



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 168**

51 Int. Cl.:
C07C 303/38 (2006.01)
C07C 311/37 (2006.01)
C07C 309/46 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05701921 .8**
96 Fecha de presentación : **18.01.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1828110**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.09.2007**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de tamsulosina y productos intermedios de la misma.**

30 Prioridad: **06.12.2004 PT 10321604**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2009

73 Titular/es: **Hovione Inter Ltd.**
Bahnhofstrasse 21
6000 Lucerne 7, CH

72 Inventor/es: **Mendes, Zita;**
Baptista, Joana;
Martin, Dionisio y
Heggie, William

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

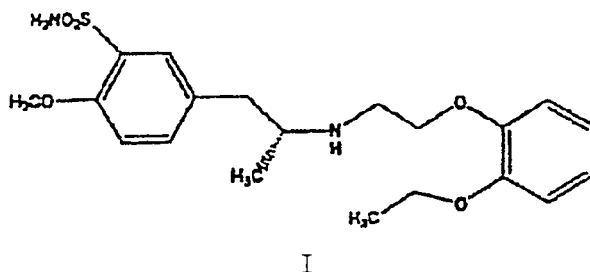
ES 2 322 168 T3

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

Procedimiento para la preparación de tamsulosina y productos intermedios de la misma.

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar tamsulosina (compuesto I) y sus sales de adición aceptables farmacéuticamente, tales como el hidrocloreuro; y a nuevos compuestos intermedios.



Fundamento de la invención

25 El hidrocloreuro de tamsulosina es un antagonista adrenérgico α_1 selectivo que se ha demostrado que mejora los síntomas y la velocidad del flujo urinario en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (BPH, por sus siglas en inglés).

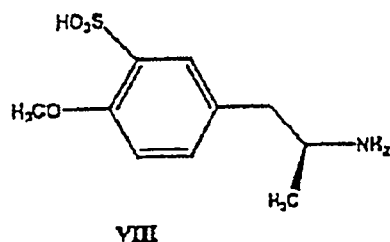
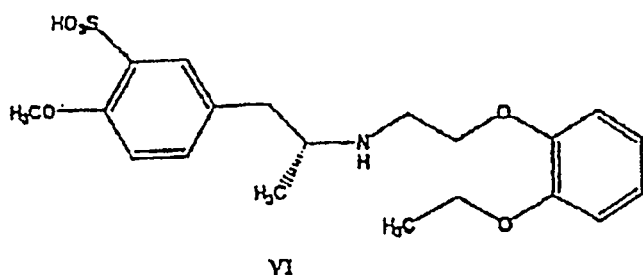
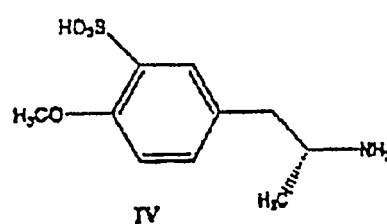
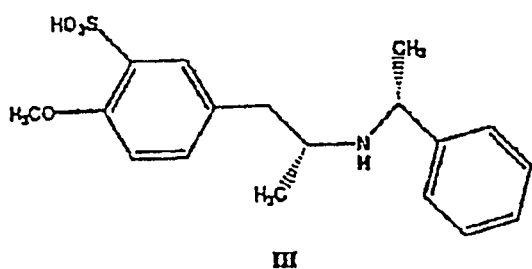
30 El documento WO 2003/035608 describe un procedimiento para la preparación de tamsulosina y el documento WO 2004/087623 describe un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de tamsulosina.

El producto comercializado es una sal hidrocloreuro del enantiómero (R) de la tamsulosina.

Campo de la invención

35 Esta invención se refiere a un procedimiento cómodo y mejorado para la preparación de 5-[(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil]-2-metoxi-bencenosulfonamida, conocida como tamsulosina, de fórmula I, y sales de adición de ácido de las mismas, aceptables farmacéuticamente.

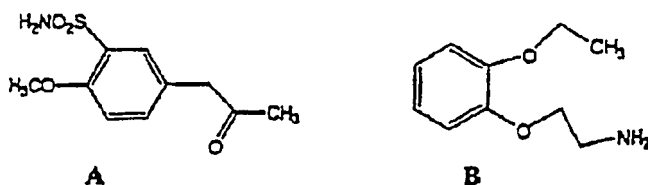
40 La presente invención se refiere también a procedimientos mejorados y cómodos para la preparación de cuatro nuevos compuestos de fórmulas III, IV, VI y VIII.



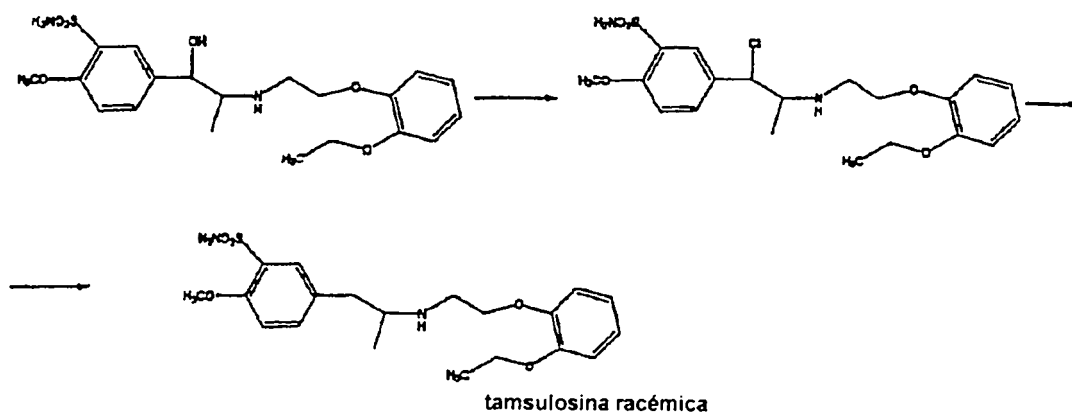
Técnica anterior

Los documentos EP 034432 y US 4.373.106 describen la preparación de tamsulosina racémica por dos procedimientos:

1) El "Procedimiento A" comprende la condensación de la cetona de fórmula A con la amina de fórmula B, seguida por la reducción del producto intermedio de la base de Schiff formada.



2) El "Procedimiento B" describe un procedimiento que pasa por intermedios de un análogo hidroxilo y un análogo cloro, seguido por la reducción del producto intermedio análogo de cloro, de acuerdo con la secuencia siguiente:

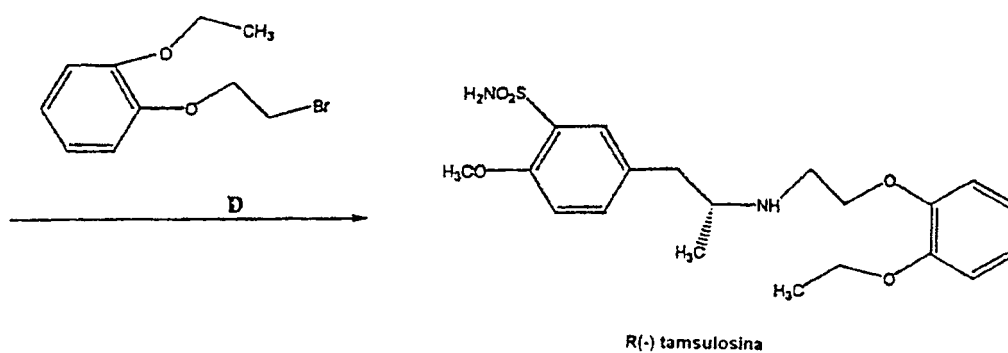
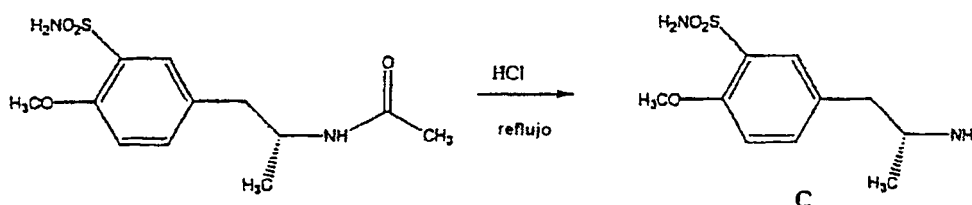
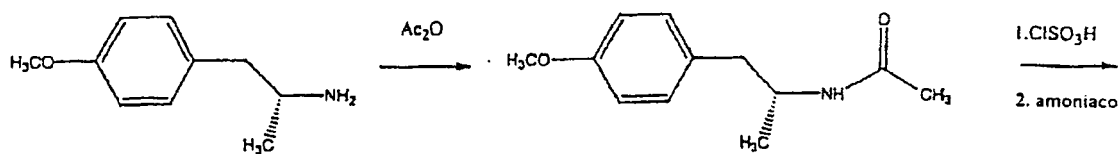


Los anteriores procedimientos tienen el inconveniente de que necesitan la posterior separación del producto racémico para obtener la R(-)-tamsulosina deseada, que es más activa. Procedimientos para esta difícil resolución de la mezcla racémica se describen, por ejemplo, en la publicación de patente japonesa N° 10665, y en los documentos WO 03/037850 y WO 2004/006829.

Los documentos US 4.731.478, US 4.761.500 y US 5.447.958, además de los dos procedimientos anteriormente mencionados para la preparación de tamsulosina racémica, describen un procedimiento para la preparación de los dos enantiómeros de tamsulosina ópticamente puros.

El procedimiento comprende la preparación de cualquiera de los dos enantiómeros 5-(2-amino-propil)-2-metoxibencenosulfonamida ópticamente puros, seguida por la reacción con el compuesto bromuro de 2-(o-etoxi-fenoxi)etilo de fórmula D para formar la correspondiente tamsulosina (R) y (S). El procedimiento para la preparación del isómero R(-) tamsulosina se ilustra en el esquema siguiente:

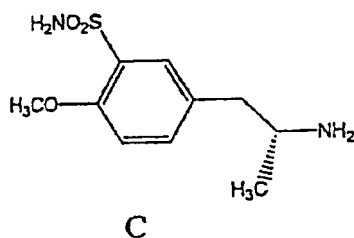
ES 2 322 168 T3



35 Este procedimiento tiene el inconveniente de que el compuesto de partida (2R)-2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etilamina es una conocida sustancia alucinógena, cuya manipulación no es deseable.

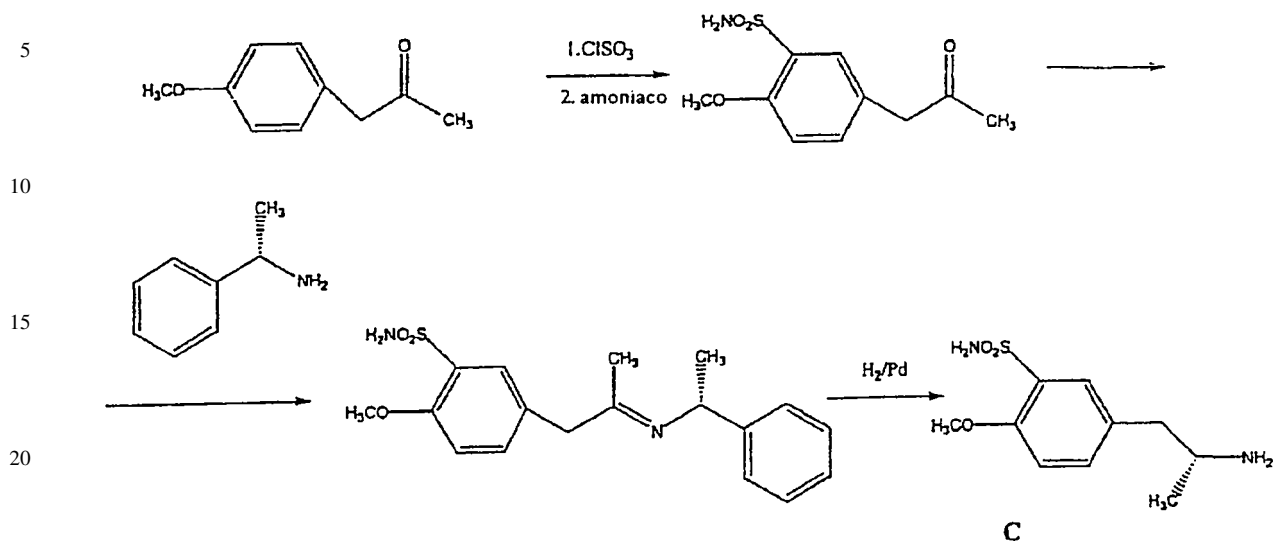
40 El documento EP257787 y su divisional EP380144 describen:

45 1) Un procedimiento alternativo para la preparación, entre otros compuestos, de la amina ópticamente pura de fórmula C



ES 2 322 168 T3

de acuerdo con el esquema siguiente:

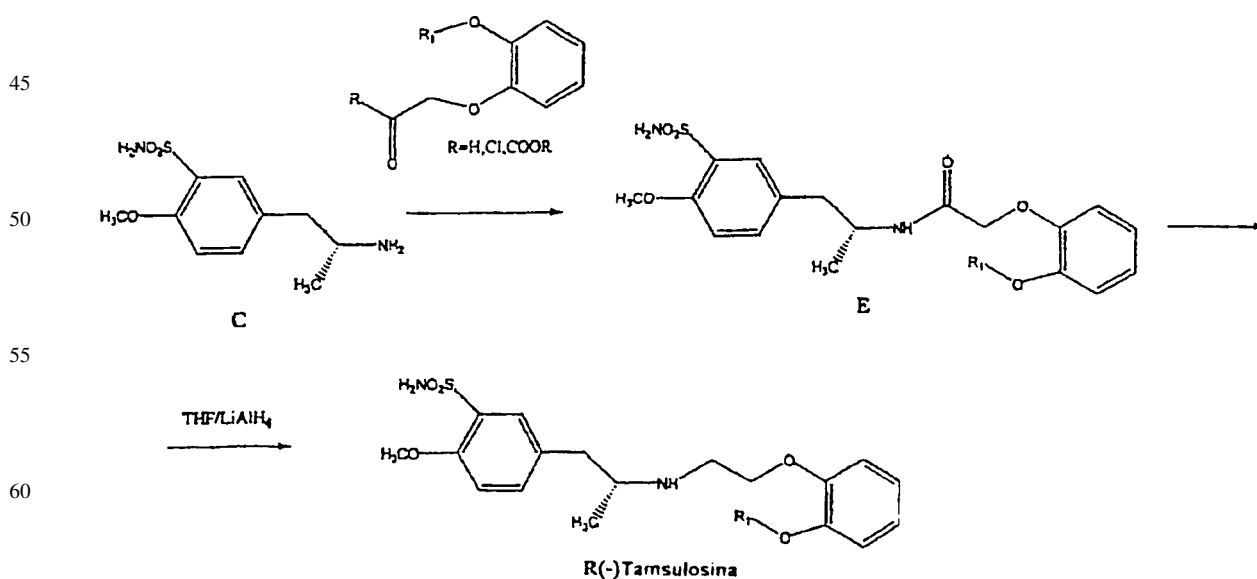


2) El procedimiento para la preparación de R(-) tamsulosina acoplando la amina pura C con el bromuro D.



Este procedimiento requiere una purificación cromatográfica en una columna de gel de sílice.

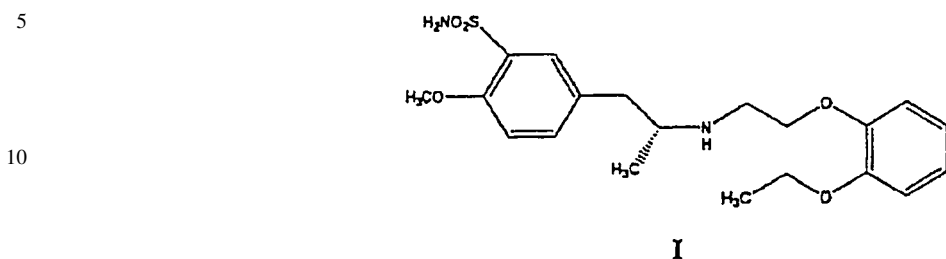
El documento WO 02/068382 describe la preparación de R(-) tamsulosina mediante la reducción del producto intermedio relacionado E de la amina ópticamente pura C, de acuerdo con el esquema que sigue.



Los autores de la presente invención han descubierto ahora un procedimiento mejorado para la preparación de tamsulosina, el cual procedimiento resuelve o minimiza sustancialmente los problemas asociados con los procedimientos de la técnica anterior.

ES 2 322 168 T3

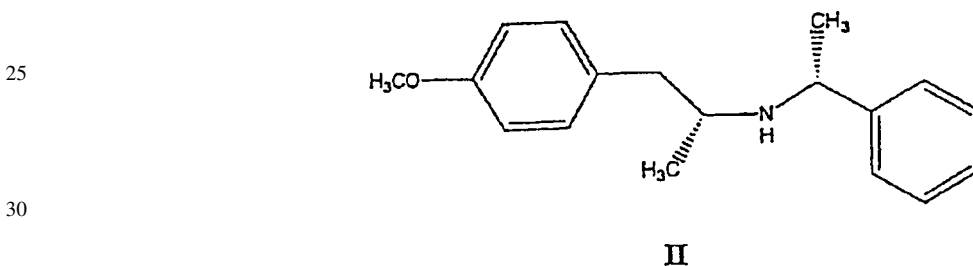
De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento para preparar 5-((2R)-2-[2-(2-etoxi-feno-xi)-etilamino]-propil)-2-metoxi-bencenosulfonamida de fórmula I



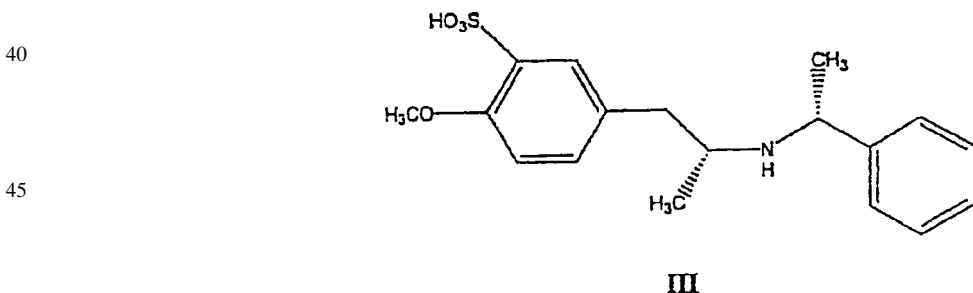
15 y sales de adición de la misma aceptables farmacéuticamente, el cual procedimiento comprende las etapas:

Etapa a)

20 Hacer reaccionar el compuesto R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina de fórmula II o una sal de la misma

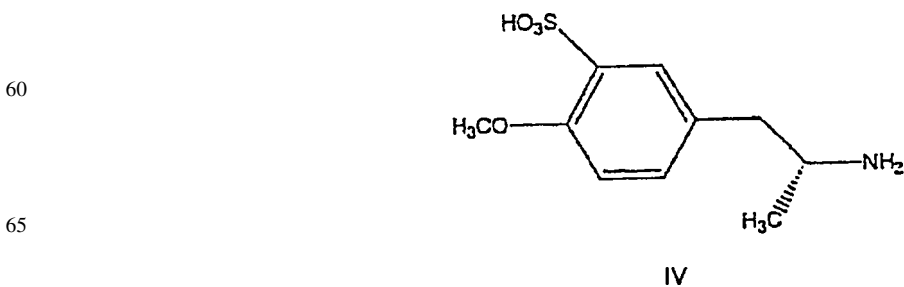


35 con ácido clorosulfónico con o sin un disolvente orgánico, para obtener el compuesto de ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III



50 Etapa b)

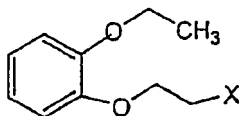
55 Hidrogenólisis del compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III o una sal del mismo, llevada a cabo en un alcohol en presencia de un catalizador de paladio usando hidrógeno o una fuente de hidrógeno, para obtener el compuesto ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV.



Etapa c)

Hacer reaccionar la amina primaria ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV, o una sal de la misma, con un compuesto de fórmula V

5



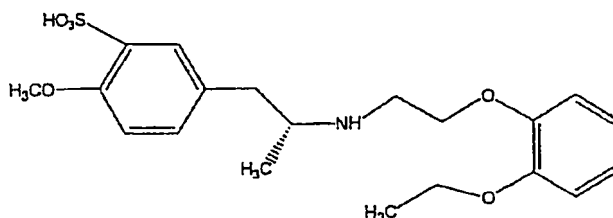
10

V

15

en la que X representa un átomo de halógeno elegido entre el grupo consistente en Cl, Br y I, para obtener el compuesto de ácido 5-[(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxy)-etilamino]-propil]-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI

20



25

30

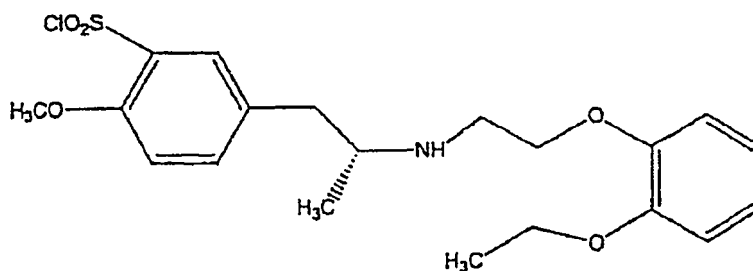
VI

Etapa d)

35

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un agente de halogenación, para obtener el correspondiente cloruro de sulfonilo de fórmula VII

40



45

50

VII

Etapa e)

55

Hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con amoníaco para obtener el compuesto I.

60

La invención proporciona también los compuestos intermedios ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III; ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV; ácido 5-[(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxy)etilamino]-propil]-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI; y ácido S-(+)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VIII.

65

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de los anteriores compuestos intermedios para preparar tamsulosina o una sal de adición de la misma aceptable farmacéuticamente.

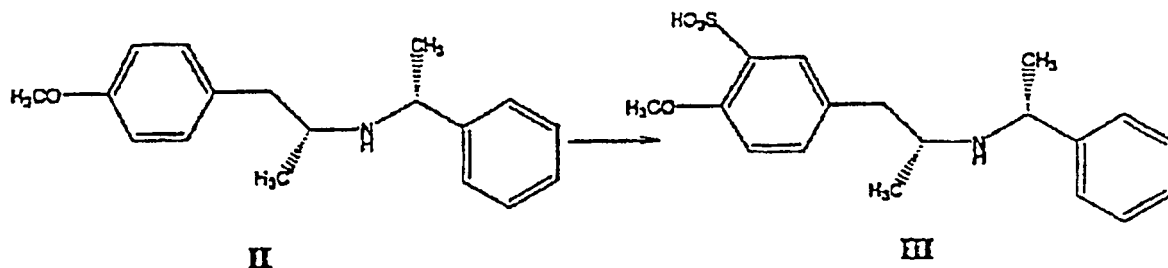
Una composición farmacéutica puede comprender tamsulosina o una sal de adición de la misma aceptable farmacéuticamente preparada de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, y un vehículo o excipiente aceptable farmacéuticamente.

ES 2 322 168 T3

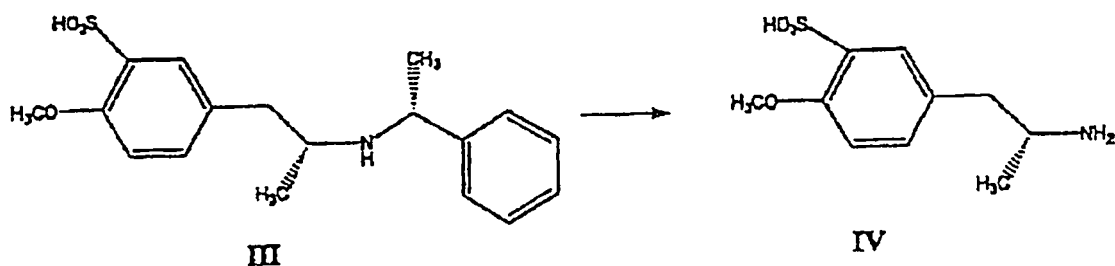
La invención proporciona también procedimientos para preparar los nuevos compuestos intermedios de la invención, de fórmulas III, IV, VI y VIII, como se definen más adelante.

Los compuestos de fórmula III, IV y VI son productos intermedios clave para la preparación del compuesto I.

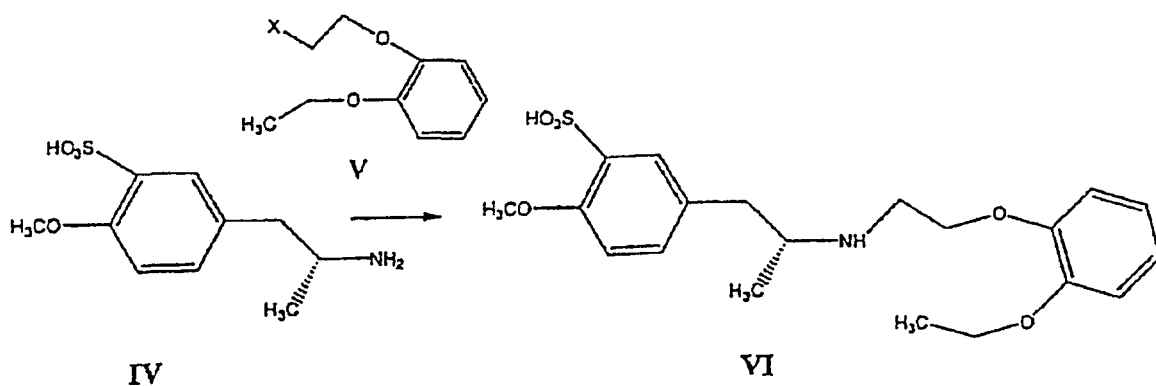
El compuesto III puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina de fórmula II o una sal del mismo, con un exceso de ácido clorosulfónico, con o sin un disolvente.



25 El compuesto IV puede prepararse por hidrogenólisis del compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III o una sal del mismo en presencia de un catalizador de paladio, usando hidrógeno o una fuente de hidrógeno.



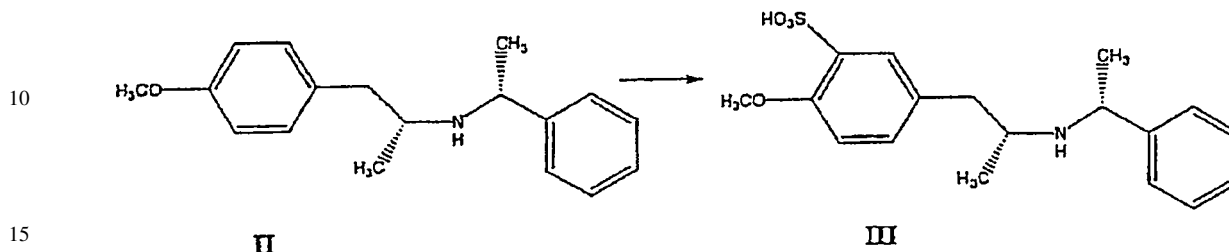
45 El compuesto VI puede prepararse condensando el compuesto ácido R(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV con un compuesto de haluro de fórmula V.



65 en la que X representa un átomo de halógeno elegido entre el grupo consistente en Cl, Br y I.

La etapa (a) comprende preferentemente hacer reaccionar el compuesto R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina de fórmula II o una sal del mismo, con un exceso de ácido clorosulfónico con o sin un disolvente orgánico a una temperatura de -30°C a 10°C, para obtener el nuevo compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etil-amino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III.

5



15

Para la etapa (a), los disolventes orgánicos adecuados incluyen diclorometano, monoclorobenceno y 1,2-dicloroetano.

20

Las condiciones de reacción preferidas para la etapa (a) incluyen (i) llevar a cabo la reacción con un exceso de 2,0 a 3,5 equivalentes de ácido clorosulfónico, (ii) usar diclorometano, y (iii) usar una temperatura de -10°C a 10°C. Preferentemente se usan los tres aspectos.

25

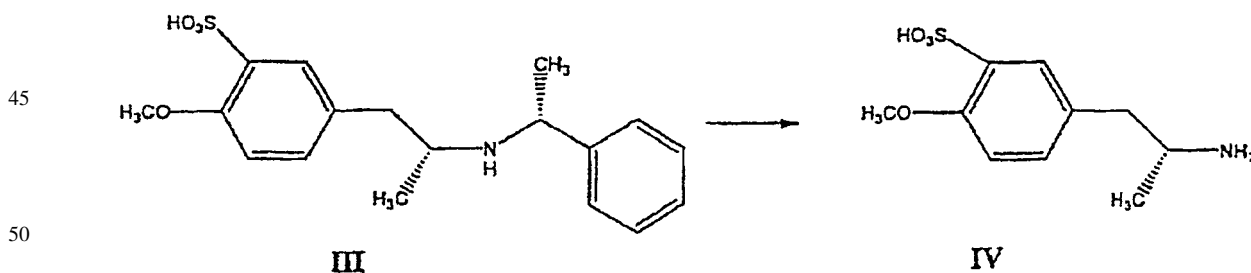
La preparación del compuesto de partida R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina de fórmula II se describe en el documento US 4.000.197.

Otra realización de la presente invención es proporcionar un procedimiento mejorado y simplificado para la preparación del compuesto de partida de fórmula II, el cual procedimiento comprende hacer reaccionar bajo condiciones suaves p-metoxifenil-acetona con R-(+)-1-feniletilamina en un disolvente orgánico tal como metanol o etanol, en presencia de hidrógeno y un catalizador de platino. El compuesto de fórmula II puede ser aislado como una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico, y se recrystaliza con el fin de conseguir la pureza quiral requerida, preferentemente en acetona o una mezcla de acetona y metil-terc-butil-éter (MTBE). Una sal particularmente conveniente del compuesto II es la sal hidrocioruro.

35

La etapa (b) comprende preferentemente la hidrogenólisis del compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etil-amino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III o una sal del mismo en un alcohol inferior de 1 a 3 átomos de carbono, a una temperatura de 30°C a 65°C, en presencia de un catalizador de paladio, usando hidrógeno o una fuente de hidrógeno, para dar ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV.

40



50

En la etapa (b), las fuentes de hidrógeno adecuadas incluyen: formiato amónico, ciclohexeno o tetrahidrobórato sódico, preferentemente formiato amónico.

55

Los disolventes adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol o una mezcla de dos o más de los mismos, preferentemente metanol o etanol.

60

El catalizador de paladio incluye Pd/C, preferentemente Pd/C al 5%.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de 30°C a 65°C, preferentemente de 50°C a 60°C.

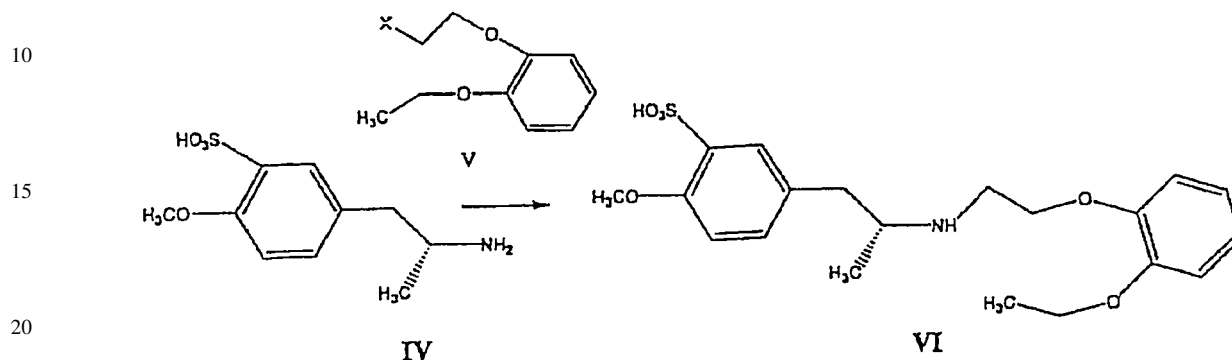
65

La cristalización del producto crudo, por ejemplo en etanol, da la pureza requerida del compuesto IV.

Las condiciones de hidrogenólisis de la presente invención proporcionan una reacción limpia y rápida para producir el nuevo compuesto IV.

ES 2 322 168 T3

La etapa (c) comprende preferentemente la condensación del compuesto ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV con un haluro de 2-(o-etoxifenoxi)-etil de fórmula V en la que X representa un átomo de halógeno elegido entre el grupo consistente en Cl, Br y I, en un disolvente orgánico, a una temperatura de 25°C a 110°C en presencia de una base, para obtener ácido 5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil}-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI.



25 Los disolventes adecuados para la etapa (c) de la presente invención incluyen etanol, dimetilformamida y agua o una mezcla de los mismos, preferentemente una mezcla de dimetilformamida y agua.

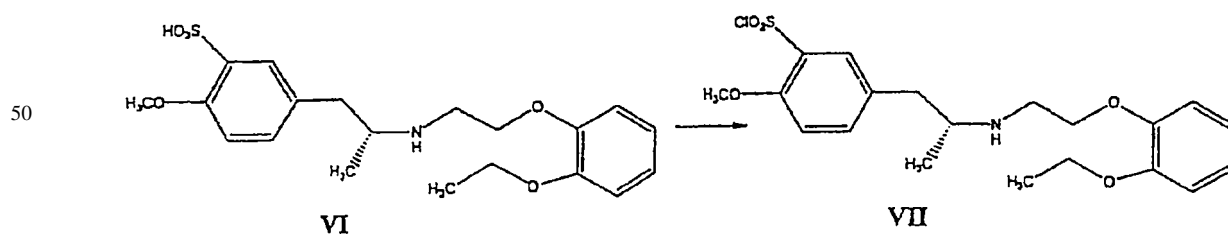
30 El compuesto IV se usa preferentemente en un ligero exceso molar de 1,0 a 1,2 moles por mol de compuesto de haluro V. Preferentemente, esto se lleva a cabo en presencia de un exceso de un carbonato o un hidrógenocarbonato de un metal alcalino.

35 La base preferida es carbonato potásico y la relación molar preferida es de 4,5 a 5,0 moles de carbonato potásico por mol de compuesto de haluro V.

La reacción se lleva a cabo adecuadamente a una temperatura de 25°C a 110°C, preferentemente de 75°C a 90°C.

40 Las condiciones de la etapa (c) de acuerdo con la presente invención tienen las siguientes ventajas: prácticamente no es necesario ningún exceso de la costosa amina de fórmula IV para completar la condensación; además, al contrario que en la técnica anterior, no es necesario usar cromatografía en columna para purificar el producto.

45 La etapa (d) comprende preferentemente hacer reaccionar el compuesto ácido 5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil}-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI con un agente de halogenación, en un disolvente orgánico, a una temperatura de -30°C a 0°C, para obtener el cloruro de sulfonilo correspondiente, un nuevo compuesto de fórmula VII.



El agente de halogenación preferido es cloruro de tionilo.

60 El agente de halogenación puede usarse como disolvente, pero las condiciones preferidas de la presente invención son usar el cloruro de tionilo en un ligero exceso en un disolvente orgánico. Esto proporciona una reacción más limpia, además de ser más seguro y más beneficioso para el medio ambiente.

65 Los disolventes orgánicos preferidos para la reacción incluyen dimetilformamida y diclorometano, lo más preferentemente una mezcla de dimetilformamida y diclorometano.

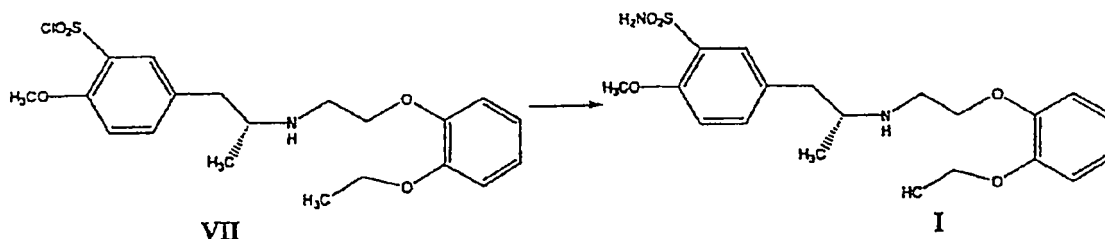
La reacción puede llevarse a cabo adecuadamente a una temperatura entre -30°C y 0°C, pero lo más preferentemente la reacción de halogenación de la invención se lleva a cabo entre -5°C y 0°C.

ES 2 322 168 T3

La etapa (e) comprende preferentemente hacer reaccionar el compuesto de cloruro de sulfonilo de fórmula VII con amoníaco en un disolvente orgánico, a una temperatura de 0° a 30°C, para obtener tamsulosina, compuesto de fórmula I.

5

10



15

El disolvente orgánico preferido para la etapa (e) de la presente invención es tetrahidrofurano.

20

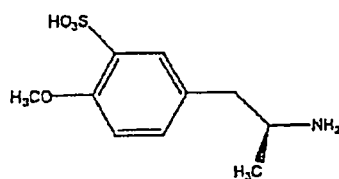
La reacción se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de 0°C a 30°C, más preferentemente a una temperatura entre 15°C y 25°C.

La tamsulosina base obtenida puede ser convertida, por ejemplo, en su sal hidroc্লoruro, añadiendo una solución etanólica de ácido clorhídrico a la solución en etanol de tamsulosina base.

25

Otra realización de la invención es la preparación del nuevo compuesto ácido S-(+)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VIII o una sal de adición del mismo

30



35

VIII

40

El compuesto VIII puede prepararse, por ejemplo, siguiendo el mismo procedimiento descrito anteriormente para preparar el compuesto ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV, pero partiendo de p-metoxifenilacetona y S-(-)-feniletilamina en vez de R-(+)-fenil etilamina.

45

Las sales de adición de ácido de los compuestos II, III, IV, VI, VII y VIII pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la base se hace reaccionar con un exceso de ácido en un disolvente miscible con el agua tal como etanol, metanol o acetona.

50

Los ejemplos que siguen sirven para ilustrar la presente invención y determinadas realizaciones preferidas de la misma.

Ejemplo 1

55

R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil-amina) (fórmula II)

A una solución en metanol de p-metoxifenilacetona (34 g, 0,207 mol) se añadió R-(+)-feniletilamina (26,1 ml, 0,205 mol). La solución se agitó hasta hacerse homogénea y después se añadieron 0,75 g de un catalizador de óxido de platino.

60

La mezcla se hidrogenó a una presión de 2 bares y a una temperatura de 50°C durante 12 horas.

Al finalizar este periodo, el catalizador se filtró y el filtrado se evaporó hasta que se obtuvo un aceite. A este aceite se añadieron 119 ml de solución etanólica de cloruro de hidrógeno, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente.

65

El etanol fue evaporado y al aceite obtenido se añadieron 300 ml de una mezcla de acetona:MTBE (9:4) v/v.

ES 2 322 168 T3

El sólido se filtró, se lavó con acetona y se secó, dando 30 g de hidrocloreto de R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina después de la cristalización y con una pureza de 96,2% en área, determinada mediante HPLC.

5 Ejemplo 2

Ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico (fórmula III)

10 A una suspensión de hidrocloreto de R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina (21 g, 0,0688 moles) en diclorometano, enfriada a 5°C, se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (14,7 ml, 0,22 moles).

La solución resultante se agitó a -5°C/5°C durante 2 horas. Al cabo de este periodo, se añadieron 56 ml de etanol para destruir el exceso de ácido clorosulfónico, manteniendo la temperatura en -5°C/5°C.

15 El diclorometano se eliminó mediante evaporación bajo vacío.

La mezcla de reacción se vertió en 500 ml de agua. El producto precipitó, se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 23 g del compuesto del título con una pureza del 95% en área, determinada mediante HPLC.

20 Ejemplo 3

Ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico (fórmula IV)

25 A una suspensión de ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico (20 g, 0,0572 moles) en metanol se añadieron cuidadosamente 20 g de Pd/C al 5% húmedo (0,5 g de Pd) y formiato amónico (18 g, 0,285 mol).

La mezcla resultante se agitó a 50°C/60°C.

30 Cuando la reacción es completa, se añadió agua (110 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente.

35 El catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó hasta que se obtuvo un aceite. El producto se cristalizó en etanol, se filtró y se secó, dando 13,2 g del compuesto del título con una pureza del 97% en área, según la HPLC.

Ejemplo 4

40 *Ácido 5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamina]-propil}-2-metoxi-bencenosulfónico* (fórmula VI)

45 A una suspensión de ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico (10 g, 0,0409 moles) en dimetil-formamida y agua, a 95°C/100°C, se añadieron bromuro de 2-(O-etoxi-fenoxi)etilo (10 g, 0,0408 moles) y carbonato potásico (25 g, 0,1809 moles). La mezcla resultante se agitó a 95°C/100°C hasta que la reacción fue completa. Cuando la reacción fue completa se filtró la suspensión y se añadieron al filtrado 38 ml de solución etanólica de cloruro de hidrógeno. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de este tiempo de agitación se añadieron 90 ml de MTBE.

50 El sólido se filtró, se lavó con MTBE, y se secó, dando 13,7 g de hidrocloreto de ácido 5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil}-2-metoxi-bencenosulfónico con una pureza del 97,9% en área, según la HPLC.

Ejemplo 5

55 *5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil}-2-metoxibencenosulfonamida* (fórmula I)

A una suspensión de ácido 5-{(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)etilamino]-propil}-2-metoxi-bencenosulfónico (3 g, 0,0073 moles) en diclorometano y dimetilformamida en una atmósfera inerte y enfriada a 0°C/-5°C, se añadieron 1,35 ml de cloruro de tionilo.

60 La suspensión resultante se agitó a -5°C/0°C hasta que la reacción fue completa. Cuando la reacción se completó la suspensión se añadió a una mezcla de agua/hielo y diclorometano.

La fase orgánica se separó y se evaporó bajo vacío, hasta que se obtuvo un aceite.

65 Al aceite obtenido se añadieron THF y amonio, teniendo lugar una reacción de aminación.

Cuando la reacción es completa se añadieron agua y diclorometano y se separó la fase orgánica.

ES 2 322 168 T3

Se evaporó el diclorometano bajo vacío hasta obtener un aceite y, con la adición de una solución etanólica de cloruro de hidrógeno, precipitó hidrocloreto de tamsulosina. La suspensión se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y el sólido se filtró y se secó.

5 Después de recristalización en etanol, se obtuvo hidrocloreto de 5-[(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil]-2-metoxibencenosulfonamida con una pureza del 98,8% en área mediante HPLC. La pureza quiral del producto final cumple la especificación.

10 La pureza óptica de la tamsulosina y sus sales se determina mediante HPLC en una columna quiral.

15

20

25

30

35

40

45

50

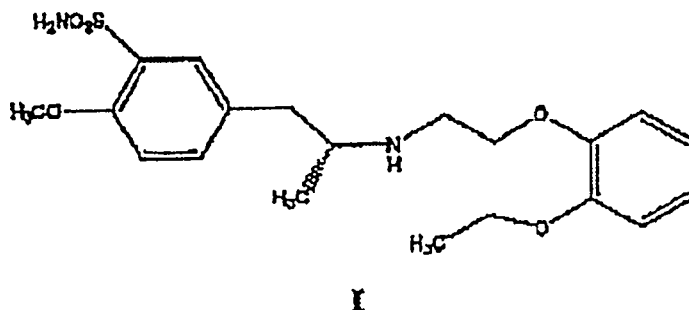
55

60

65

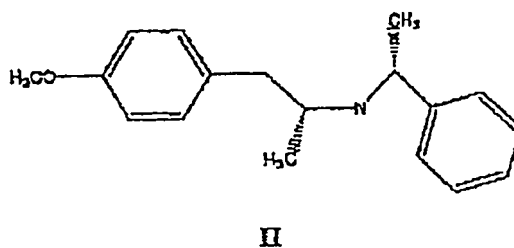
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar 5-((2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil]-2-metoxi-bencenosulfonamida de fórmula I

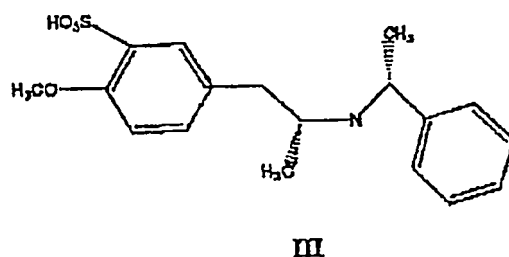


y sales de adición de la misma aceptables farmacéuticamente, el cual procedimiento comprende las etapas de:

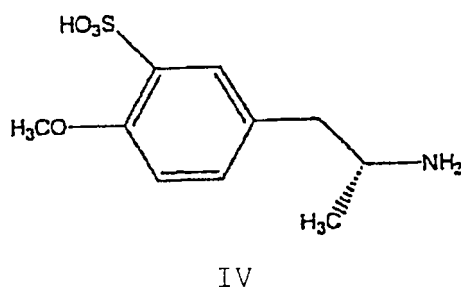
a) Hacer reaccionar el compuesto R,R-[2-(4-metoxi-fenil)-1-metil-etil]-(1-fenil-etil)-amina de fórmula II o una sal del mismo



con ácido clorosulfónico con o sin un disolvente orgánico, para obtener el compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III



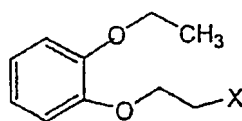
b) Hidrogenólisis del compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III o una sal del mismo, llevada a cabo en un alcohol en presencia de un catalizador de paladio usando hidrógeno o una fuente de hidrógeno, para obtener el compuesto ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV



ES 2 322 168 T3

c) Hacer reaccionar la amina primaria ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV, o una sal de la misma, con un compuesto de fórmula V

5

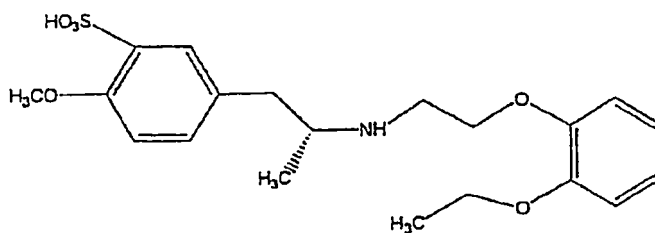


10

V

en la que X representa un átomo de halógeno elegido entre el grupo consistente en Cl, Br y I, para obtener el compuesto de ácido 5-[(2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil]-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI

15



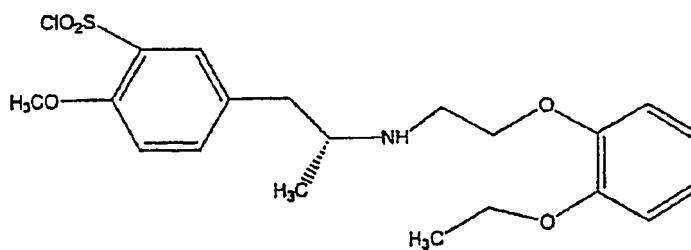
20

25

VI

d) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un agente de halogenación, para obtener el correspondiente cloruro de sulfonilo de fórmula VII

30



35

40

VII

45

e) Hacer reaccionar el compuesto de fórmula VII con amoníaco para obtener el compuesto I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en un disolvente orgánico tal como diclorometano, monoclorobenceno o 1,2-dicloroetano.

50

3. Un procedimiento según la reivindicación 1ª y 2ª, en el que la temperatura de la etapa (a) es de -30°C a 10°C.

4. Un procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, en el que la temperatura de la etapa (a) es de -10°C a 10°C.

55

5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 4ª, en el que el alcohol de la etapa (b) es un alcohol inferior de 1 a 3 átomos de carbono, tal como etanol o metanol.

6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 5ª, en el que la temperatura de la etapa (b) es de 30°C a 60°C.

60

7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 6ª, en el que la temperatura de la etapa (b) es de 50°C a 60°C.

65

8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 7ª, en el que el catalizador de la etapa (b) es Pd/C.

ES 2 322 168 T3

9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 8ª, en el que la fuente de hidrógeno en la etapa (b) es formiato amónico, ciclohexeno o tetrahidrobórato sódico

5 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 9ª, en el que la reacción en la etapa (c) se lleva a cabo en un disolvente a una temperatura de aproximadamente 25°C a 110°C.

11. Un procedimiento según la reivindicación 10ª, en el que el disolvente es etanol, DMF o agua.

10 12. Un procedimiento según la reivindicación 10ª o 11ª, en el que la temperatura de la etapa (c) es de 75°C a 90°C.

13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 12ª, en el que la reacción en la etapa (d) se lleva a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura de -30°C a 0°C.

15 14. Un procedimiento según la reivindicación 13ª, en el que el disolvente orgánico es DMF o una mezcla de DMF y diclorometano.

15. Un procedimiento según la reivindicación 13ª o 14ª, en el que la temperatura de la etapa (d) es de -5°C a 0°C.

20 16. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1ª a 15ª, en el que la reacción de la etapa (e) se lleva a cabo en un disolvente orgánico a una temperatura de 0°C a 30°C.

17. Un procedimiento según la reivindicación 16ª, en el que el disolvente orgánico es THF.

25 18. Un procedimiento según la reivindicación 16ª o 17ª, en el que la temperatura es de 15°C a 25°C.

30 19. Un procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el disolvente orgánico de la etapa (a) es diclorometano, monoclorobenceno o 1,2-dicloroetano; el alcohol de la etapa (b) es etanol o metanol y el catalizador es Pd/C; la etapa (c) se lleva a cabo en un disolvente que es etanol, DMF o agua; la etapa (d) se lleva a cabo en un disolvente orgánico que es DMF o una mezcla de DMF y diclorometano; y la etapa (e) se lleva a cabo en un disolvente orgánico que es THF.

35 20. Un procedimiento según la reivindicación 19ª en el que la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura entre -10°C y 10°C; la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 50°C a 60°C; la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de 75°C a 90°C; la etapa (d) se lleva a cabo a una temperatura de -10°C a 0°C; y la etapa (e) se lleva a cabo a una temperatura de 15°C a 25°C.

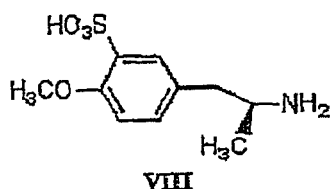
21. Un procedimiento según la reivindicación 20ª, en el que el disolvente orgánico de la etapa (a) es diclorometano.

40 22. El compuesto ácido R,R-2-metoxi-5-[2-(1-fenil-etilamino)-propil]-bencenosulfónico de fórmula III o una sal de adición del mismo.

23. El compuesto ácido R-(-)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula IV o una sal de adición del mismo.

45 24. El compuesto ácido 5-((2R)-2-[2-(2-etoxi-fenoxi)-etilamino]-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VI o una sal de adición del mismo.

50 25. El compuesto ácido S-(+)-5-(2-amino-propil)-2-metoxi-bencenosulfónico de fórmula VIII o una sal de adición del mismo.



60 26. El uso de uno cualquiera de los compuestos según las reivindicaciones 22ª a 25ª para preparar tamsulosina o un sal de adición de la misma, aceptable farmacéuticamente.

65