



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 278 897**

51 Int. Cl.:
C07C 317/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02700832 .5**

86 Fecha de presentación : **07.02.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1363878**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.11.2003**

54 Título: **Procedimiento para preparar derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamoilo.**

30 Prioridad: **23.02.2001 KR 10-2001-0009291**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

73 Titular/es: **Yonsung Fine Chemical Co. Ltd.**
51-301, Science Technology Park
Sungkyunkwan University
300, Chonchon-dong, Changan-gu
Suwon, Kyonggi-do 440-746, KR

72 Inventor/es: **Ham, Won-Hun;**
Oh, Chang-Young;
Kim, Yong-Hyun;
Lee, Yiu-Suk y
Lee, Kee-Young

74 Agente: **Ungría López, Javier**

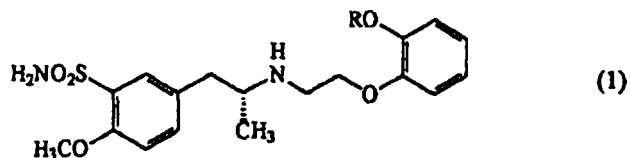
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Procedimiento para preparar derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamoilo.

5 **Campo industrial**

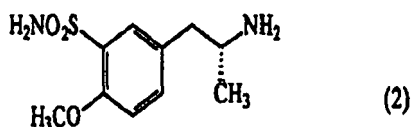
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamoilo, específicamente 5-{2-[2-(2-alcóxi-fenoxi)etilamino]-propil}-2-metoxi-benceno sulfonamida de la siguiente fórmula:



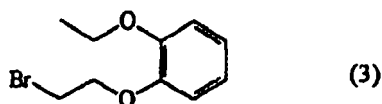
donde R representa alquilo de C₁₋₄, o hidroclouros del mismo.

20 **Antecedentes de la invención**

En la Patente estadounidense No. 5.447.958 se describe que los compuestos de la anterior fórmula (1) tienen excelentes efectos terapéuticos contra la hipertensión, fallo cardíaco congestivo, *angina pectoris* o hipertrofia prostática. Además en la patente anterior se describe un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (1) por reacción de hidroclouros de los compuestos de la siguiente fórmula



con los compuestos de la siguiente fórmula:

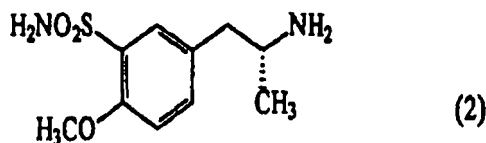


Sin embargo, el procedimiento anterior tiene muchos inconvenientes, tales como un rendimiento extremadamente bajo (aproximadamente 45%), un elevado coste de producción debido a la purificación por cromatografía en columna y no puede aplicarse en producción a gran escala.

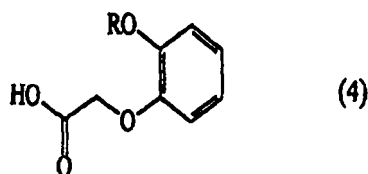
La Solicitud de Patente japonesa JP 02 295 967 A describe un procedimiento para preparar los compuestos de Fórmula (1), por reducción de una amida, obtenidos en 4 etapas.

50 **Descripción de la invención**

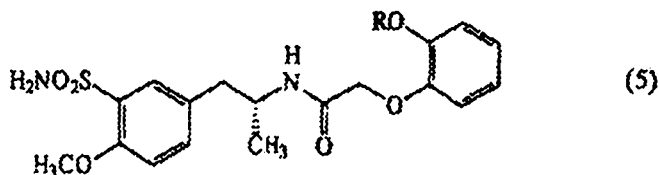
Los autores de la presente invención han realizado estudios exhaustivos en el desarrollo de un nuevo procedimiento de preparación en que los compuestos de la fórmula (1) se pueden obtener con alto rendimiento y se pueden purificar fácilmente. Como resultado de ello, han encontrado que el procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula (1) por reacción de los compuestos de la fórmula:



o hidroccloruros de los mismos con compuestos de la fórmula:

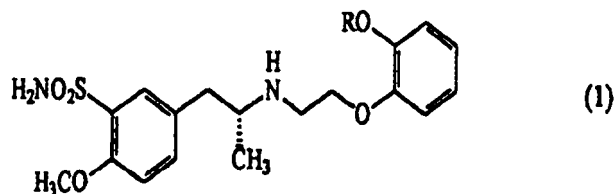


donde R representa alquilo de C_{1-4} , o cloruros de ácido o anhídridos de los mismos, en la presencia de una base, en un disolvente de reacción, para obtener los compuestos de la fórmula:



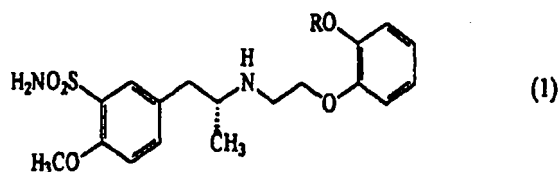
donde R es tal como se ha definido antes, y reducción de los compuestos de fórmula (5) obtenidos con un agente reductor, es no solamente económico sino también eficaz, ya que los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener con un rendimiento elevado, se pueden purificar fácilmente y se pueden preparar a gran escala, y de esta manera se ha completado la presente invención.

Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamilo, específicamente, compuestos de la fórmula:



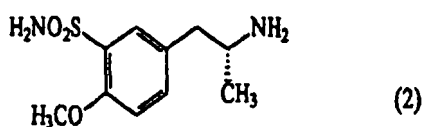
donde R representa alquilo de C_{1-4} , o hidroccloruros de los mismos.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la fórmula:

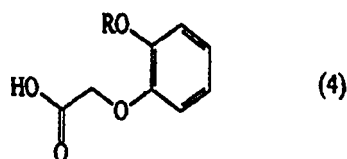


donde R representa alquilo de C_{1-4} , o hidroccloruros de los mismos, que comprende:

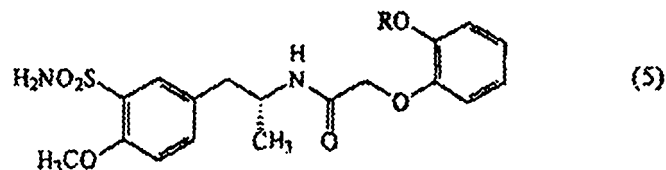
(i) reacción de los compuestos de la fórmula:



o hidroclozuros de los mismos con compuestos de la fórmula:



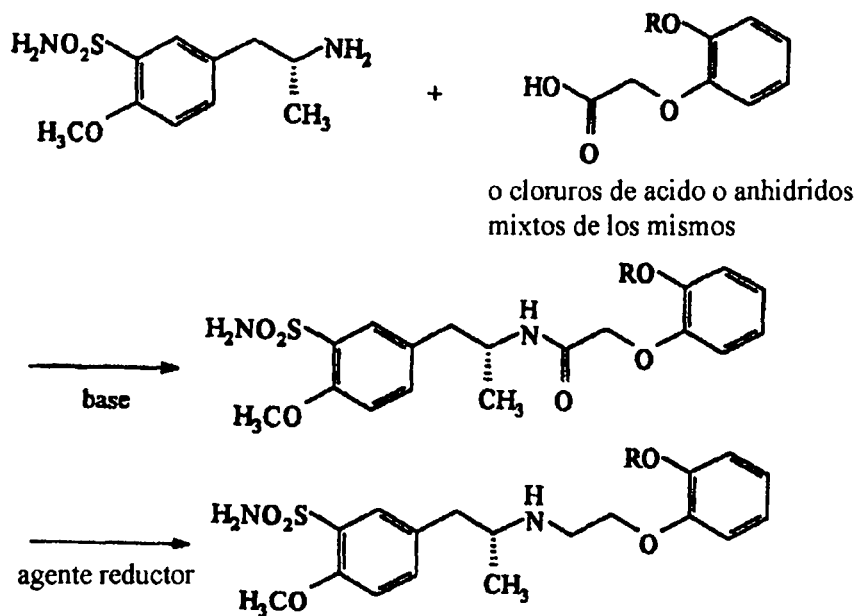
donde R es tal como se ha definido antes, o cloruros de ácido o anhídridos mixtos de los mismos, en la presencia de una base, en un disolvente de reacción para obtener compuestos de la fórmula:



donde R es tal como se ha definido antes, y

(ii) reducción, con un agente reductor, de los compuestos de fórmula (5) obtenidos.

La anterior reacción puede representarse por el siguiente esquema de reacción:



A continuación, la presente invención se explicará de manera específica. El procedimiento según la presente invención comprende las dos etapas siguientes.

Etapla primera

Preparación de compuestos de la fórmula (5)

Los compuestos de la fórmula (5) se preparan por reacción de compuestos de la fórmula (2) o hidroclozuros de los mismos con compuestos de la fórmula (4) o cloruros de ácido o anhídridos mixtos de los mismos, en la presencia de una base, en un disolvente de reacción. Más específicamente, los compuestos de la fórmula (5) se pueden preparar por:

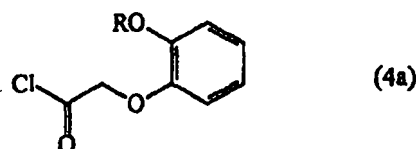
a) reacción de compuestos de la fórmula (2) o hidroclozuros de los mismos con cloruros de ácido de compuestos de la fórmula (4);

b) reacción de compuestos de la fórmula (2) o hidroccloruros de los mismos con anhídridos mixtos de compuestos de la fórmula (4), o,

c) reacción de compuestos de la fórmula (2) o hidroccloruros de los mismos con compuestos de la fórmula (4).

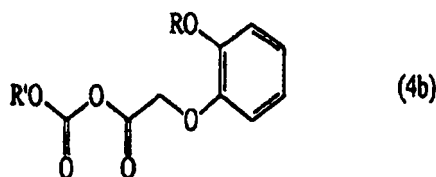
En la reacción anterior, se puede utilizar cualquier base convencional tal como trietilamina, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina o diisopropilamina, o bases inorgánicas, por ejemplo K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $KHCO_3$ ó $NaHCO_3$, etc. y preferiblemente en particular trietilamina.

Los cloruros de ácido de los compuestos de la fórmula (4) empleados en la variante a) del procedimiento están representados por la siguiente fórmula:



donde R representa alquilo de C_{1-4} , que pueden prepararse por reacción de los compuestos de fórmula (4) con un cloruro de ácido, por ejemplo $SOCl_2$, PCl_3 , PCl_5 , $POCl_3$ o cloruro de oxalilo, etc. Un disolvente de reacción que se puede emplear en la anterior variante a) del procedimiento puede ser cualquier disolvente polar o no polar que no afecte a la reacción. Es preferible utilizar dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA) o tetrahydrofurano (THF) y en particular THF. La temperatura de reacción varía entre aproximadamente 0° y $100^\circ C$.

Los anhídridos mixtos de los compuestos de fórmula (4) empleados en la variante b) del procedimiento están representados por la siguiente fórmula



donde R representa alquilo de C_{1-4} y R' representa alquilo, alilo o arilo, que puede prepararse por reacción de los compuestos de la fórmula (4) con compuestos de la fórmula



donde R' es tal como se ha definido antes.

Ejemplos preferibles de los compuestos de la fórmula (4c) incluyen alquil(C_{1-4})cloroformiato, cloroformiato de metilo o cloroformiato de etilo o cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de fenilo o cloroformiato de alilo, etc. El disolvente de reacción que se puede emplear en la variante b) del anterior procedimiento puede ser cualquier disolvente polar o no-polar que no efecte la reacción. Son preferibles DMF, DMSO, DMA y THF y particularmente preferible THF. La temperatura de reacción varía desde aproximadamente -20 a $50^\circ C$ preferiblemente.

En la variante c) del procedimiento donde se emplean compuestos de la fórmula (4) por sí mismos, los compuestos de la fórmula (5) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de fórmula (2) o hidroccloruros de los mismos con compuestos de la fórmula (4), en la presencia de agentes acilantes en adición de una base. Entre los ejemplos de agentes acilantes que se pueden emplear en la anterior reacción se incluyen diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetil-amino)fosfonium, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio ó hexafluoroborato de O-7-aza-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio, etc. Es preferible la diciclohexilcarbodiimida. El disolvente de reacción que se puede emplear en la anterior variante c) del procedimiento puede ser cualquier disolvente polar o no-polar que no afecte a la reacción. Es preferible emplear DMF, DMSO, DMA ó THF, y preferiblemente en particular DMF, DMSO y DMA. La temperatura de reacción preferible es la del intervalo de aproximadamente 0° a $100^\circ C$. En la anterior variante c) del procedimiento se puede emplear cualquier aditivo, por ejemplo, dimetilaminopiridina, hidroxibenzotriazol ó N-hidroxisuccinimida, etc. Tal aditivo aumenta el rendimiento de reacción por supresión de reacciones secundarias.

En la primera etapa de reacción se puede emplear un agente acilante, una base o un aditivo, en cantidad variable, preferiblemente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, basado en 1 equivalente de compuestos de la fórmula (2) o hidroccloruros de los mismos. La reacción se lleva a cabo mientras se agita durante 1 a 24 horas. Entonces, los

compuestos de fórmula (5) obtenidos se filtran y el filtrado se concentra a presión reducida, se extrae con acetato de etilo, se lava, se seca, se filtra y se concentra a presión reducida y se emplea después en la siguiente etapa de reacción.

Segunda etapa

Preparación de compuestos de fórmula (1)

Los compuestos de la fórmula (1) se preparan por reducción de los compuestos de la fórmula (5) obtenidos en la anterior primera etapa de reacción con un agente reductor en un disolvente de reacción. El disolvente de reacción que se puede emplear en la etapa anterior puede ser cualquier disolvente polar o no-polar que no afecte a la reacción. Son preferibles DMF, DMSO, DMA ó THF, y preferiblemente en particular el THF. Entre los ejemplos de agente reductor se incluyen hidruro de litio y aluminio, borano, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio - yodo o borohidruro de sodio-sulfato, etc. El agente reductor se puede emplear en una cantidad de aproximadamente 2 a 6 equivalentes. Preferiblemente, la temperatura de la reacción de reducción varía de aproximadamente 40 a 80°C y la reacción de reducción tiene lugar durante 12 a 24 horas. Se pueden obtener hidroccloruros de los compuestos de la fórmula (1) por adición de ácido clorhídrico anhidro a los compuestos de la fórmula (1).

El procedimiento de preparación de la presente invención es ventajoso sobre los procedimientos conocidos hasta ahora porque proporciona un rendimiento más alto y no se necesita una etapa de aislamiento tal como con cromatografía debido a la facilidad de purificación.

El mejor modo de llevar a cabo la invención

Esta invención se comprenderá mejor con los ejemplos dados a continuación. Cualquier especialista en esta técnica, sin embargo, se dará cuenta de que los materiales específicos y los resultados aquí descritos son meramente ilustrativos de la invención, y no han de entenderse como limitativos de la misma tal como queda descrita más completamente en las reivindicaciones que se dan después.

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos de la fórmula (5) según la variante a) del procedimiento

Se añadieron 1,30 g (11 mmoles) de cloruro de tionilo a 1,96 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de ácido (2-etoxi-fenoxi)acético. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos y se destiló a presión reducida para obtener cloruro de (2-etoxi-fenoxi)acetilo. Se añadieron 20 ml de THF y 2,78 ml (20 mmoles 2,0 equivalentes) de trietilamina a 2,44 g (10 mmoles, 1,0 equivalente) de (R)-(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibenceno sulfonamida y la solución de reacción se enfrió a 0°C. A lo anterior se añadió, gota a gota, el cloruro de (2-etoxi-fenoxi)acetilo obtenido y la mezcla total se agitó durante 1 hora. Se filtraron los sólidos formados, y el filtrado se destiló a presión reducida y se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. A continuación, el extracto se lavó con HCl 1 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio y luego se filtró. El filtrado se destiló a presión reducida para obtener 3,80 g (rendimiento 90%) de 2-(2-etoxi-fenoxi)-N-[2-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida.

RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) 1,13 (d, 3H), 1,44 (t, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 4,48 (dd, 2H), 5,06 (m, 3H), 6,87-7,02 (m, 9H), 7,34 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H).

Ejemplo 2

Síntesis de compuestos de la fórmula (5) según la variante b) del procedimiento

Se añadieron 20 ml de THF y 1,10 ml (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de N-metilmorfolina a 1,96 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de ácido (2-etoxi-fenoxi)acético. La solución de reacción se enfrió hasta 20°C y se le añadió 1,29 ml (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de cloroformiato de isobutilo y se agitó la mezcla total durante 30 minutos. A lo anterior se añadió lentamente 2,44 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de (R)-(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibenceno sulfonamida en una mezcla de 20 ml de THF y 1,10 ml (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de N-metilmorfolina y se agitó la mezcla total durante 4 horas. Los sólidos formados se filtraron y el filtrado se destiló a presión reducida y se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. A continuación, se lavó el extracto con HCl 1N, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se destiló a presión reducida para obtener 3,84 g (rendimiento 91%) de 2-(2-etoxi-fenoxi)-N-[2-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida.

La RMN es como en el anterior Ejemplo 1.

Ejemplo 3

Síntesis de compuestos de la fórmula (5) según la variante c) del procedimiento

Se añadieron 50 ml de dimetilformamida a 2,44 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de (R)-(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibenceno sulfonamida y a lo anterior se añadieron 1,96 g (10 mmoles, 1,0 equivalente) de ácido (2-etoxi-fenoxi)acético y 1,35 g (10 mmoles, 1,0 equivalente) de hidroxibenzotriazol y 1,39 ml (10 mmoles, 1,0 equivalentes)

ES 2 278 897 T3

de trietilamina, de forma secuencial, y se enfrió la solución de reacción hasta 0°C. A lo anterior se añadió 2,06 g (10 mmoles, 1,0 equivalente) de dicitlohexilcarbodiimida y la solución de reacción se calentó a temperatura ambiente y después se agitó durante 24 horas. Se filtraron los sólidos formados y el filtrado se concentró a presión reducida y se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. Subsiguientemente, el extracto se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico al 10% y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4.01 g (rendimiento 95%) de 2-(2-etoxi-fenoxi)-N-[2-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida.

La RMN es como se muestra en el anterior Ejemplo 1.

Ejemplo 4

Síntesis de compuestos de la fórmula (5) según la variante c) del procedimiento

Se añadieron, secuencialmente, 50 ml de dimetilformamida. 5,23 ml (30 mmoles, 3,0 equivalentes) de N,N-diisopropiletilamina, 4,42 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino) fosfonio a 2,44 g (10 mmoles, 1,0 equivalente) de (R)-(-)-5-[(2-amino-2-metil)etil]-2-metoxibenceno sulfonamida y 1,96 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de ácido (2-etoxi-fenoxi)acético y la mezcla se agitó durante 12 horas. Al completarse la reacción, los sólidos formados se filtraron, y el filtrado se destiló a presión reducida y se extrajo con 40 ml de acetato de etilo. A continuación, se lavó el extracto con HCl 1N, una solución acuosa saturada de solución de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida para obtener 4,05 g (rendimiento: 96%) de 2-(2-etoxi-fenoxi)-N-[2-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida.

La RMN es como se muestra en el anterior ejemplo 1.

Ejemplo 5

Síntesis de compuestos de la fórmula (1)

Se añadieron 50 ml de tetrahidrofurano a 4,22 g (10 mmoles, 1,0 equivalentes) de 2-(2-etoxi-fenoxi)-N-[2-(4-metoxi-3-sulfamoil-fenil)-1-metil-etil]-acetamida. A lo anterior se añadieron 379 mg (10 mmoles, 4,0 equivalentes) de hidruro de litio y aluminio y la mezcla total se agitó a 60°C durante 24 horas. Al completarse la reacción, se añadieron secuencialmente 0,4 ml de agua, 0,4 ml de solución acuosa de NaOH al 10% y 1,2 ml de agua a la solución de reacción y después se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 3,5 g de hidrocloreuro de 5-{2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil]-2-metoxibenceno sulfonamida. A la anterior se añadieron 10 ml de HCl 2 M en etanol para obtener 3,56 g (80% de rendimiento) de hidrocloreuro de 5-{2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil]-2-metoxibenceno sulfonamida.

$[\alpha]_D^{20}$ 4.0 (c=0,35, metanol)

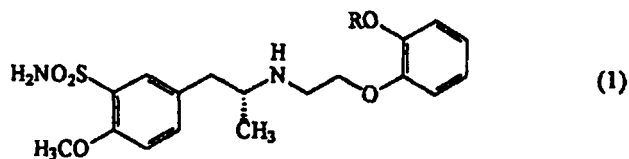
RMN-¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) 1,13 (d, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,67 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,00 (q, 2H), 4,28 (t, 2H), 6,87-7,00 (m, 4H), 7,17 (s, 2H), 7,06-7,62(m, 3H), 9,22 (s, 2H).

Aplicabilidad industrial

Según el procedimiento de preparación de la presente invención, los derivados de fenetilamina sustituidos con sulfamoilo se pueden preparar de manera económica y eficaz, a gran escala, porque se puede obtener un alto rendimiento y se puede llevar a cabo la purificación sin aislamiento tal como cromatografía.

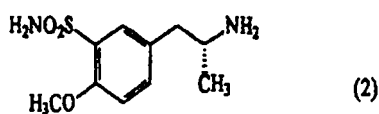
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de los compuestos de la fórmula

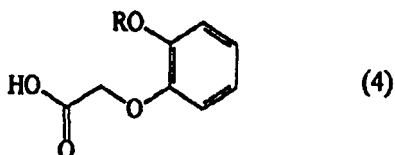


donde R representa alquilo de C₁₋₄, o hidrocloruros del mismo, que comprende

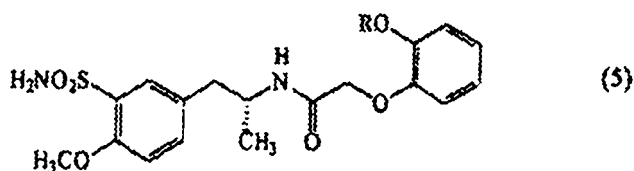
(i) la reacción de compuestos de la fórmula



o hidrocloruros del mismo con compuestos de la fórmula



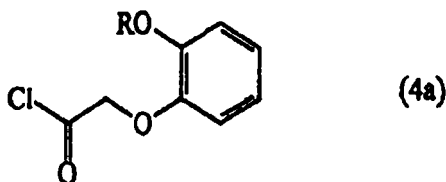
donde R es tal como se ha definido antes, o cloruros de ácido o anhídridos mixtos del mismo, en presencia de una base, en un disolvente de reacción para obtener compuestos de la fórmula:



donde R es tal como se ha definido antes, y

(ii) reducción de los compuestos obtenidos de la fórmula (5) con un agente reductor.

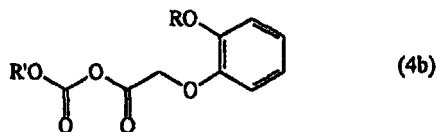
2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde los cloruros de ácido de los compuestos de la fórmula (4) se representan por la fórmula



donde R representa alquilo de C₁₋₄.

3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde los compuestos de la fórmula (4 a) se preparan por reacción de los compuestos de la fórmula (4) con un cloruro de ácido seleccionado del grupo que consiste en SOCl₂, PCl₃, PCl₅, POCl₃ y cloruro de oxalilo.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, donde los anhídridos mixtos de los compuestos de la fórmula (4) se representan por la fórmula



donde R representa alquilo de C₁₋₄ y R' representa alquilo, alilo o arilo.

5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde los compuestos de la fórmula (4b) se preparan por reacción de los compuestos de la fórmula (4) con los compuestos de la fórmula



donde R' es alquilo, alilo o arilo.

6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde R' es metilo, isobutilo o fenilo.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, donde los compuestos de la fórmula (2) o hidroclouros de los mismos se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (4), en presencia de un agente acilante en adición a la base para obtener los compuestos de la fórmula (5) y los compuestos de fórmula (5) obtenidos se reducen con el agente reductor para obtener los compuestos de la fórmula (1) o hidroclouros de ellos.

8. El procedimiento según la reivindicación 7, donde el agente acilante es dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetil-amino)fosfonium, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio ó hexafluoroborato de O-7-aza-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio.

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la base es trialquilamina o base inorgánica.

10. El procedimiento según la reivindicación 9, donde la trialquilamina es trimetilamina, trietilamina o éter diisopropiletilamina.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el disolvente de reacción es dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida (DMA) o tetrahidrofurano (THF).

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el agente reductor es hidruro de litio y aluminio, borano, hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de sodio - yodo o borohidruro de sodio - sulfato.