. Clorosulfonación en dos etapas según el documento US 4.731.478 (1988)

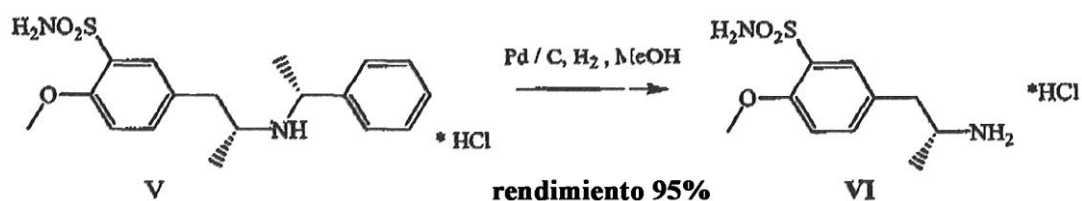


1.2. Hidrogenación sobre platino según el documento EP 0257787 (1987)



El catalizador se utiliza en la cantidad de 1 g/1 mol de cetona, la hidrogenación tiene lugar en metanol a presión normal durante 20 horas. Para la purificación hasta la pureza óptica deseada (por debajo del 0,2%), la sustancia se purifica 4 veces en acetona y 3 veces en una mezcla de agua y acetona.

1.3. Hidrogenación sobre paladio según EP 0 257 787

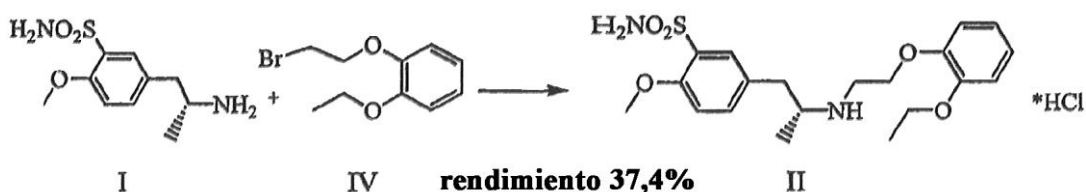


Hidrogenación en metanol a presión normal, el catalizador es 10% paladio sobre carbono en la cantidad del 10% del peso de la sustancia de partida, no se especifica el tiempo de reacción.

1.4. Conversión a la base



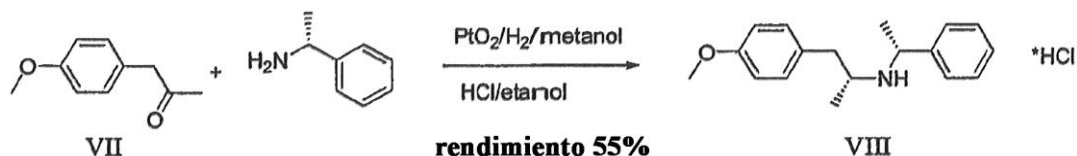
1.5. Tamsulosina



Reflujo en etanol durante 16 horas, cantidad doble de la amina utilizada, purificación por cromatografía, el rendimiento se da para la base cruda, el rendimiento del clorhidrato no se menciona.

2. Nueva síntesis según la presente invención

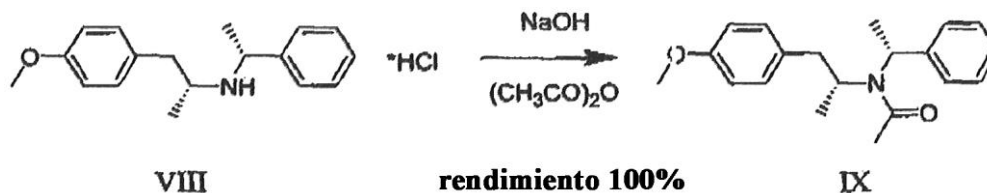
2.1. Hidrogenación sobre platino



En un autoclave se cargan: 23,1 g (0,141 mol) de 4-metoxibencilmetilcetona VII, 17,2 g de R(+)-metilbencilamina (0,142 mol), PtO2 catalizador (0,05 g) y se añade metanol (450 ml). La hidrogenación se lleva a cabo a presión normal de 60 a 62°C durante 12 horas. Después de que la mezcla de reacción se procesa con una solución etanólica de HCl, se obtiene el intermedio VIII, que se purifica por ebullición en acetona. El rendimiento es de 24,62

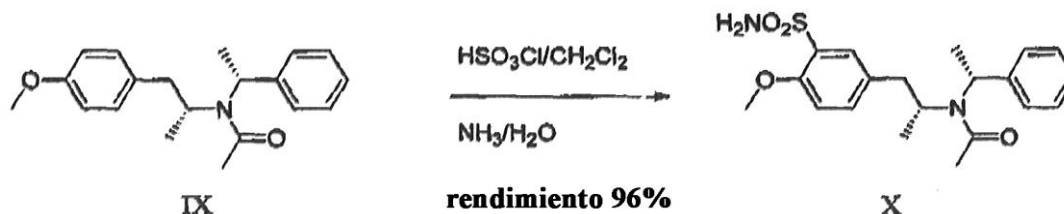
g (57%). La hidrogenación tiene lugar a presión normal durante aproximadamente 12 horas, el catalizador se utiliza en la cantidad de 0,6 g/1 mol de la cetona. La purificación en acetona se repite de 1 a 3 veces hasta la pureza óptica deseada, cuyo límite se ha establecido en, como máximo, el 0,4% del diastereoisómero no deseado.

2.2. Preparación del derivado acetilo



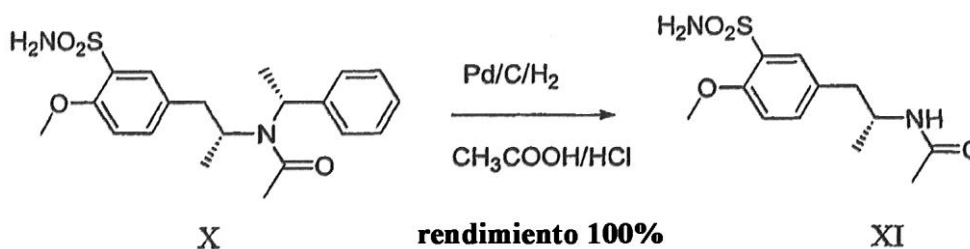
El intermedio VIII, 6377 g (20,85 mol), se convierte a la base con solución acuosa al 10% de NaOH (15,91), se extrae con acetato de etilo, se evapora el disolvente y el residuo de evaporación se calienta en anhídrido acético (26,57 l) de 65 a 70°C durante 6 horas. Después de la evaporación, se obtienen 6693 g (~100%) del intermedio IX.

2.3. Clorosulfonación



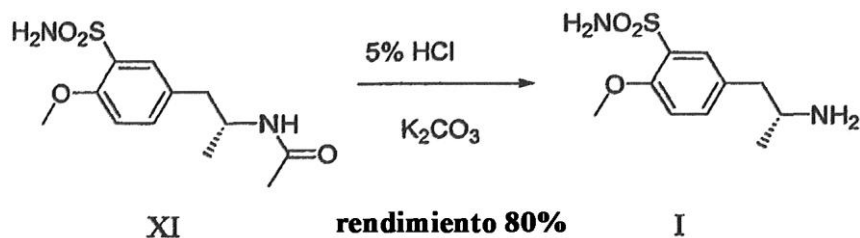
El residuo de evaporación IX de la etapa anterior, 6590 g (~20,85 mol), se agita en diclorometano (13,17 l) y se añade ácido clorosulfónico (13,75 l) gota a gota de -5 a +2°C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se descompone en una mezcla de hielo (65,5 kg) y solución acuosa al 25% de amoníaco (65,5 l). El producto X se extrae con acetato de etilo y el rendimiento después de la evaporación es de 8068 g (96,2%) de intermedio X. El sulfocloruro, resultante de la clorosulfonación, preferentemente no se aísla sino que se convierte directamente a la sulfonamida X por descomposición de la mezcla de reacción en una solución acuosa de amoníaco. Con esta forma de llevar a cabo la reacción se evita el tetrahidrofurano como otro disolvente en la síntesis. El rendimiento es inusualmente elevado para este tipo de reacciones.

2.4. Hidrogenación sobre paladio



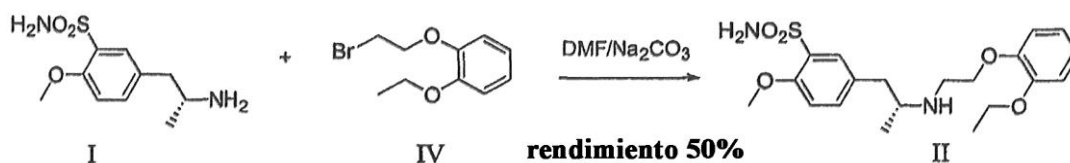
Se hidrogenan 24,62 g (0,063 mol) de intermedio X en un autoclave con el catalizador 3% Pd/C con el 50% de contenido de agua (2,5 g) en ácido acético (160 ml) con adición de ácido clorhídrico diluido (1:1; 19 ml) de 80 a 85°C y presión de 2 MPa durante 12 horas. Después de que se procese la mezcla de reacción, el rendimiento es de 22,13 g (~100%) de intermedio XI. La hidrogenación tiene lugar de 80 a 85°C y presión de 2 MPa durante 15 horas en ácido acético con adición de ácido clorhídrico diluido. El catalizador en la cantidad de 1/10 del peso de la sustancia de partida X es 3% Pd/C con el 50% de contenido agua, que es significativamente más barato y más seguro que 10% Pd/C, que arde muy fácilmente. Los rendimientos son virtualmente del 100%.

2.5. Desacetilación (según el documento US 4.731.478, 1988)



El Intermedio XI (28,2 g; 0,063 mol) se hace refluir en HCl acuoso al 5% (660 ml) durante 18 horas, después de la concentración, el producto I precipita por adición de una solución saturada de carbonato potásico (140 ml) en dos fracciones (10,4 g + 37,3 g). Después de la recrystalización a partir de agua, el rendimiento fue de 17,1 g (80%).

2.6. Tamsulosina



Se añaden 220 g (0,88 mol) de intermedio IV y 84 g (0,79 mol) de carbonato sódico y N,N-dimetilformamida (1500 ml) a 208 g (0,85 mol) de intermedio I. La mezcla de reacción se agita a 70°C durante 5 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción y el producto II se extrae con acetato de etilo. El residuo de evaporación se agita en etanol y después de la filtración, el rendimiento es 173,9 g (50%) de base cruda II. El método según CZ 291802. Para comparación, el rendimiento se calcula además sobre la base cruda. La reacción tiene lugar de 60 a 70°C durante 5 horas y el producto no se purifica con la columna de cromatografía requerida.

3. Conclusión

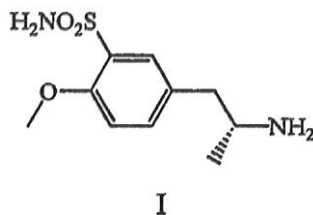
La comparación de los rendimientos totales se realiza partiendo de 4-metoxifenilacetona VII, aunque en el documento EP 257787, la preparación se describe solamente partiendo del intermedio III.

A/ El rendimiento de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida I sin la condensación final a tamsulosina II, es decir, las reacciones 1.1. a 1.4., es del 12,38%; y en el método de la presente invención, reacciones 2.1. a 2.5., el rendimiento es del 38,40%, es decir, ofrece un rendimiento tres veces más elevado.

B/ Si se compara además la última etapa respecto a la base cruda el rendimiento total de la síntesis de tamsulosina según la patente EP 257787 es del 4,63%, comparado con el 19,20% de la presente invención, que es un rendimiento cuatro veces más elevado.

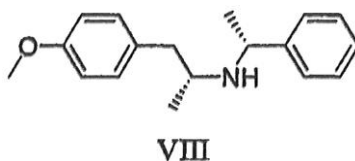
REIVINDICACIONES

1. Método de preparación de (R)-(-)-5-(2-aminopropil)-2-metoxibencenosulfonamida de fórmula I

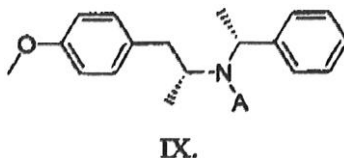


caracterizado porque

5 a. se introduce un grupo protector a N-[(1R)-2-(4-metoxifenil)-1-metiletil]-N-[(1R)-1-feniletil]amina de fórmula VIII

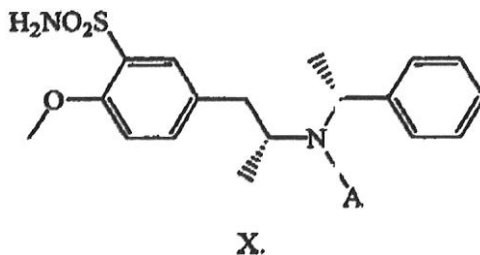


para obtener una amida de fórmula IX



en la que A puede ser un acilo que tiene de 2 a 8 carbonos,

10 b. con lo que la amida de fórmula IX es clorosulfonada y el sulfocloruro resultante se convierte en una sulfonamida de fórmula X



en la que A es tal como se ha definido anteriormente,

c. y la sulfonamida de fórmula X se hidrogena y desacila para obtener el compuesto de fórmula I.

15 2. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque el grupo protector A es un acilo, preferentemente acetilo.

3. Método, según la reivindicación 2, caracterizado porque se utiliza anhídrido acético de 50 a 100°C como el agente de acetilación.

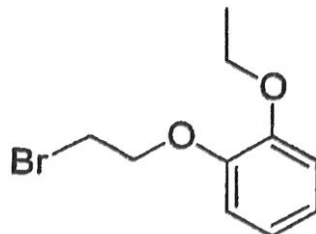
20 4. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque el sulfocloruro resultante de la clorosulfonación no se aísla y se convierte directamente en la sulfonamida con amoníaco.

5. Método, según la reivindicación 4, caracterizado porque la clorosulfonación tiene lugar en cloruro de metileno de -30 a +30°C.

6. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque la hidrogenación se lleva a cabo con catálisis con paladio.

7. Método, según la reivindicación 6, caracterizado porque el catalizador es 3% Pd/C con el 50% de contenido de agua a una presión de 2 MPa y una temperatura de 80 a 85°C.

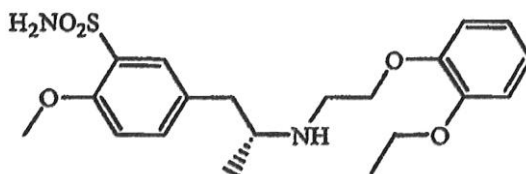
8. Método, según la reivindicación 1, caracterizado porque el producto de fórmula I se hace reaccionar además con un compuesto de fórmula IV



IV

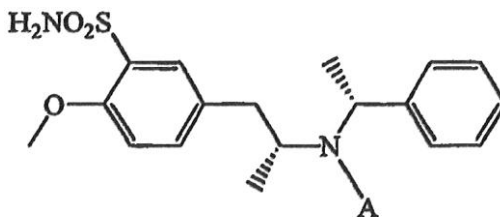
5

para formar el producto final de fórmula II



II

9. Sulfonamida de fórmula X



X

10 en la que A es tal como se define en la reivindicación 1.

10. Sulfonamida, según la reivindicación 9, en la que A es acetilo.