

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA  
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Registro de patentes  
del Ministerio de Industria y Energía  
de España

ES

11

21

NUMERO

459.100

A1

22

FECHA DE PRESENTACION

24.5.77

- 5 OCT. 1978

PATENTE DE INVENCION

<b>30</b> PRIORIDADES:		
<b>31</b> NUMERO	<b>32</b> FECHA	<b>33</b> PAIS
690.322	26.5.76	Estados Unidos.
<b>47</b> FECHA DE PUBLICIDAD	<b>51</b> CLASIFICACION INTERNACIONAL	<b>62</b> PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C/A61K	
<b>64</b> TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROGENO-SULFATOS DE 2-AMINOMETILFENILO SUSTITUIDO.		
<b>71</b> SOLICITANTE (ES)		
MERCK & CO., INC.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
126 East Lincoln Avenue, Rahway-New Jersey - ESTADOS UNIDOS.--		
<b>72</b> INVENTOR (ES)		
Edward J. Cragoe, Jr; Robert L. Smith y Gerald E. Stokker. Los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
<b>73</b> TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
<b>74</b> REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido y  
sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el núcleo fe-  
nílico está sustituido además con 2 a 4 sustituyentes nuclea-  
5 res que son útiles como diuréticos y saluréticos. Los produc-  
tos pueden ser preparados por reacción de un 2-aminometil-  
fenol sustituido o una de sus sales con ácido clorosulfó-  
nico y piridina o un complejo de piridina-trióxido de azu-  
fre.

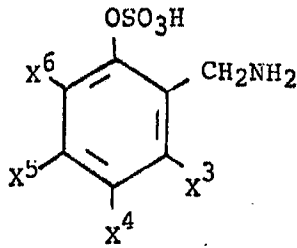
COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a una nueva clase de compues-  
tos químicos que pueden ser descritos en general como hidró-  
geno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido y a sus sales  
no tóxicas y farmacológicamente aceptables. También es un ob-  
15 jeto de esta invención describir un nuevo método para la pre-  
paración de los nuevos hidrógeno-sulfatos de 2-aminometil-  
fenilo sustituido.

20 Los estudios farmacológicos indican que los productos  
de esta invención son eficaces agentes diuréticos y saluréti-  
cos que pueden ser utilizados en el tratamiento de las condi-  
ciones asociadas a la retención de electrolitos y humores y  
a la hipertensión. Cuando se administran a dosis terapéuticas  
en vehículos convencionales, estos productos reducen eficaz-  
mente la cantidad de iones sodio y cloruro en el organismo,  
25 reducen los excesos peligrosos de humores a niveles acepta-  
bles y, en general, alivian las condiciones habitualmente aso-  
ciadas con el edema y la hipertensión.

30 Los hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustitui-  
do de esta invención son compuestos que responden a la si-

1 siguiente fórmula estructural:



5

donde

X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono;

10

X<sup>4</sup> es halógeno o alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, donde el grupo alquilo contiene hasta 5 átomos de carbono;

X<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono o alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono;

15

X<sup>6</sup> es halógeno o trifluormetilo;

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto más preferido de esta invención son los compuestos de Fórmula I donde:

20

X<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo o metoxi;

X<sup>4</sup> es cloro o alquilo inferior, de cadena lineal o ramificada, de hasta 5 átomos de carbono;

R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo inferior de hasta 3 átomos de carbono o alcoxi inferior de hasta 3 átomos de carbono;

25

X<sup>6</sup> es cloro, bromo, yodo o trifluormetilo;

y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables.

Las sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables antes mencionadas son preferiblemente las sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables derivadas de

30

1 ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables como ácido  
clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sul-  
fúrico, ácido metanosulfónico, ácido isetiónico y similares.  
También están incluidas dentro de estas sales las preparadas  
5 a partir de bases metálicas alcalinas y bases nitrogenadas  
fuertes como hidróxido sódico, hidróxido potásico, guanidina,  
hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Son compuestos específicos preferidos de esta invención  
los siguientes:

- 10 hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-yodo-  
fenilo,  
hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-cloro-  
fenilo,  
hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-3,5-dimetoxi-4,6-diclorofe-  
15 nilo,  
hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-bromo-  
fenilo,  
hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-tri-  
fluormetilfenilo,  
20 hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-3-metil-4,6-dicloro-5-etil-  
fenilo.

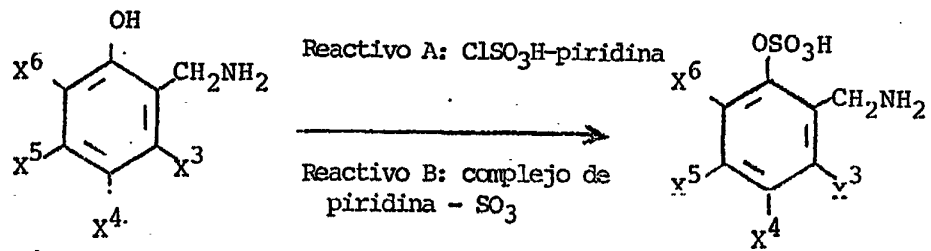
Los hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido  
de esta invención, de Fórmula I, pueden ser preparados por  
reacción de un 2-aminometilfenol sustituido como el indicado  
25 en la Fórmula II dada más adelante, con una mezcla equimole-  
cular de ácido clorosulfónico y piridina (Reactivo A indicado  
en la ecuación dada más adelante) o con un complejo de pi-  
ridina-trióxido de azufre denominado Reactivo B en la siguien-  
te ecuación. Asimismo, el material de partida inicial, además  
30 de ser un 2-aminometilfenol como el descrito por la Fórmula II

1

puede ser también una sal del mismo, preferiblemente una sal no tóxica y farmacéuticamente aceptable.

La siguiente ecuación ilustra las reacciones antes descritas:

5



10

o sus sales

(II)

(I)

donde X<sup>3</sup>, X<sup>4</sup>, X<sup>5</sup> y X<sup>6</sup> son los descritos anteriormente.

15

Si se utiliza el Reactivo A, es decir, ácido clorosulfónico en presencia de piridina, generalmente se emplea una cantidad equimolecular de ácido clorosulfónico y piridina como reactivo. Además, la mezcla de ácido clorosulfónico y piridina a su vez se utiliza generalmente en un exceso de 2 a 10 veces con respecto al 2-aminometilfenol de partida o su sal (Fórmula II). Esta reacción utilizando un Reactivo A en la ecuación anterior puede ser llevada a cabo en un disolvente inerte apropiado como, por ejemplo, cloruro de metileno, dimetilformamida y tetrahidrofurano. Además, puede utilizarse cualquier disolvente siempre que sea inerte en las condiciones de reacción. Sin embargo, no es necesario utilizar ningún disolvente si se emplea una cantidad de piridina superior a la equivalente con respecto a la cantidad de ácido clorosulfónico empleado. La reacción utilizando el Reactivo A en la ecuación anterior también puede ser llevada a cabo a una temperatura de 0 a 50°C, pero preferiblemente de 10°C a la

20

25

30

1 temperatura ambiente. La reacción se prosigue hasta termi-  
narla, lo que generalmente requiere de media hora a 6 horas;  
preferiblemente, la reacción se lleva a cabo durante un pe-  
riodo de unas 2 horas. El producto final (I) resultante de  
5 este proceso puede ser aislado de la mezcla de reacción por  
métodos conocidos como, por ejemplo, por evaporación de la  
mezcla de reacción a vacío, trituración del producto resi-  
dual con agua y filtración de la suspensión acuosa para obte-  
ner el producto deseado.

10 De forma similar, si el reactivo utilizado es el com-  
plejo de piridina-trióxido de azufre mostrado como Reacti-  
vo B en la ecuación anterior, la cantidad de complejo de pi-  
ridina-trióxido de azufre es generalmente de 2 a 3 veces la  
cantidad molar de 2-aminometilfenol o de una sal del mismo  
15 (Fórmula II). Puede utilizarse el complejo de piridina-trió-  
xido de azufre con un exceso de piridina como disolvente  
o bien la reacción puede llevarse a cabo utilizando piridina-  
trióxido de azufre en un disolvente orgánico inerte como, por  
ejemplo, cloruro de metileno, tetrahidrofurano o dimetilfor-  
20 mamida. La reacción utilizando el complejo de piridina-trió-  
xido de azufre como reactivo puede llevarse a cabo a una tem-  
peratura de 0 a 50°C, preferiblemente de 10°C a la temperatu-  
ra ambiente. Generalmente la reacción es completa en un tiem-  
po de media hora hasta 6 horas; preferiblemente, la reacción  
25 se lleva a cabo durante un periodo de unas 2 horas. Los pro-  
ductos pueden ser aislados en la forma descrita cuando se  
utiliza el Reactivo A.

30 Los ejemplos que siguen ilustran los hidrógeno-sulfatos  
de 2-aminometilfenilo sustituido de esta invención y los mé-  
todos para su preparación. Sin embargo, los ejemplos son sola-

1 mente ilustrativos y resultará evidente a los expertos en  
este campo que todos los productos abarcados por la Fórmu-  
la I, supra, también pueden ser preparados de forma análo-  
ga empleando los materiales de partida apropiados en lugar  
5 de los indicados en los ejemplos.

EJEMPLO 1

Preparación de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-di-  
metiletil)-6-yodofenilo

10 Se añaden gota a gota 14 g (0,12 moles) de ácido clo-  
rosulfónico, a lo largo de un periodo de media hora, a una  
solución agitada de 6 g (0,02 moles) de 2-aminometil-4-(1,1-  
dimetiletil)-6-yodofenol y 9,5 g (0,12 moles) de piridina  
en 200 ml de cloruro de metileno, enfriada en un baño de hie-  
lo. La solución reaccionante resultante se agita a 20-25°C  
15 durante 16 horas. Por evaporación de la mezcla de reacción a  
vacío (trompa de agua) a 40-50°C, se obtiene un sólido re-  
sidual que se tritura con 500 ml de agua con intensa agita-  
ción a la temperatura ambiente, durante media hora. El sólido  
insoluble se recoge, se lava con agua y se seca a vacío  
20 a la temperatura ambiente durante 5 horas, dando 5,4 g  
(70 %) del producto deseado, p.f. 229-230°C (desc.). Por re-  
cristalización de este material en metanol-agua (1:1,5 en  
volumen) se obtiene una muestra analítica de hidrógeno-sulfa-  
to de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo en forma  
25 de cristales incoloros (4,6 g, 59,7 %), p.f. 231-232°C  
(desc.).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}INO_4S$ :

Calculado : C, 34,30; H, 4,19; N, 3,64

Encontrado: C, 34,11; H, 4,08; N, 3,63

1

EJEMPLO 2

Preparación de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol

5

Se añaden gota a gota, a lo largo de media hora, 17,5 g (0,15 moles) de ácido clorosulfónico a una solución agitada de 7,5 g (0,025 moles) de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol en 250 ml de piridina seca, a la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 1 hora, la mezcla de reacción resultante se evapora a vacío (trompa de agua) a 40-50°C, dando una masa residual que se tritura con 500 ml de agua con intensa agitación a la temperatura ambiente, durante media hora. Se recoge el sólido insoluble, se lava con agua, se seca a vacío a 40-50°C durante varias horas y se recristaliza en etanol-agua (1:1 en volumen) para dar 1,25 g (13 %) de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo, p.f. 231-232° (desc.).

10

15

EJEMPLO 3

Preparación de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo

20

Este compuesto se prepara esencialmente por el mismo método descrito en el Ejemplo 2, a excepción de que el 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol se sustituye por el correspondiente hidrocioruro. Se emplean los siguientes reactivos:

25

hidrocioruro de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol	1,7 g, 5,0 milimoles
Acido clorosulfónico	3,5 g, 30,0 milimoles
Piridina seca	50 ml
Agua	100 ml

30

1 Etanol-agua (1:1 en volumen).

Se obtienen 0,2 g (18 %) de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo en forma de cristales incoloros, p.f. 232-233°C (desc.).

5

EJEMPLO 4

Preparación de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo

10 Se añaden 9,6 g (0,06 moles) del complejo de piridina-trióxido de azufre a una solución agitada de 3,4 g (0,01 moles) de hidrocioruro de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol en 100 ml de piridina a la temperatura ambiente. Después de agitar a la temperatura ambiente durante 18 horas, se filtra la mezcla de reacción resultante para separar el exceso de complejo de piridina-trióxido de azufre. Por evaporación del filtrado a vacío a 40-50°C, se obtiene una masa residual que se suspende en 200 ml de agua. La suspensión resultante se enfría a 5°C y se filtra para dar 0,4 g (10 %) de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo en forma de sólido pegajoso, p.f. 210-225°C (desc.), que es idéntico a una muestra auténtica (Ejemplo 1) por análisis comparativo en cromatografía de capa fina.

15

20

EJEMPLO 5

Preparación de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo

25 Se añaden 1,6 g (0,01 moles) del complejo de piridina-trióxido de azufre a una solución agitada de 3 g (0,01 moles) de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenol en 75 ml de tetrahidrofurano anhidro, a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura am-

30

1 biente durante 72 horas y se filtra. Por evaporación del fil-  
trado a vacío a 40-50°C, se obtiene un residuo que se cris-  
taliza en etanol-agua (1:1 en volumen) para dar 1,2 g (31 %)   
5 de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-  
yodofenilo en forma de cristales incoloros, p.f. 231-232°C  
(desc.).

EJEMPLO 6

Hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-  
clorofenilo

10 Este compuesto se prepara esencialmente por el proce-  
dimiento descrito en el Ejemplo 1, empleando los siguientes  
reactivos:

2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6- clorofenol	2,13 g, 0,01 moles
15 Acido clorosulfónico	7 g, 0,06 moles
Piridina seca	4,8 g, 0,06 moles
Cloruro de metileno	150 ml

20 Mediante este procedimiento se obtienen 2,5 g de un só-  
lido crudo, p.f. 130-220°C (desc.) que, por cristalización  
en etanol-agua (1:2 en volumen), da el hidrógeno-sulfato de  
2-aminometil-4-(1,1-dimetiletíl)-6-clorofenilo puro en for-  
ma de cristales incoloros (1,3 g, 44 %), p.f. 272-273°C  
(desc.).

Análisis elemental para  $C_{11}H_{16}ClNO_4S$ :

25 Calculado : C, 44,97; H, 5,49; N, 4,77

Encontrado: C, 45,06; H, 5,39; N, 4,73.

EJEMPLO 7

Hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-3,5-dimetoxi-4,6-dicloro-  
fenilo

30 Este compuesto se prepara esencialmente por el procedi-

1 miento descrito en el Ejemplo 1, empleando los siguientes reactivos:

2-aminometil-3,5-dimetoxi-4,6-diclorofenol	2,52 g, 0,01 moles
5 Acido clorosulfónico	7 g, 0,06 moles
Piridina seca	4,8 g, 0,06 moles
Cloruro de metileno	200 ml

10 Mediante este procedimiento se obtienen 1,1 g de un sólido inicial, p.f. 238-242° (desc.) que, por cristalización en etanol-agua (2:1 en volumen) proporciona 0,8 g (24 %) de hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-3,5-dimetoxi-4,6-diclorofenilo analíticamente puro, en forma de cristales incoloros, p.f. 237-238°C (desc.).

15 Análisis elemental para  $C_9H_{11}Cl_2NO_6S$ :

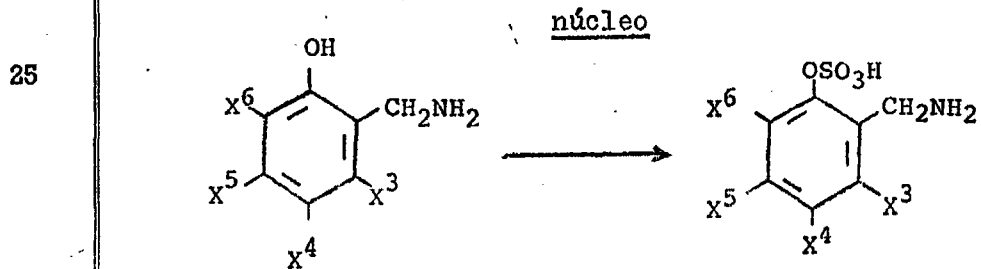
Calculado : C, 32,54; H, 3,34; N, 4,22

Encontrado: C, 32,18; H, 3,38; N, 4,29.

20 Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1 a 5 pero utilizando la cantidad correspondiente del 2-aminometilfenol sustituido particular mostrado en la Fórmula II dada a continuación, se obtiene la correspondiente cantidad del producto final de Fórmula I indicado.

TABLA I

Hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido en el



30 o una sal del mismo.

	Ej. Nº	X <sup>3</sup>	X <sup>4</sup>	X <sup>5</sup>	X <sup>6</sup>	p.f. (°C) (desc.)
1	1-5	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	I	231-232
	6	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	272-273
5	7	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	Cl	237-238
	8	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	
	9	H	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	
	10	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	
	11	H	t-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	Cl	
10	12	H	t-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	I	
	13	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	F	
	14	H	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CF <sub>3</sub>	
	15	OCH <sub>3</sub>	t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	Cl	
	16	H	Cl	Cl	Cl	
15	17	CH <sub>3</sub>	Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Cl	
	18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Cl	Cl	
	19	CH <sub>3</sub>	Br	CH <sub>3</sub>	Br	
	20	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	Br	
	21	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	Cl	
20	22	H	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	I	
	23	H	I	H	I	
	24	OCH <sub>3</sub>	Cl	OCH <sub>3</sub>	I	
	25	CH <sub>3</sub>	Cl	H	I	
	26	H	Cl	H	I	

25

Los nuevos compuestos de esta invención son agentes diuréticos y saluréticos que pueden ser administrados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales como, por ejemplo, por administración oral en forma de tabletas o por inyección intravenosa. Asimismo, la dosis diaria de los productos puede variar dentro de am-

30

1 plios límites comprendidos entre 5 y 2000 mg. El producto es  
preferiblemente administrado en dosis fraccionadas, en forma  
de tabletas rayadas que contienen 5, 10, 25, 50, 100, 150,  
5 250 y 500 mg del ingrediente activo para el ajuste sintomá-  
tico de la dosis al paciente en tratamiento. Estas dosis es-  
tán muy por debajo de la dosis tóxica o letal de los produc-  
tos, que pueden ser administrados a una dosis diaria total de  
100 mg a 2000 mg en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Una dosis unitaria adecuada de los productos de esta in-  
vención puede ser administrada mezclando 500 mg de un hidró-  
geno-sulfato de 2-aminometilfenilo sustituido (I) o una sal  
adecuada del mismo con 149 mg de lactosa y 1 mg de estearato  
magnésico e introduciendo los 200 mg de mezcla en una cápsu-  
15 la de gelatina del nº 1. Análogamente, empleando más ingre-  
diente activo y menos lactosa, pueden introducirse en cápsu-  
las de gelatina nº 1 otras formas de dosificación y, si fuera  
necesario mezclar más de 200 mg de ingredientes, pueden em-  
plearse cápsulas mayores. Pueden prepararse comprimidos, pí-  
20 doras u otras dosis unitarias deseadas de forma que incorpo-  
ren los compuestos de esta invención por métodos convencio-  
nales y, si se desea, pueden prepararse elixires o solucio-  
nes inyectables por métodos conocidos en farmacia.

25 También está dentro de esta invención la combinación  
de dos o más de los compuestos de la misma en una dosis uni-  
taria o la combinación de uno o más de los compuestos de la  
invención con otros diuréticos y saluréticos conocidos o con  
otros agentes terapéuticos y/o nutritivos deseados en forma  
de dosis unitaria.

30 El siguiente ejemplo ilustra la preparación de una forma

1 de dosificación representativa:

EJEMPLO 27

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingrediente activo por cápsula

	<u>Por cápsula</u>
5 Hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo	50 mg
Lactosa	149 mg
Estearato magnésico	<u>1 mg</u>
10 Cápsula (tamaño nº 1)	200 mg

15 El hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dimetiletil)-6-yodofenilo se reduce a un polvo del nº 60 y después la lactosa y el estearato magnésico se pasan por un cedazo del nº 60 sobre el polvo y los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minutos y después se introducen en una cápsula de gelatina seca del nº 1.

Pueden prepararse cápsulas similares llenadas en seco sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo anterior por cualquiera de los otros compuestos nuevos de esta invención.

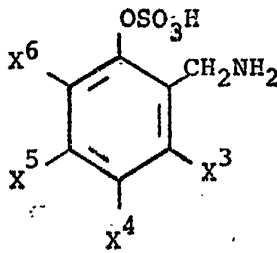
20 Se deduce de la descripción anterior que los hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido (I) de esta invención o sus sales farmacéuticamente aceptables constituyen una valiosa clase de compuestos que no han sido preparados antes de ahora. El experto en este campo también observará que los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores son simplemente ilustrativos y susceptibles de amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del espíritu de esta invención.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita

30

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de hidrógeno-sulfatos de 2-aminometilfenilo sustituido de fórmula:



donde

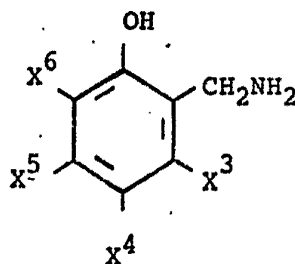
X<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono o alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono;

X<sup>4</sup> es halógeno o alquilo inferior de cadena lineal o ramificada, donde el grupo alquilo contiene hasta 5 átomos de carbono;

X<sup>5</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono o alcoxi inferior de hasta 5 átomos de carbono;

X<sup>6</sup> es halógeno o trifluorometilo;

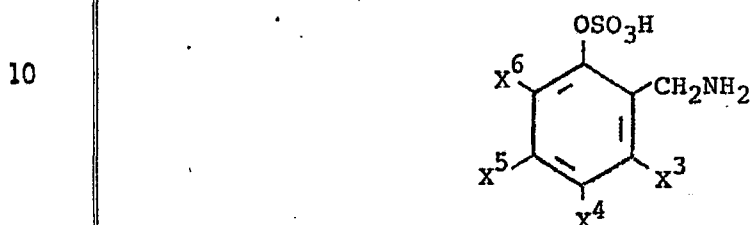
y sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



1 o una sal del mismo, donde  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son los descri-  
tos anteriormente, con una mezcla de ácido clorosulfónico y  
piridina o con un complejo de piridina-trióxido de azufre.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde  
se utiliza un disolvente orgánico inerte como medio de reac-  
ción.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la  
preparación de compuestos de fórmula:



pero donde

15  $X^3$  es hidrógeno, metilo o metoxi;

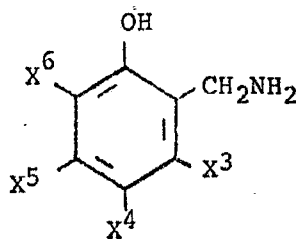
$X^4$  es cloro o alquilo inferior, de cadena lineal o  
ramificada, de hasta 5 átomos de carbono;

20  $X^5$  es hidrógeno, alquilo inferior de hasta 3 átomos  
de carbono o alcoxi inferior de hasta 3 átomos  
de carbono;

$X^6$  es cloro, bromo, yodo o trifluorometilo y  
sus sales no tóxicas y farmacéuticamente aceptables;

cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto  
de fórmula:

25



30

1 o una sal del mismo, donde  $X^3$ ,  $X^4$ ,  $X^5$  y  $X^6$  son los defini-  
dos anteriormente, con la mezcla de ácido clorosulfónico y  
piridina o con el complejo de piridina-trióxido de azufre.

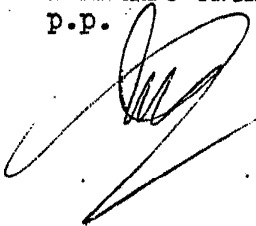
5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde  
se utiliza un disolvente orgánico inerte como medio de reac-  
ción.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde  
 $X^3$  y  $X^5$  son hidrógeno;  $X^4$  es t-butilo y  $X^6$  es yodo, forman-  
do así hidrógeno-sulfato de 2-aminometil-4-(1,1-dietil)etil-  
-6-yodofenilo.

6. Se reivindica por último como objeto sobre el que  
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN  
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE HIDROGENO-SULFATOS  
DE 2-AMINOMETILFENILO SUSTITUIDO.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente memoria descriptiva que consta de diecisiete pági-  
nas mecanografiadas.

20 Madrid, 24 Mayo 1.977  
BERNARDO UNGRIA  
P.P.



25

30