

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

AH



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

19 ES	21	NUMERO	474.149	20 A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	11-10-78	

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
122034/77	12-10-77	Japón
128436/77	26-10-77	"
155352/77	23-12-77	"
74964/78	21-6-78	"

47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C//A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UN DERIVADO DE FENILETANOLA-MINA.

71 SOLICITANTE (S)

YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

No, 5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo - JAPON

72 INVENTOR (ES)

Kazuo Imai, Kunihiro Niigata; Takashi Fujikura y Shinichi Hashimoto y Toichi Takenaka.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCIONCampo de la invención

5

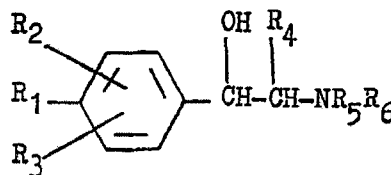
Esta invención se refiere a un procedimiento de producción de nuevos derivados de feniletanolamina y de sus sales de adición de ácido y más especialmente se refiere a un procedimiento de producción de nuevos derivados de feniletanolamina y sus sales de adición de ácido que presentan actividad de bloqueo α - y β -adrenérgico y son útiles como agentes antihipertensores con menos efectos secundarios.

10

Descripción de la técnica anterior

La patente británica n° 1.321.701 describe una serie de compuestos representados por la siguiente fórmula:

15



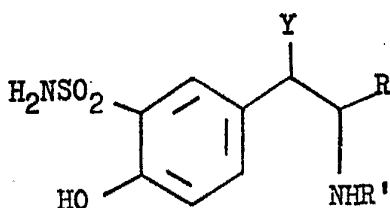
20

donde R_1 es RS , RSO o RSO_2 (donde R es un grupo alquilo de 1 a 10 átomos de carbono); R_2 y R_3 son cada uno de ellos un átomo de hidrógeno, un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo alquiltio de 1 a 4 átomos de carbono; R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R_5 y R_6 son cada uno de ellos un grupo alquilo de 1 a 16 átomos de carbono sustituido con un grupo fenilo o con un grupo fenilo sustituido; y en la memoria de la patente se indica que estos compuestos presentan acción de bloqueo β -adrenérgico, efecto vasodilatador periférico, efecto antiarrítmico y efecto hipotensor.

25

30

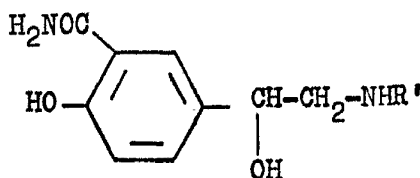
La patente estadounidense n° 3.860.647 describe una serie de compuestos representados por la siguiente fórmula:



1
5
10
15
20
25
30

donde R es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R' es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, XC₆H₄(CH₂)₂CH(CH₃), XC₆H₄(CH₂)₂C(CH₃)₂, XC₆H₄CH₂CH(CH₃) o XC₆H₄CH₂(CH₃)₂ (donde X es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metoxi) e Y es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y se indica allí que estos compuestos presentan acción de bloqueo β-adrenérgico.

Asimismo, la patente británica n° 1.266.058 describe una serie de compuestos representados por la siguiente fórmula:



donde R' es un grupo aralquilo o ariloxialquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos OH y O-alquilo en el resto arilo y se indica allí que estos compuestos presentan actividad de bloqueo α- y β-adrenérgico y son útiles como drogas para el tratamiento de la hipertensión y de la angina de pecho.

En el campo del tratamiento de la hipertensión, el empleo de vasodilatadores periféricos con fines hipotensores presenta el grave inconveniente de que produce una taqui-cardia refleja inducida por la disminución de la presión san

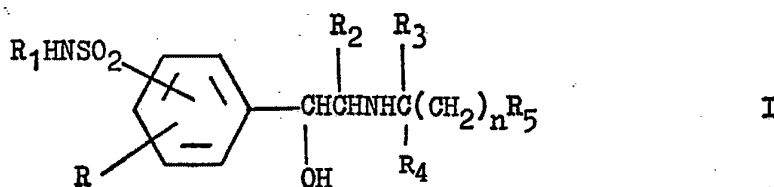
1 guínea. Recientemente se ha realizado un esfuerzo para resol-
ver esta dificultad empleando vasodilatadores periféricos
junto con agentes de bloqueo β -adrenérgico que ejercen una
acción de control de la taquicardia refleja pero este tra-
5 tamiento tiene el inconveniente de que se requieren dos cla-
ses diferentes de medicamentos y deben ser administrados
independientemente.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Por lo tanto, un objeto de esta invención es propor-
cionar un compuesto farmacéuticamente útil que ejerce un
efecto hipotensor debido a la vasodilatación periférica
(acción de bloqueo α -adrenérgico) y una acción de bloqueo
 β -adrenérgico y puede ser utilizado como agente hipertensor
15 sin ir acompañado del indeseable efecto secundario de produ-
cir taquicardia refleja como en el caso de emplear vasodila-
tadores convencionales.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un pro-
cedimiento de producción del compuesto farmacéuticamente útil
antes citado.

20 Así, de acuerdo con esta invención, se proporcionan
derivados de feniletanolamina representados por la fórmula:



donde

30 R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de haló-
geno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior,
un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio infe-

1

rior, un grupo amino, un grupo acilamino inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo alquilsulfonilamino inferior;

5

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

10

R_5 representa un grupo arilo que puede contener un sustituyente, un grupo benzodioxano cíclico que puede contener sustituyentes, un grupo ariloxi que puede contener sustituyentes o un grupo ariltio que puede contener sustituyentes; sin embargo, R_5 es un grupo benzodioxano cíclico que puede contener sustituyentes, un grupo ariloxi que puede contener sustituyentes o un grupo ariltio que puede contener sustituyentes cuando R es un grupo hidroxilo y

15

n es 0 o un número entero de 1 a 3

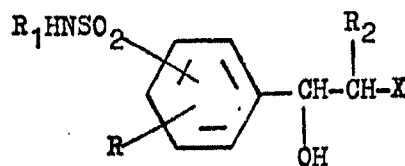
y las sales de adición de ácido del mismo.

Los compuestos de esta invención son útiles como agentes antihipertensores.

20

De acuerdo con otra realización de esta invención, se proporciona también un procedimiento de producción de los derivados de feniletanolamina representados por la fórmula I anterior, que consiste en hacer reaccionar la halohidrina representada por la fórmula:

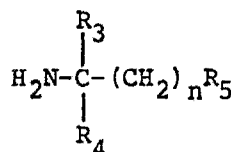
25



30

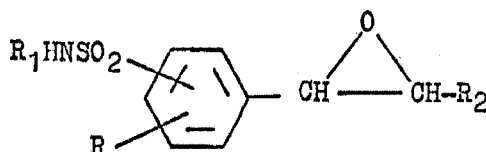
y la amina representada por la fórmula:

1



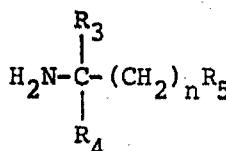
5

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I y X representa un átomo de halógeno; o hacer reaccionar el epóxido representado por la fórmula:



10

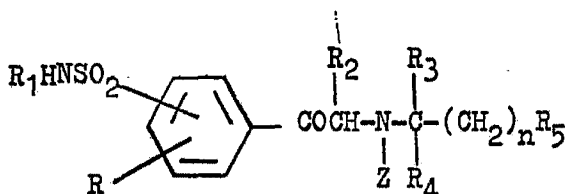
y la amina representada por la fórmula:



15

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I, o reducir la aminocetona representada por la fórmula:

20



25

donde R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I y Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo y cuando Z es un grupo bencilo, separar este grupo del producto.

30

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

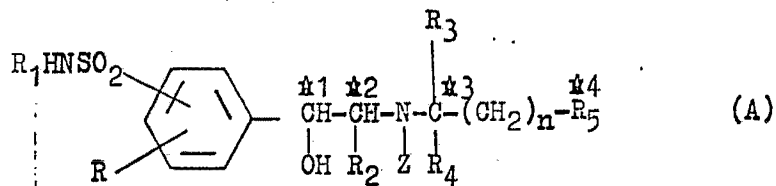
El término "inferior" utilizado en las fórmulas antes descritas significa una cadena de carbonos lineal o ramificada conteniendo de 1 a 5 átomos de carbono. Por lo tanto, por ejemplo, el grupo alquilo inferior incluye los grupos

1 metilo, etilo, butilo, pentilo, isobutilo, etc y el grupo
alcoxi inferior incluye los grupos metoxi, etoxi, propoxi,
butoxi, etc. Asimismo, son ejemplos de los grupo arilo, ari-
loxi y ariltio representados por R_5 en las fórmulas anterior-
5 res los grupos fenilo, naftilo, feniloxi, feniltio, etc.
Estos grupos representados por R_5 o el grupo cíclico benzo-
dioxano que es otro grupo representado por R_5 pueden conte-
ner sustituyentes y son ejemplos de éstos, por ejemplo, los
10 grupos hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, un áto-
mo de halógeno, los grupos ciano, carbamoilo, arilo, aril-
oxi, metilendioxi (-O-CH₂-O-), etilendioxi (-O-CH₂-CH₂-O-),
un grupo acilo inferior, etc. Asimismo, en las fórmulas an-
teriores, el grupo sulfamoilo (-SO₂NHR₁) y R, que son susti-
tuyentes del anillo bencénico, pueden encontrarse en cual-
15 quiera de las posiciones orto, meta o para con respecto a
la cadena lateral. Además, como el compuesto de fórmula I
de esta invención puede formar fácilmente sales y contiene
por lo menos un átomo de carbono asimétrico, el compuesto
de esta invención incluye sus sales, la mezcla racémica,
20 una mezcla de compuestos racémicos y cada una de las sustan-
cias ópticamente activas.

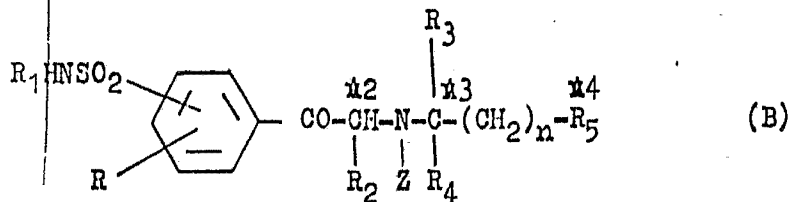
En la memoria de esta invención, cuando los áto-
mos de carbono marcados con *₁ y *₂ en los isómeros de los
siguientes compuestos de fórmula (A), (B) y (C) son un áto-
25 mo de carbono asimétrico, el compuesto racémico y la mezcla
racémica son indicados con los símbolos i_1 e i_2 y cuando
los átomos de carbono están señalados *₃ y *₄, el compues-
to racémico y la mezcla racémica son indicados con los sím-
bolos i_1 e i_2 .

30

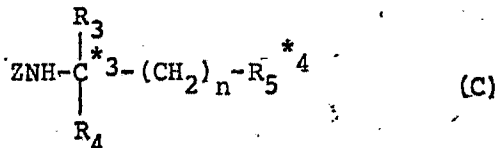
1



5



10



15

donde Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo y R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el mismo significado que en la fórmula I.

20

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición de ácido proporcionados por esta invención presentan acciones de bloqueo α y β-adrenérgico. Por lo tanto, pueden ser utilizados para diversos tratamientos. Por ejemplo, pueden ser utilizados como agentes antihipertensores con menos efectos secundarios perjudiciales, para el tratamiento de los trastornos vasculares periféricos como la enfermedad de Raynaud y para el tratamiento de la angina de pecho, la arritmia y la migraña.

25

Los efectos farmacológicos de los compuestos de esta invención fueron determinados mediante los siguientes experimentos. Los efectos de los compuestos típicos de esta invención se compararon con los de la 5-[1-hidroxi-2-(1-me-

30

1 til-3-fenilpropil)aminoetil]salicilamida (nombre genérico:
labetalol) que es uno de los compuestos típicos presentados
en la patente británica n° 1.266.058.

5 A. Acción de bloqueo α -adrenérgico

 a) Se midió la presión sanguínea en ratas anestesia-
das con uretano y tratadas con pentolinio. Se midieron los
efectos de las muestras de ensayo (inyección intravenosa) pa-
ra antagonizar la respuesta hipertensora a la fenilefrina
(10 μ g/kg i.v.) y los resultados se encuentran en la Tabla I.

10 b) Acción de bloqueo β -adrenérgico:

 La propiedad de bloqueo β -adrenérgico fué medida de
acuerdo con el método de Tachikawa, Takenaka y colaborado-
res [Yakugaku-Zasshi, 93 (12), 1573-1589 (1973)]. El ritmo
15 cardíaco se midió en ratas que habían sido previamente tra-
tadas con reserpina (8 mg/kg i.p.) 18 horas antes del expe-
rimento y anestesiadas con pentobarbital (55 mg/kg i.p.).
Se realizó una vagotomía bilateral en el cuello. Se midie-
ron los efectos de las muestras de ensayo para antagonizar
la taquicardia inducida por isoproterenol (0,1 μ g/kg i.v.)
20 y los resultados se encuentran en la Tabla I.

B. Efectos antihipertensores en ratas espontáneamente hi-
pertensas:

 Administración intravenosa: Se midió la presión san-
guínea sistólica y el ritmo cardíaco por registro directo
25 de la presión sanguínea en ratas conscientes espontáneamen-
te hipertensas, con una presión sanguínea sistólica supe-
rior a 150 mm Hg, de acuerdo con el método de Mizoguchi y
colaboradores [Nippon Taishitsugaku-Zasshi, 32, 59-63 (1969)].

 Administración oral: Se midió indirectamente la pre-
30 sión sanguínea sistólica en la cola, utilizando un electrodo

1 esfigmanómetro programado (Nacro-Bio-Systems Inc., PE-300) sobre ratas espontáneamente hipertensas con una presión sanguínea sistólica superior a 150 mm Hg, encontrándose el resultado en la Tabla II.

5

TABLA I

Actividad de α - y β -bloqueo

Muestra	α -bloqueo (rata) DE ₅₀ (mg/kg) i.v.	β -bloqueo (rata), DE ₅₀ (mg/kg) i.v.	
10	Compuestos de esta <u>in</u> <u>ven</u> <u>ción</u> (Ejemplo n°)		
	9.	0,89	0,26
	13	0,23	0,014
	15	0,13	0,15
15	25	1,3	0,035
	28	1,1	0,42
	30	1,8	0,052
	34	0,068	0,28
	36 ($i_1 + i_2$)	0,43	0,095
20	36 (i_1)	1,2	0,071
	36 (i_2)	0,093	0,41
	39	0,066	0,27
	41	0,66	0,044
	43	0,0091	0,53
25	45	0,86	0,013
	47	0,034	0,16
	50	0,30	0,049
	52	1,1	0,022
	63	0,27	0,080

30

4

1

TABLA I (continuación)

Muestra	α -bloqueo (rata) DE ₅₀ (mg/kg) i.v.	β -bloqueo (rata), DE ₅₀ (mg/kg) i.v.
73 ($i_1 + i_2$)	0,27	0,083
73 (i_1)	0,24	0,057
73 (i_2)	0,054	0,47
Labetalol (compuesto conocido)	1,1	0,11

10

TABLA II

Efecto antihipertensor

Muestra	Carga en la presión sanguínea sistólica (mm Hg) a 10 mg/kg, p.o.
Compuestos de esta invención (Ejemplo n°)	
9	-25 \pm 4,2
15	-11 \pm 4,3
18	-34 \pm 5,2
24	-27 \pm 6,1
28 (i_1)	-23 \pm 4,3
34	-20 \pm 4,3
36 ($i_1 + i_2$)	-40 \pm 6,6
36 (i_1)	-18 \pm 6,1
36 (i_2)	-33 \pm 5,7
39	-11 \pm 5,5
41	-30 \pm 4,9
43	-33 \pm 6,9
46	-20 \pm 4,5
47	-35 \pm 6,4
48	-49 \pm 4,9
60	-31 \pm 2,8
61	-54 \pm 5,4

15

20

25

30

TABLA II (continuación)

Muestra	Carga en la presión sanguínea sistólica (mm Hg) a 10 mg/kg, p.o.
62	-47 ± 6,6
73 (i ₁ + i ₂)	-43 ± 5,8
73 (i ₁)	-28 ± 7,7
73 (i ₂)	-32 ± 6,7
74 (i ₁)	-27 ± 6,1
75	-27 ± 6,2
76 (i ₁)	-30 ± 4,3
Labetalol (compuesto conocido)	-10 ± 3,6

Los valores son la media ± E. S. de 5 a 10 animales.

La administración clínica de los compuestos de esta invención se practica habitualmente por inyección intravenosa o por vía oral en forma de bases libres o de sus sales de adición de ácidos (v.g. hidrocioruro, sulfatos, maleatos, acetatos, fumaratos, lactatos, citratos, etc.). Es conveniente administrar de 10 a 50 mg del compuesto varias veces al día en el caso de la administración intravenosa o de 50 a 300 mg del compuesto en tres veces al día en el caso de la administración oral.

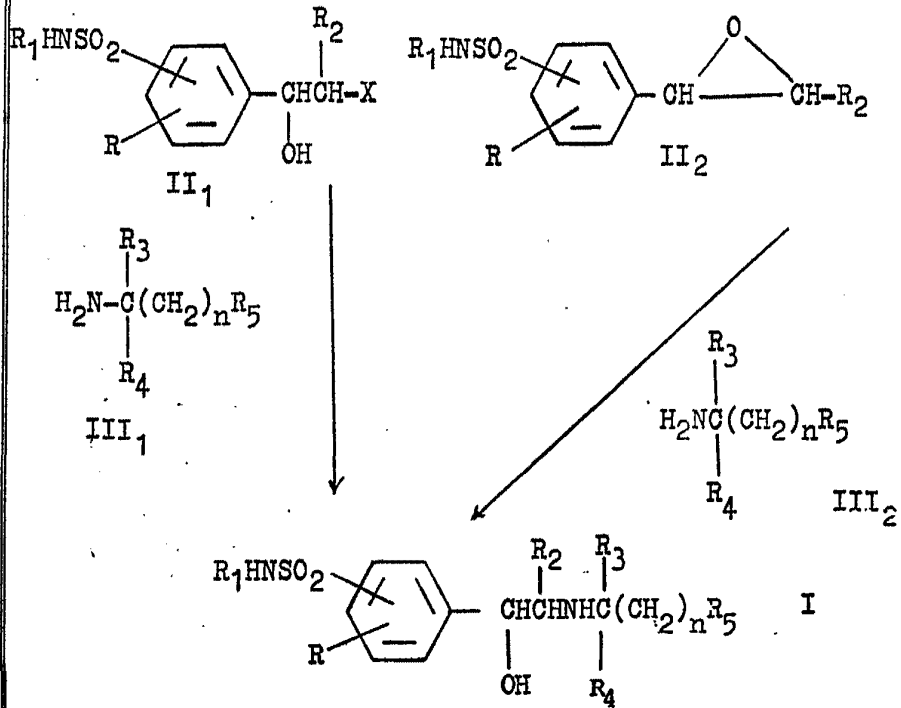
Los compuestos de esta invención pueden ser formulados en las formas de dosificación habituales como, por ejemplo, tabletas, cápsulas, píldoras, soluciones, etc y, en estos casos, los medicamentos pueden prepararse por métodos convencionales utilizando los excipientes habituales.

Los compuestos de esta invención descritos por la fórmula I pueden ser producidos mediante los siguientes procedimientos.

1

Procedimiento 1

5



10

15

donde X representa un átomo de halógeno y R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el significado dado anteriormente.

20

En este procedimiento, el compuesto deseado de fórmula I se obtiene por aminación de la halohidrina de fórmula II₁ o del epóxido de fórmula II₂ con la amina de fórmula III₁. Estas reacciones pueden llevarse a cabo casi en las mismas condiciones.

25

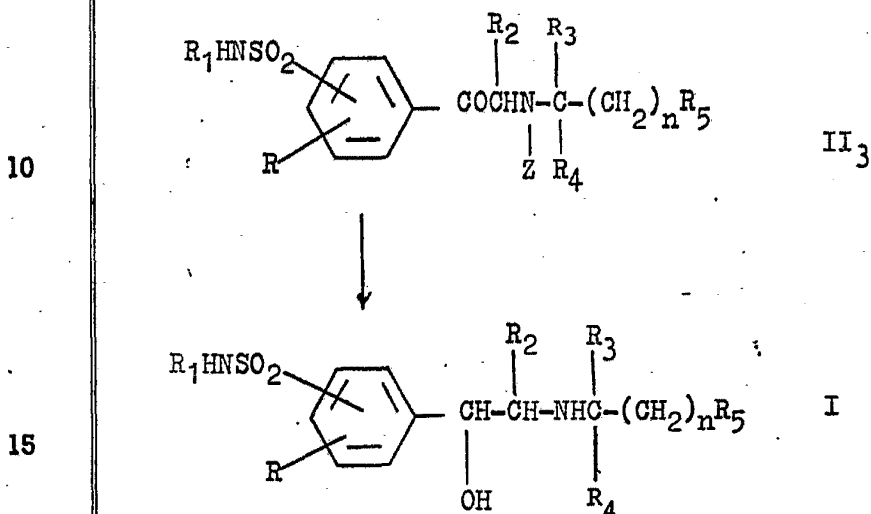
La reacción se efectúa habitualmente por reacción de la halohidrina de fórmula II₁ o del epóxido de fórmula II₂ con una cantidad equimolecular o en exceso de la amina de fórmula III₁, en un disolvente orgánico. Como disolvente orgánico utilizado en la reacción podemos citar el etanol, tolueno metiletilcetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etc. También la reacción transcurre a la temperatura ambiente o ca-

30

1 lentando pero habitualmente se lleva a cabo a reflujo para
acelerarla.

5 El producto de reacción formado puede ser aislado y pu-
rificado empleando extracción por disolvente, separación
por cromatografía en columna, cristalización, etc.

Procedimiento 2



20 donde Z representa un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo
tal como un grupo protector y R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tie-
nen el significado dado anteriormente.

En este procedimiento, el compuesto deseado de fórmula I
se obtiene por reducción de una aminocetona de fórmula II₃.

Así:

25 (i) el compuesto deseado de fórmula I se obtiene reduciendo
do el grupo cetona (-CO-) de la cadena lateral de la amino-
cetona de fórmula II₃ al grupo -CHOH, empleando un agente
reductor adecuado tal como un hidruro metálico complejo,
por ejemplo borohidruro sódico o diborano. La reducción se
30 lleva a cabo en un disolvente orgánico, enfriando o a la tem-
peratura ambiente. Cuando Z es un grupo bencilo como grupo

1 protector, el grupo bencilo no es influenciado en el caso de
reducir la aminocetona empleando el agente reductor antes
citado y por ello, para separar el grupo bencilo, se hidro-
5 gena catalíticamente de la forma habitual, empleando como ca-
talizador paladio en carbón después de la reducción.

(ii) En otro proceso, la reducción se lleva a cabo some-
tiendo la aminocetona de fórmula II₃ a una hidrogenación ca-
talítica en presencia de un catalizador de hidrogenación con-
vencional, como paladio en carbón, con lo que la reducción
10 del grupo carbonilo de la cadena lateral y la desbencilación
se producen al mismo tiempo incluso cuando Z es un grupo ben-
cilo como grupo protector.

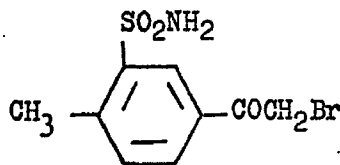
El compuesto deseado de fórmula I así formado contiene
como mínimo un átomo de carbono asimétrico o como máximo
15 cuatro átomos de carbono asimétricos (es decir, cuando todos
los átomos de carbono señalados con *₁, *₂, *₃ y *₄ antes
descritos son átomos de carbono asimétricos) y por lo tanto
hay isómeros de los mismos. En los isómeros de fórmula I,
la separación de los compuestos racémicos o mezclas racémi-
cas (i₁, i₂) cuando los átomos de carbono de *₁ y *₃ son
20 asimétricos y la separación de las mezclas racémicas (i₁,
i₂') cuando son asimétricos los átomos de carbono de *₃ y
*₄ se realiza por métodos convencionales tales como crista-
lización fraccionada o pueden practicarse fácilmente, de
25 acuerdo con otro método, separando el derivado bencilico de
fórmula I por cromatografía en columna de gel de sílice y
sometiéndolo después a desbencilación. Asimismo, la separa-
ción de la mezcla racémica de los compuestos deseados de es-
ta invención puede realizarse seleccionando previamente uno
30 de los isómeros i₁, e i₂, como materia prima de fórmula III₁.

- 1 Son ejemplos típicos los compuestos de fórmula I obtenidos por los procedimientos antes indicados los siguientes:
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino] etil] -
2-metilbencenosulfonamida
- 5 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino] etil] -
2-metoxibencenosulfonamida
- 2-hidroxi-5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino] etil] bencenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi) etilamino] etil] -2-metil-
10 bencenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [3- (2-metoxifenil)-1-metilpropilamino] etil] -
2-metilbencenosulfonamida
- 2-hidroxi-5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi) etilamino] etil] bencenosulfonamida
- 15 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-hidroxifenoxi)-1-metiletilamino] etil] -
2-metilbencenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-etoxifenoxi)-1-metiletilamino] etil] -2-
metilbencenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-etoxifenoxi) etilamino] etil] -2-metilben-
20 cenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-etoxifenoxi) etilamino] etil] -2-metoxiben-
cenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-hidroximetilfenoxi) etilamino] etil] -2-
metilbencenosulfonamida
- 25 2-hidroxi-5- [1-hidroxi-2- [2- (2-etoxifenoxi) etilamino] etil] -
bencenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-metoxifenoxi) etilamino] etil] -2-metoxiben-
cenosulfonamida
- 5- [1-hidroxi-2- [2- (2-etoxi-4-hidroximetilfenoxi) etilamino] -
30 etil] -2-metilbencenosulfonamida

1 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-hidroxifenoxi)etilamino]etil]-2-metil-
bencenosulfonamida.

5 El procedimiento de producción de esta invención será
descrito en los siguientes ejemplos. Además, las materias
primas de fórmula III₁ utilizadas en el procedimiento de es-
ta invención son también a veces compuestos nuevos y en los
ejemplos de referencia se ilustra la producción de estos
compuestos.

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 1



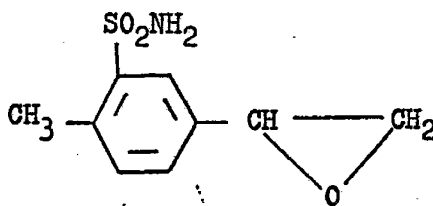
15 (1) A 400 ml de una mezcla 1:1 en volumen de ácido acé-
tico y ácido clorhídrico concentrado se añaden 54 g de 3-
amino-4-metilacetofenona. Después de enfriar la mezcla a
0°C, se agrega gota a gota una solución de 42 g de nitrito
sódico en 100 ml de agua a la mezcla a 0-2°C. A continua-
ción la mezcla se agita durante 20 minutos a 0°C, se enfría
20 entre -10 y -5°C y después se agrega rápidamente una solu-
ción enfriada de 20 g de dihidrato de cloruro cúprico y
120 g de dióxido de azufre en 300 ml de ácido acético.

25 Después de agitar la mezcla resultante durante 3 horas
a la temperatura ambiente, se añaden 250 ml de agua y el
producto de reacción se extrae con 800 ml de benceno. La
capa bencénica recuperada se lava con agua, se seca sobre
sulfato magnésico anhidro y, después de separar el sulfato
magnésico anhidro, se destila el disolvente a presión redu-
cida para dar una sustancia oleosa parda. Esta última se
30 agrega sobre 250 ml de amoníaco acuoso mientras se enfría.

1 La mezcla se agita durante la noche a la temperatura ambiente para precipitar cristales. Los cristales se recuperan por filtración, se lavan con agua y se secan para dar 61 g de 5-acetil-2-metilbencenosulfonamida cruda. El producto
5 crudo se recrystaliza de isopropanol. El punto de fusión del producto así obtenido es 144-146°C.

(2) A 480 ml de ácido acético se agregan 50 g de 5-acetil-2-metilbencenosulfonamida. La mezcla se calienta con agitación hasta que la sulfonamida se ha disuelto completamente. Después se interrumpe la calefacción, se agregan gota a gota 38 g de bromo seguido de agitación durante 20 minutos y después el ácido acético se separa por destilación a presión reducida. De esta forma precipitan cristales y, después de destilar el ácido acético casi completamente, se
10 agregan 50 ml de éter. Después de lavar bien los cristales, se recuperan por filtración. Los cristales se lavan de nuevo con éter y se secan para dar 52 g de cristales incoloros de 5-bromoacetil-metilbencenosulfonamida con un punto de fusión de 144,5-146,5°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

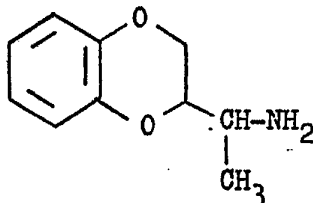


25 En 200 ml de metanol se disuelven 10 g de 5-bromoacetil-2-metilbencenosulfonamida. Después se añaden gradualmente a la solución 6,5 g de borohidruro sódico. Después de agitar la mezcla durante 2,5 horas a la temperatura ambiente, se destila metanol a presión reducida, se añaden 100 ml
30

1 de agua al residuo y el producto de reacción se extrae tres
veces con 100 ml cada vez de acetato de etilo. La capa de
acetato de etilo recuperada se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro y el acetato de etilo se separa por destilación
5 a presión reducida para dar 6,2 g de cristales de color ama-
rillo pálido de 5-epoxietil-2-metilbencenosulfonamida con
un punto de fusión de 151-153°C.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

10



15

(1) En 100 ml de isopropanol se disuelven 35,4 g (0,02
moles) de 2-acetil-1,4-benzodioxano y 25,6 g (0,024 moles)
de bencilamina. Después de agregar 0,02 g de óxido de pla-
tino a la solución, se hidrogena por reducción catalítica a
presión normal hasta que cesa la absorción. El óxido de pla-
tino se separa por filtración y el filtrado se destila a
20 presión reducida para dar 37,0 g de N-bencil-1-(1,4-benzo-
dioxan-2-il)etilamina con un punto de ebullición de 150-
165°C/0,7 mm Hg.

20

25

(2) En 200 ml de éter se disuelven 13,5 g de N-bencil-1-
(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina cruda. Después se añaden a
la solución 100 ml de ácido clorhídrico 1N y a continuación
se sacude. Inmediatamente se separa la capa etérea, se agre-
gan 100 ml de éter a la solución y se agita a la temperatu-
ra ambiente hasta que se forman cristales incoloros. La mez-
cla se deja en reposo durante 3 días en una cámara de hielo
30 y los cristales se recuperan por filtración para obtener hi-

30

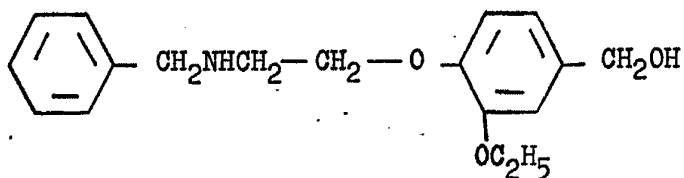
1 drocloruro de N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina
crudo (isómero $i_{1,1}$). Recristalizando el producto crudo de
20 ml de agua, se obtienen 4,5 g de hidrocioruro de N-bencil-
5 1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina pura con un punto de fu-
sión de 178-180°C. El producto se convierte en una base por
un método convencional, seguido de destilación para dar 3 g
de la base pura de N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilami-
na (isómero $i_{1,1}$).

10 Por otra parte se recupera la capa acuosa del filtrado
anterior y, después de convertir el producto que contiene
en una base en la forma convencional, la solución se somet-
te a cromatografía en columna de gel de sílice que contiene
200 ml de gel, empleando una mezcla de cloroformo y acetato
de etilo 3:1 en volumen como eluyente. La base residual
15 $i_{1,1}$ se eluye completamente y después se eluye la base cruda
de N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina (isómero $i_{2,1}$).
Se recogen las fracciones que contienen el isómero $i_{2,1}$ y
después de destilar el disolvente, el residuo se destila a
presión reducida para dar 2,5 g de la base pura de N-bencil-
20 1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina (isómero $i_{2,1}$) con un pun-
to de ebullición de 165-168°C/0,8 mm Hg.

25 (3) En 50 ml de metanol se disuelven 7 g de N-bencil-1-
(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina pura ($i_{1,1}$). Después de agre-
gar una gota de ácido clorhídrico etanólico y 0,5 g de pala-
dio al 10 % en carbón a la solución, se reduce catalíticamen-
te a la presión normal hasta que cesa la absorción de hidró-
geno gaseoso. Después el paladio en carbón se separa por fil-
tración, el filtrado se acidula por adición de ácido clorhí-
drico etanólico y el disolvente se separa por destilación.
30 Después se agregan al residuo 20 ml de isopropanol y el pro-

1 ducto formado se recupera por filtración para dar 4,4 g
(75,7 %) de hidrocioruro de 1-(1,4-benzodioxan-2-il)etil-
amina ($i_{1,1}$) con un punto de fusión de 234-235°C. Después
5 el producto se convierte en una base en forma convencional
y se destila a presión reducida para dar 2,9 g (62,3 %) de
1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina ($i_{1,1}$) con un punto de ebu-
llición de 88-90°C/0,1 mm Hg.

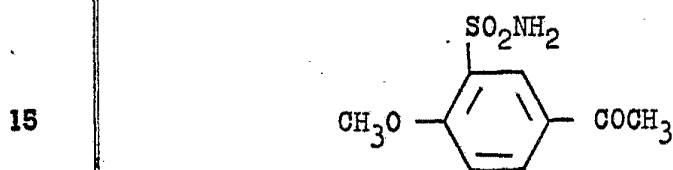
EJEMPLO DE REFERENCIA 4



(1) Se agita una mezcla de 30 g de alcohol 3-etoxi-4-
15 hidroxibencílico, 125 g de carbonato potásico anhidro y
600 ml de metiletilcetona, se añaden a la misma 168 g de
1,2-dibromoetano y la mezcla resultante se calienta a reflu-
jo durante 48 horas con agitación. Después de enfriar, la
mezcla de reacción se filtra en la trompa de agua y el fil-
20 trado se destila a presión reducida para dar una materia
oleosa de color amarillo pálido. El producto se disuelve en
300 ml de éter y la solución se lava dos veces con 50 ml ca-
da vez de una solución acuosa de hidróxido sódico al 5 % y
después con 50 ml de agua, se seca con sulfato sódico anhi-
25 dro y se destila a presión reducida para dar una sustancia
oleosa amarillo. Se añaden al producto 100 ml de una mezcla
de éter y éter de petróleo 1:1 en volumen para formar cris-
tales que se recuperan por filtración en la trompa, obtenién-
dose 39 g de alcohol 3-etoxi-4-(2-bromoetoxi)bencílico con
30 un punto de fusión de 51-53°C.

1 (2) Una mezcla de 27,5 g de alcohol 3-etoxi-4-(2-bro-
moetoxi)bencílico y 53,5 g de bencilamina se calienta a
130-135°C durante hora y media con agitación. Después de
5 enfriar la mezcla de reacción, se añaden 300 ml de acetato
de etilo y la mezcla se lava dos veces con 50 ml de agua
cada vez, se seca con sulfato sódico anhidro y se destila
a presión reducida para dar un producto oleoso naranja. Se
añaden al producto 50 ml de acetona para formar cristales
que se recuperan por filtración en la trompa para dar 22,5 g
10 de N-bencil-2-(2-etoxi-4-hidroximetilfenoxi)etilamina con
un punto de fusión de 164-167°C.

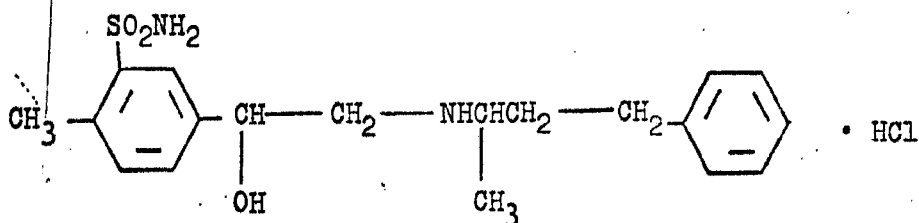
EJEMPLO DE REFERENCIA 5



Después de enfriar 200 g de ácido clorosulfónico a
0-5°C se añaden gradualmente al ácido, con agitación, 30 g
20 de 4-metoxiacetofenona. La mezcla se agita durante la noche
a la temperatura ambiente y después se calienta a 50-60°C
durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción
se vierte sobre hielo machacado y los cristales así preci-
pitados se extraen con 500 ml de acetato de etilo. La capa
25 de acetato de etilo recuperada se lava con agua, se seca
con sulfato magnésico anhidro y, después de separar el sul-
fato magnésico anhidro, el disolvente se expulsa por desti-
lación a presión reducida para dar 37,1 g de un producto só-
lido amarillo pálido. El producto se disuelve en 150 ml de
30 tetrahidrofurano y después de agregar al mismo 300 ml de amo-

1 niaco acuoso mientras se enfría, la mezcla se agita duran-
te la noche para formar cristales que se recuperan por fil-
tración, se lavan con agua y se secan para dar 25 g de 5-
5 acetil-2-metoxibencenosulfonamida con un punto de fusión de
207-209°C.

EJEMPLO 1



15 (1) Se calienta a reflujo durante 4 horas, con
agitación, una mezcla de 12 g (0,05 moles) de N-bencil-1-
metil-3-fenilpropilamina, 50 ml de metiletilcetona y 6,8 g
(0,023 moles) de 5-bromoacetil-2-metilbencenosulfonamida.
Después de enfriar la mezcla de reacción, la etilcetona se
separa por destilación a presión reducida y el residuo for-
mado se disuelve en benceno. Después se agrega éter a la
20 solución y una vez separado el hidrobromuro de amina que ha
precipitado, se separa el disolvente por destilación a pre-
sión reducida para dar un producto oleoso viscoso.

25 (2) El producto se disuelve en 50 ml. de etanol
y después de agregar a la solución un exceso de borohidru-
ro sódico, la mezcla se agita durante 2 horas a la temperatu-
ra ambiente seguido de destilación del etanol a presión re-
ducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la ca-
pa de acetato de etilo recuperada se lava con agua, se seca
sobre sulfato sódico anhidro y se concentra a presión redu-
cida para dar alrededor de 9 g de un producto oleoso visco-
30 so de color amarillo pálido. El producto se somete a cromatografía.

1 tografía en columna de gel de sílice y se eluye empleando
benceno y después una mezcla de benceno y acetato de etilo
10:1 en volumen para dar 6,9 g de 5- [1-hidroxi-2-(N-bencil-
N-metil-3-fenilpropilamino) etil] -2metilbencenosulfonamida
5 como producto oleoso viscoso incoloro.

(3) En 50 ml de metanol se disuelven 2,8 g del
producto antes obtenido. Después de agregar 1 g de paladio
al 10 % en carbón, el producto se somete a reducción cata-
lítica a la temperatura ambiente y presión normal. Una vez
10 absorbida la cantidad teórica de hidrógeno, se filtra el
catalizador y el filtrado se destila a presión reducida pa-
ra dar un producto oleoso viscoso incoloro. El producto se
trata con ácido clorhídrico etanólico y se obtiene 2,34 g
de un sólido amorfo incoloro (hidrocloruro). Este sólido se
15 recristaliza de isopropanol para dar 1,8 g de cristales in-
coloros de hidrocloruro de 5 [1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenil-
propilamino)etil] -2metilbencenosulfonamida. El producto
tiene las siguientes propiedades físicas y químicas.


- 20 1) Punto de fusión: 169-172, 5°C
2) Análisis elemental para $C_{19}H_{29}N_2O_3S.HCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	57,20	6,82	7,02
25 Encontrado:	57,11	6,82	6,70

3) Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3 + D_2O +$
30 Na_2CO_3) ppm:

1

1,04 (3H, d, CHCH_3)

2,6 (3H, s, CH_3 -)

5

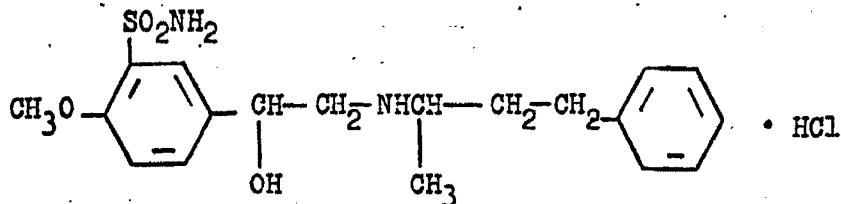
4,64 (1H, q, CHOH).

EJEMPLO 2 - 45

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, también se obtienen los compuestos de esta invención de los Ejemplos 2 a 45.

10

EJEMPLO 2



15

Hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-2-metoxibencenosulfonamida

20

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 185-188° C

(2) Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$)

25

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado:	55,00	6,56	6,75
Encontrado:	54,15	6,56	6,58

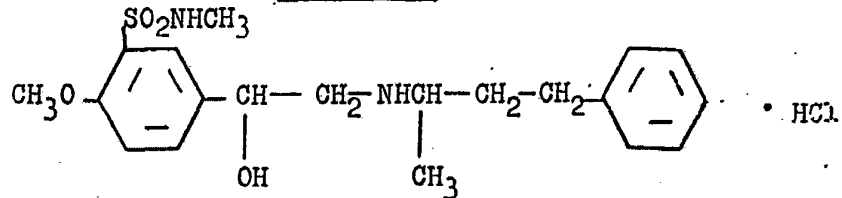
30

1

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:
1,03 (3H, d, CHCH₃), 3,90 (3H, s, OCH₃), 4,55 (1H, q, CHOH).

5

EJEMPLO 3



10

Hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-2-metoxi-N-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 162-164°C

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₄S.HCl)

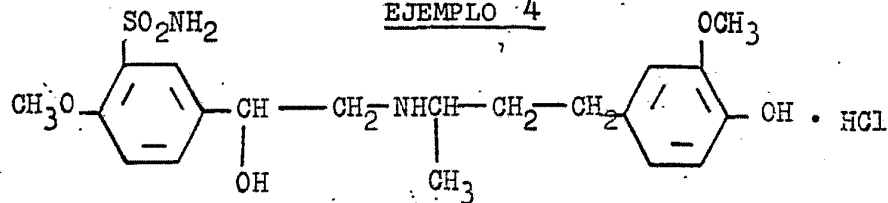
15

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	56,00	6,81	6,53
Encontrado:	56,65	6,87	6,38

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:
1,08 (3H, d, CHCH₃), 2,54 (3H, s, NHCH₃), 3,94 (3H, s, OCH₃), 4,62 (1H, q, CHOH).

20

EJEMPLO 4



25

Hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

30

(1) Forma amorfa

1

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₆S.HCl)

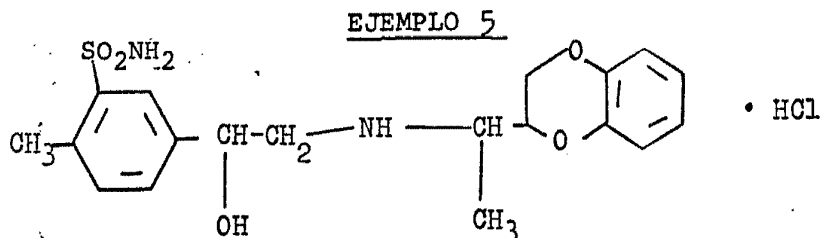
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,11	6,34	6,08
Encontrado:	52,01	6,28	5,98

5

(3) RMN (D₂O) ppm:

1,41 (3H, d, CHCH₃), 3,83 (3H, s, OCH₃), 3,97 (3H, s, OCH₃), 5,21 (1H, m, CHOH).

10



15

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etil-amino]etil]-2-metilbencenosulfonamida (i₁)

(Este compuesto se obtiene empleando uno (i₁) de los dos isómeros (i₁, i₂) de la N-bencil-N-metil-3-fenilpropilamina)

20

Propiedades físicas y químicas


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₉H₂₄N₂O₅S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	53,20	5,88	6,53
Encontrado:	53,31	5,76	6,44

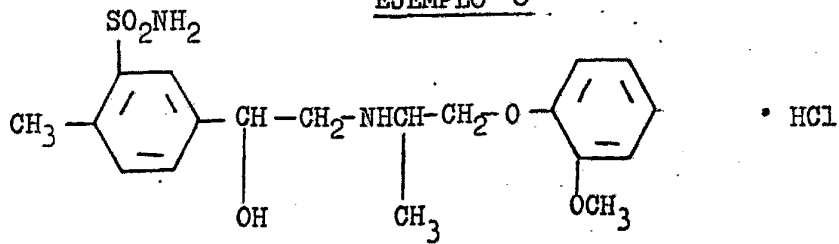
25

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,14 (3H, d, CHCH₃), 2,6 (3H, s, CH₃ ) , 4,68 (1H, q, CHOH).

30

EJEMPLO 6



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

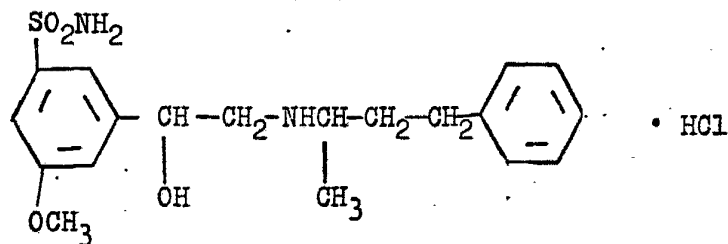
(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₅S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,95	6,32	6,50
Encontrado:	52,51	6,49	6,45

(3) RMN (d₆-DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,2 (3H, d, CHCH₃), 2,64 (3H, s, CH₃-C₆H₄), 3,8 (3H, s, OCH₃), 4,75 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 7



Hidrocloruro de 3-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-5-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

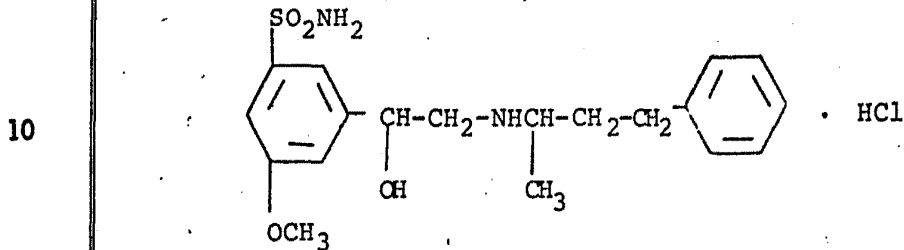
(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₄S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,00	6,56	6,75
Encontrado:	54,97	6,60	6,59

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

1,34 (3H, d, CHCH_3), 3,85 (3H, s, OCH_3), 5,16 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 8



Hidrocloruro de 3-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-5-metoxibencenosulfonamida

15 Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

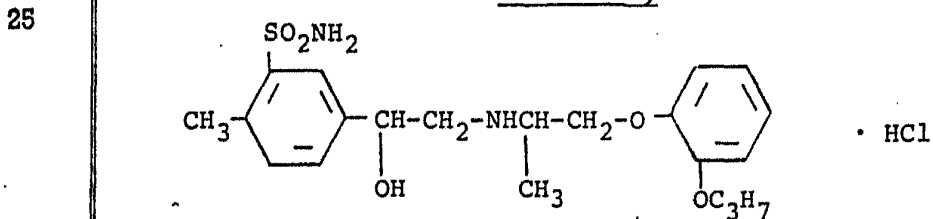
(2) Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{HCl}$)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,00	6,56	6,75
Encontrado:	54,97	6,60	6,59

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

1,34 (3H, d, CHCH_3), 3,85 (3H, s, OCH_3), 5,16 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 9



30 Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-propoxifenoxi)-1-metil-etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

1

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₁H₃₀N₂O₅S.HCl)


5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	54,95	6,81	6,10
Encontrado:	54,76	6,91	6,05

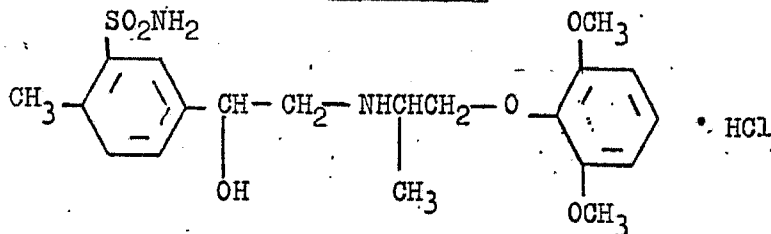
(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

0,96 (3H, t, OCH₂CH₂CH₃), 1,12 (3H, d, CHCH₃), 2,56

10

(3H, s, CH₃-) , 4,70 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 10



15

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2,6-dimetoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

20

Propiedades físicas y químicas


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₆S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,11	6,34	6,08
Encontrado:	51,89	6,54	5,92

25

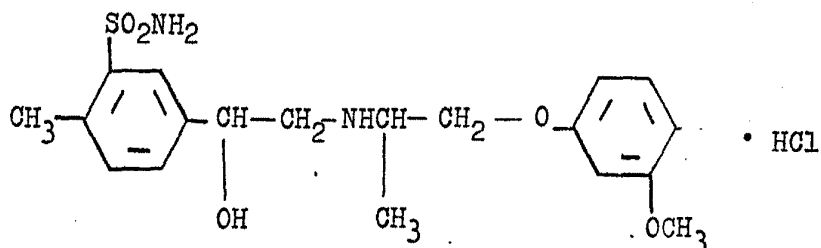
(3) RMN (d₆-DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,12 (3H, d, CHCH₃), 2,64 (3H, s, CH₃-) , 3,80 (6H, s, OCH₃), 4,72 (1H, m, CHOH).

30

1

EJEMPLO 11



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(3-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

10

Propiedades físicas y químicas


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₅S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,95	6,32	6,50
Encontrado:	52,73	6,23	6,40

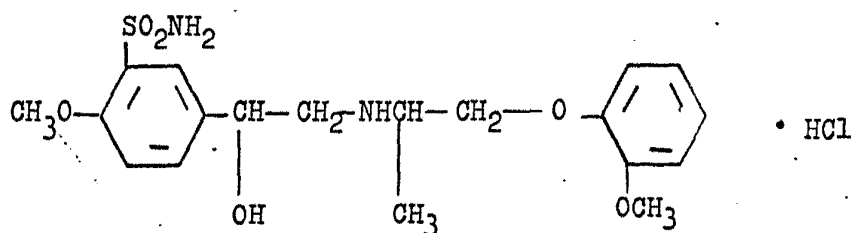
15

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

1,36 (3H, d, CHCH₃), 2,61 (3H, s, CH₃-) , 3,76 (3H, s, OCH₃), 5,08 (1H, m, CHOH).

20

EJEMPLO 12



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

30

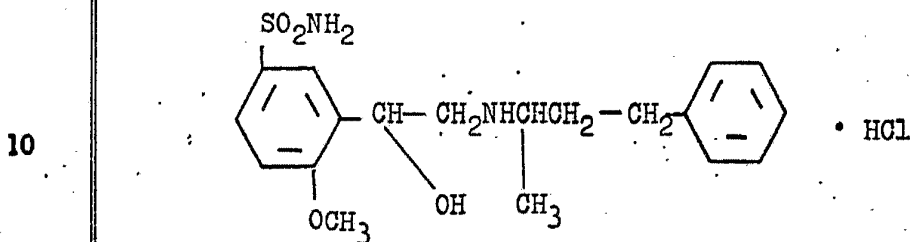
(2) Anal (C₁₉H₂₆N₂O₆S.HCl)

1		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	51,06	6,09	6,27
	Encontrado:	50,81	6,02	6,25

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

5 1,12 (3H, d, CHCH₃), 3,75 (3H, s, OCH₃), 3,87 (3H, s, OCH₃), 4,62 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 13



15 Hidrocloruro de 3-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-4-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

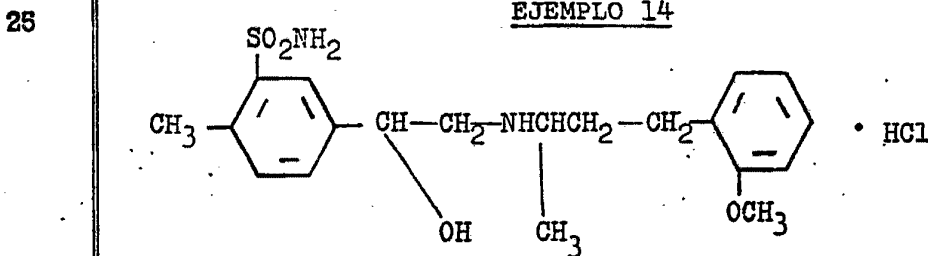
(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₄S.HCl)

20		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	55,00	6,56	6,75
	Encontrado:	54,61	6,57	6,54

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

1,33 (3H, d, CHCH₃), 3,88 (3H, s, OCH₃), 5,25 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 14



30 Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(2-metoxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida


1 Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 164-165°C

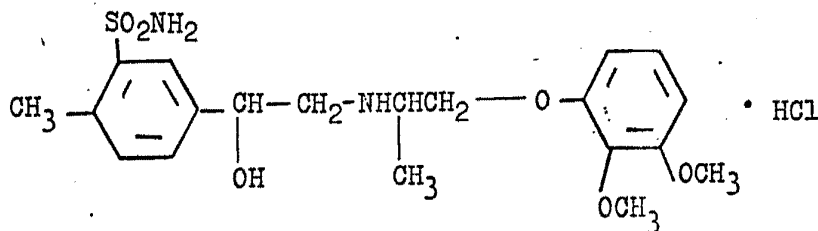
(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₄S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
5 Calculado :	56,00	6,81	6,53
Encontrado:	55,83	6,90	6,66

(3) RMN (CDCl₃ + d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

10 1,10 (3H, d, CHCH₃), 2,65 (3H, s, CH₃-) , 4,70 (1H, q, CHOH).

EJEMPLO 15



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2,3-dimetoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida


Propiedades físicas y químicas

20 (1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₆S.HCl.H₂O)

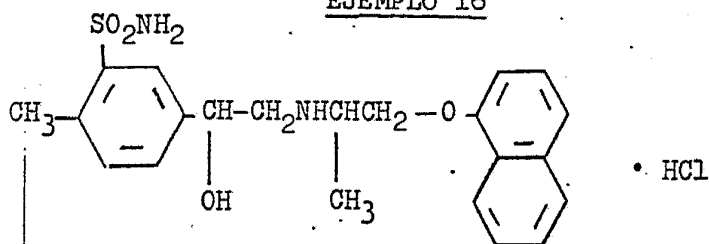
	C (%)	H (%)	N (%)
20 Calculado :	50,15	6,52	5,85
Encontrado:	49,74	6,18	5,26

25 (3) RMN (d₆-DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,18 (3H, d, CHCH₃), 2,65 (3H, s, CH₃-) , 3,94 (3H, s, OCH₃), 4,78 (1H, t, CHOH).

1

EJEMPLO 16



5

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[1-metil-2-(α -naftoxi)etil-amino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₂H₂₆N₂O₄S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	58,59	6,04	6,21
Encontrado:	57,99	6,31	6,08

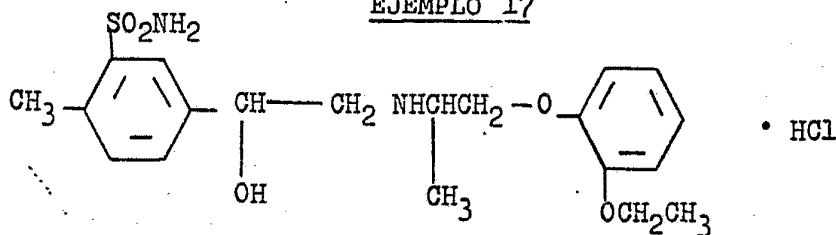
15

(3) RMN (d₆-DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,28 (3H, d, CHCH₃), 2,64 (3H, s, CH₃-) , 4,76 (1H, m, CHOH).

20

EJEMPLO 17



25

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-etocefenoxi)-1-metiletil-amino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₅S.HCl)

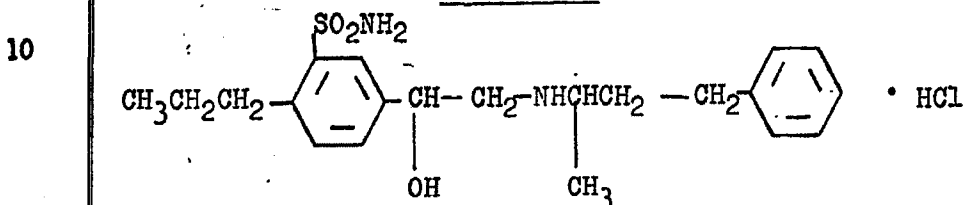
30

1	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	53,99	6,57	6,30
Encontrado:	53,67	6,77	6,39

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

5 1,07-1,15 (3H, d, CHCH₃), 1,34 (3H, t, CH₃CH₂O), 2,56
 (3H, s, CH₃-) , 4,02 (2H, q, CH₃CH₂O), 4,70 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 18



15 Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]-propilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

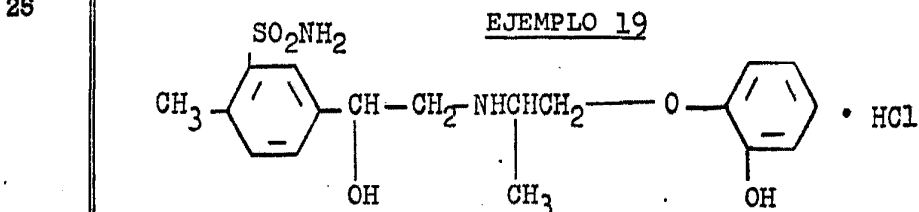
(2) Anal. (C₂₁H₃₀N₂O₃S.HCl)

20	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	59,07	7,32	6,56
Encontrado:	58,79	7,21	6,35

(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

25 1,0 (3H, t, CH₂CH₂CH₃), 1,08 (3H, d, CHCH₃), 4,76 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 19



30 Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-hidroxifenoxi)-1-metiletiamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

1

Propiedades físicas y químicas


(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₅S.HCl)

5

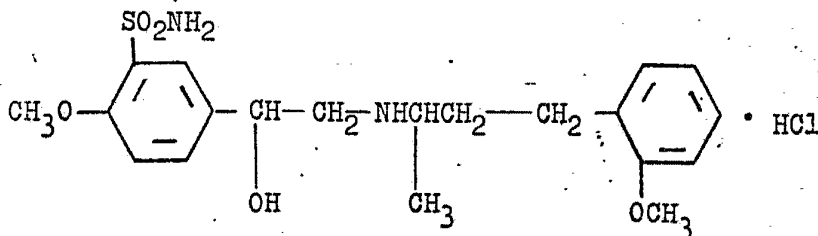
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	51,86	6,04	6,72
Encontrado:	51,92	6,14	6,66

(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,12 (3H, d, CHCH₃), 2,65 (3H, s, CH₃-) , 4,84 (1H, m, CHOH).

10

EJEMPLO 20



15

Hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(2-metoxifenil)-1-metil-propilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 180-185°C

20

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₅S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	53,98	6,57	6,30
Encontrado:	54,02	6,62	6,27

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

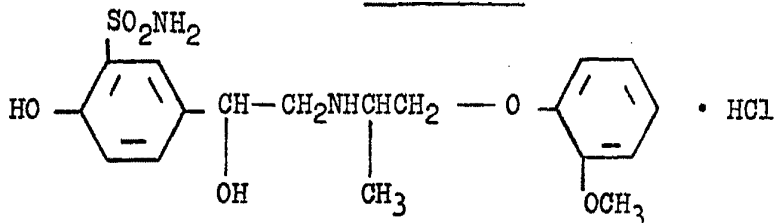
25

1,09 (3H, d, CHCH₃), 4,57 (1H, m, CHOH).

30

1

EJEMPLO 21



5

Hidrocloruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifeno-
xi)-1-metiletilamino]etil] bencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10

(1) p.f. 194-196°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₆S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Calculado :	49,92	5,82	6,47	7,41
Encontrado:	49,94	5,91	6,27	7,15

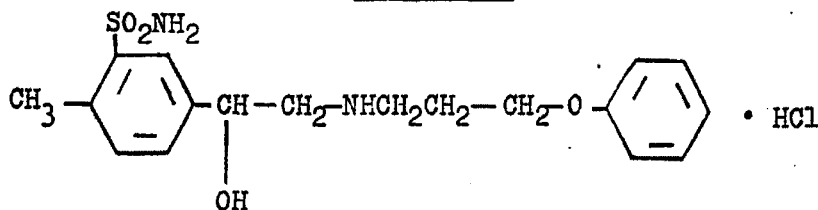
15

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

1,38 (3H, d, CHCH₃), 3,63 (3H, s, OCH₃), 5,00 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 22

20



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-(3-fenoxipropilamino)etil]-2-
metilbencenosulfonamida

25

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 149-151°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₄S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	53,93	6,29	6,99

30


1

C (%) H (%) N (%)

Encontrado: 53,69 6,31 6,53

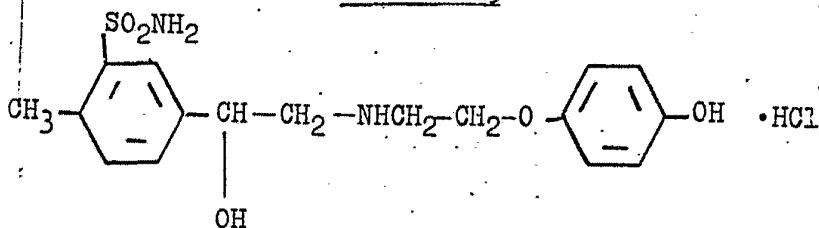
(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

5

1,84 (2H, m, CH₂CH₂CH₂), 2,56 (3H, s, CH₃-) , 3,90 (2H, t, CH₂CH₂O), 4,71 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 23

10



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

15

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₇H₂₂N₂O₅·S·HCl)


C (%) H (%) N (%)

Calculado : 50,68 5,75 6,95

Encontrado: 50,32 5,89 6,78

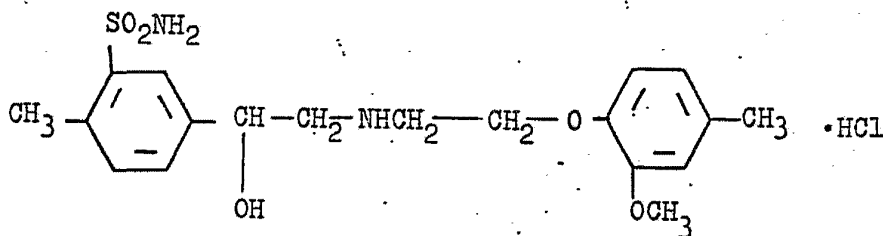
20

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

2,65 (3H, s, CH₃-) , 5,17 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 24

25



30

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxi-4-metilfenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida


1 Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 198-200°C

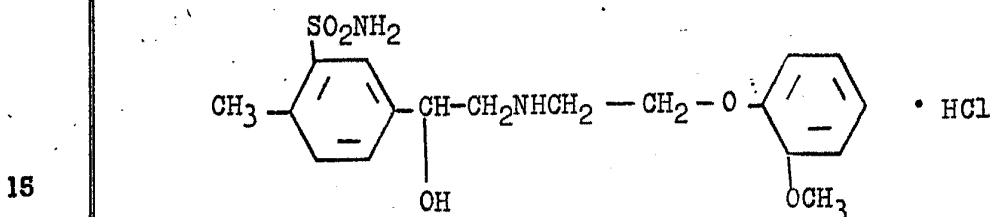
(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₅S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
5 Calculado :	52,96	6,31	6,50
Encontrado:	52,61	6,36	6,56

(3) RMN (d₆-DMSO + CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

2,26 y 2,6. (3H + 3H, s, CH₃- x 2), 3,78 (3H, s, OCH₃), 4,76 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 25



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida


20 Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 166-169°C

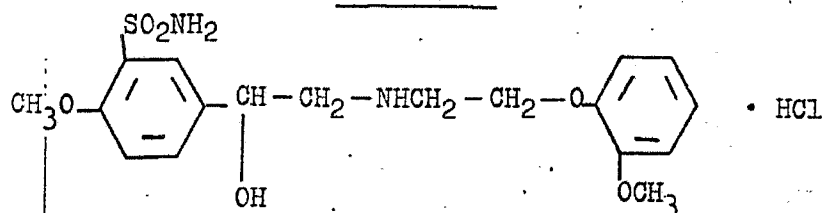
(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₅S.HCl.1/2H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)
25 Calculado :	50,76	6,15	6,58
Encontrado:	51,02	6,22	6,33

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

2,68 (3H, s, CH₃-) , 3,84 (3H, s, OCH₃), 4,12 (2H, t, NHCH₂CH₂O), 4,83 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 26



Hidrocioruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

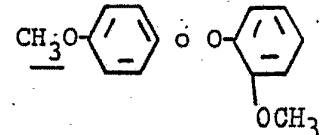
Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 179-180°C

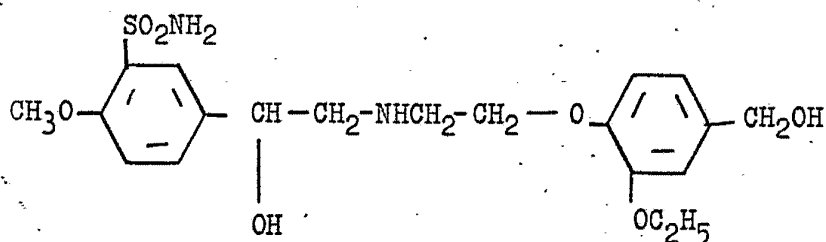
(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₆S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	49,94	5,82	6,47
Encontrado:	49,62	5,85	6,54

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

3,72 y 3,93 (3H + 3H, s, ) , 5,10 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 27



5-[1-Hidroxi-2-[2-(2-etoxi-4-hidroximetilfenoxi)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

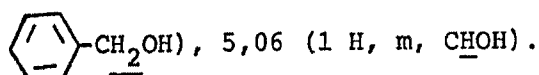
(1) p.f. 175-178°C

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₇S)

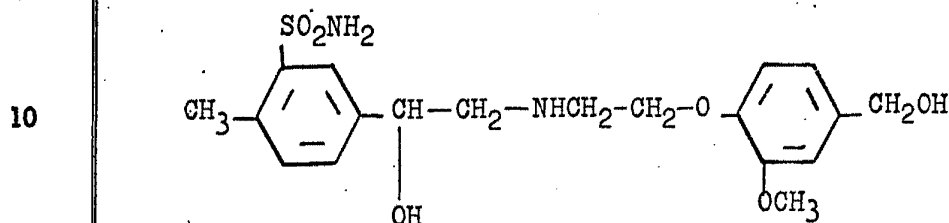
1	C (%)	H (%)	N (%)	
	Calculado :	54,53	6,41	6,36
	Encontrado:	54,43	6,37	6,31

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

5 1,21 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,94 (3H, s, OCH_3), 4,48 (2H, s,



EJEMPLO 28



15 5-[1-Hidroxi-2-[[2-(4-hidroximetil-2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida



Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 137-139°C

(2) Anal. ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$)

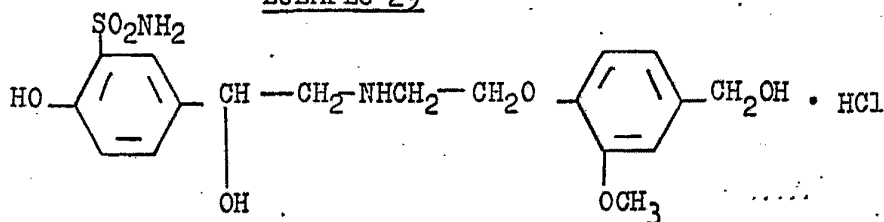
20	C (%)	H (%)	N (%)	
	Calculado :	55,60	6,38	6,82
	Encontrado:	55,56	6,56	6,76

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

25 2,56 (3H, s, CH_3 ) , 2,75 (2H, d, CHCH_2N), 2,92 (2H, t, NCH_2CH_2), 3,73 (3H, s, OCH_3), 4,00 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,40 (2H, s,  CH_2OH), 4,70 (1H, t, CHOH).

1

EJEMPLO 29



5

Hidrocioruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[2-(4-hidroxi metil-2-metoxifenoxi)etilamino]etil]bencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10

(1) p.f. 161-162,5°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₇S.HCl.H₂O

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	46,30	5,83	6,00
Encontrado:	46,38	5,73	5,65

15

(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O) ppm;

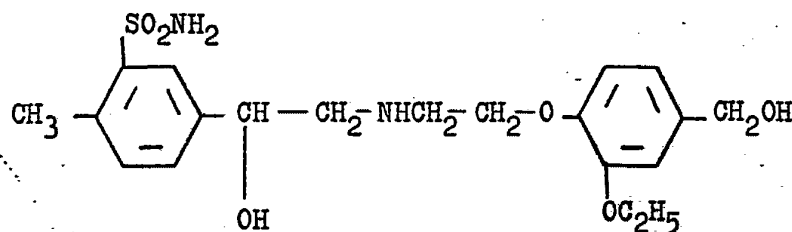
2,92 (2H, d, CHCH₂N), 3,10 (2H, t, NCH₂CH₂),

3,70 (3H, s, OCH₃), 4,10 (2H, t, CH₂CH₂O),

4,42 (2H, s, CH₂OH), 4,72 (1H, t, CHOH).

20

EJEMPLO 30



25

5-[1-Hidroxi-2-[2-(2-etoxi-4-hidroxi metilfenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas



(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₆S)

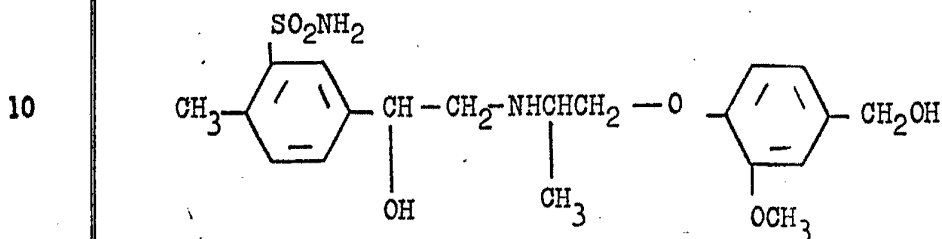
30

1		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	56,59	6,65	6,60
	Encontrado:	56,48	6,71	6,49

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm;

5
 1,21 (3H, t, CH₃CH₂O), 2,61 (3H, s, CH₃-) ,
 4,42 (2H, s, -CH₂OH), 5,03 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 31



15
5-[1-Hidroxi-2-[2-(4-hidroxi metil-2-metoxifenoxi)-1-metil-etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida



Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂S)

20		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	56,59	6,65	6,60
	Encontrado:	56,79	6,50	6,46

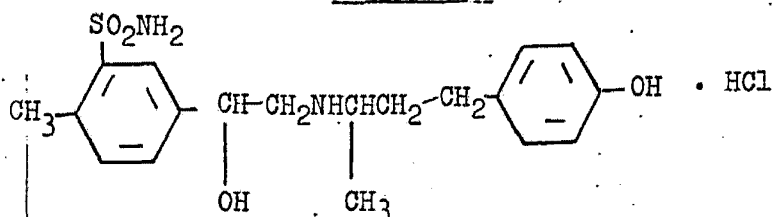
(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O) ppm:

25
 1,00-1,16 (3H, d, CHCH₃), 2,57 (3H, s, CH₃-) ,
 3,72 (3H, s, OCH₃), 4,45 (2H, s, -CH₂OH),
 4,72 (1H, m, CHOH).

30

1

EJEMPLO 32



5

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(4-hidroxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₄S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,00	6,56	6,75
Encontrado:	55,19	6,47	6,55

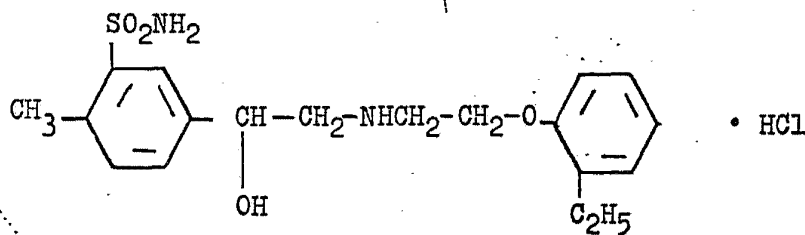
15

(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,10 (3H, d, CHCH₃), 2,61 (3H, s, CH₃-C₆H₄),
4,66 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 33

20



25

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-etilfenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 153-155°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₄S.HCl)

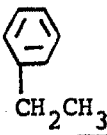

30

1

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,00	6,56	6,75
Encontrado:	54,91	6,48	6,70

(3) RMN (d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

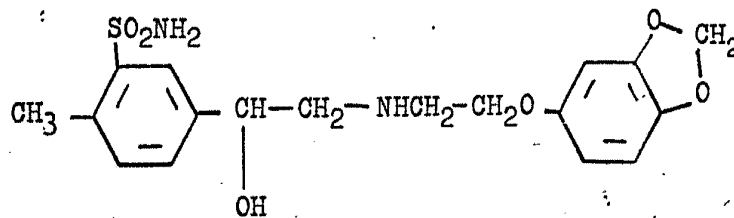
5

1,12 (3H, t, ) , 2,59 (3H, s, ) ,

4,72 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 34

10



5-[1-Hidroxi-2-[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)etilamino]etil]-

15

2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas ²

(1) p.f. 131-133°C

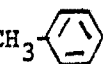
(2) Anal. (C₁₈H₂₂N₂O₆S),

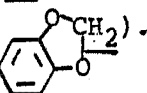
20

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	54,81	5,62	7,10
Encontrado:	54,74	5,58	7,26

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

25

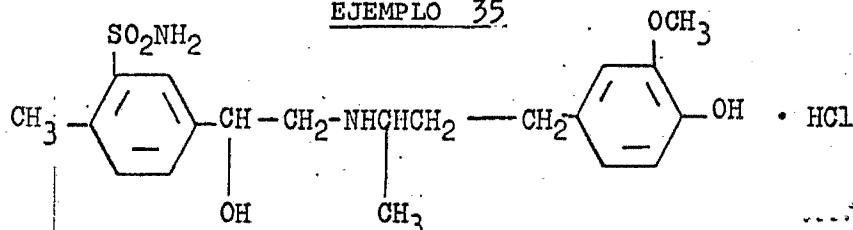
2,58 (3H, s, ) , 4,68 (1H, t, CHOH),

5,94 (2H, s, ) -

30

1

EJEMPLO 35



5

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₂₀H₂₈N₂O₅S.HCl)

	C (%)	N (%)	H (%)
Calculado :	53,98	6,57	6,30
Encontrado:	53,57	6,72	6,15

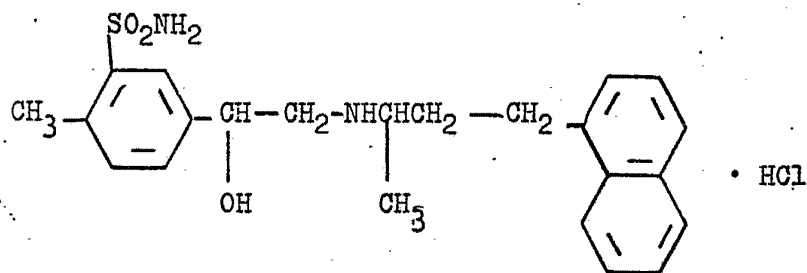
15

(3) RMN (CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

1,00 (3H, d, CHCH₃), 2,60 (3H, s, CH₃-C₆H₄),
3,80 (3H, s, OCH₃), 4,58 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 36

20



25

Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[1-metil-3-(1-naftil)propilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas


30

(1) Forma amorfa

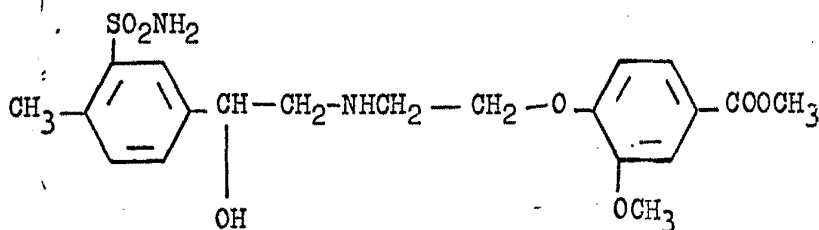
(2) Anal. (C₂₃H₂₈N₂O₃S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	61,52	6,51	6,24
Encontrado:	61,48	6,62	6,21

(3) RMN (d_6 -DMSO + $CDCl_3$ + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,15 (3H, d, $CHCH_3$), 2,62 (3H, s, CH_3 -) ,
4,70 (1H, m, $CHOH$).

EJEMPLO 37



5-[2-[2-(2-Metoxi-4-metoxycarbonilfenoxi)etilamino]-1-hidroxi-
xietil]-2-metilbencenosulfonamida


Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 142-144°C

(2) Anal. ($C_{20}H_{26}N_2O_7S$)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	54,78	5,98	6,39
Encontrado:	54,91	5,92	6,27

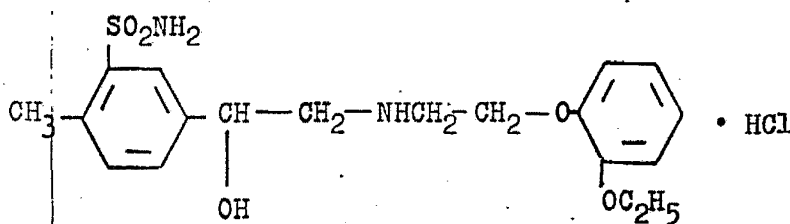
(3) RMN ($CDCl_3$) ppm:

2,64 (3H, s, CH_3 -) , 3,08 (2H, t, NCH_2CH_2),

3,88 (6H, s, $COOCH_3$ + OCH_3), 4,17 (2H, t, CH_2CH_2O),

4,76 (1H, t, $CHOH$).

EJEMPLO 38



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 155-157°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₅S.HCl)

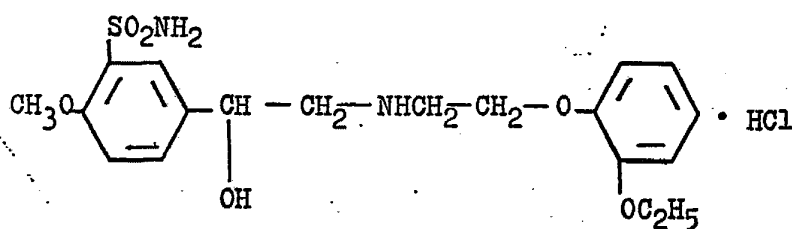
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	52,96	6,31	6,50
Encontrado:	52,67	6,38	6,37

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

1,15 (3H, t, CH₃CH₂O), 2,60 (3H, s, CH₃-C₆H₄),

3,96 (2H, q, CH₃CH₂O), 5,12 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 39



Hidrocloruro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 183-184,5°C

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₆S.HCl)

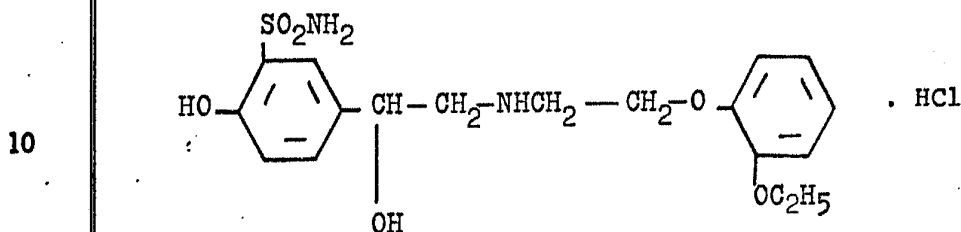
30

1		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	51,06	6,09	6,27
	Encontrado:	50,70	6,14	6,05

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

5
1,16 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,80-4,10 (5H, $\text{OCH}_3 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$),
5,12 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 40



Hidrocloruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[2-(2-etoxifenoxi)etilamino]etil] bencenosulfonamida

15 Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 199-200,5°C

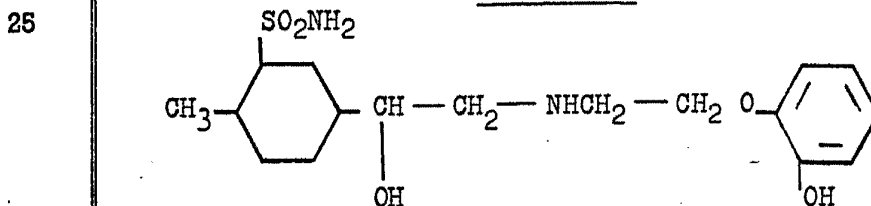
(2) Anal. ($\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$)

20		C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado :	47,94	6,04	6,21
	Encontrado:	47,94	5,75	6,21

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

1,10 (3H, t, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,96 (2H, q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 5,00 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 41



30 5-[1-Hidroxi-2-[2-(2-hidroxfenoxi)etilamino]etil]-2-metil-bencenosulfonamida

1

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 102-104°C


(2) Anal. (C₁₇H₂₂N₂O₅S)

5

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,72	6,05	7,64
Encontrado:	55,61	6,21	7,59

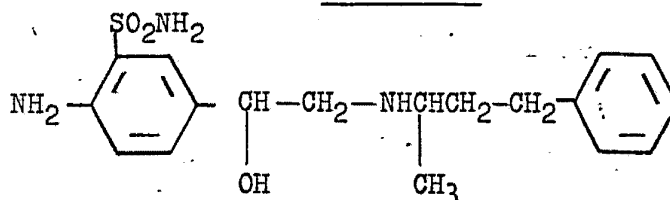
(3) RMN (CDCl₃) ppm:

10

2,59 (3H, s, CH₃-) , 2,90 (2H, t, CH₂CH₂N),
4,02 (2H, t, CH₂CH₂O), 4,79 (1H, t, CHOH).

EJEMPLO 42

15



2-Amino-5-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]benzenosulfonamida

20

Propiedades físicas y químicas

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₈H₂₅N₃O₃S)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	59,48	6,93	11,56
Encontrado:	59,69	7,02	11,48

25

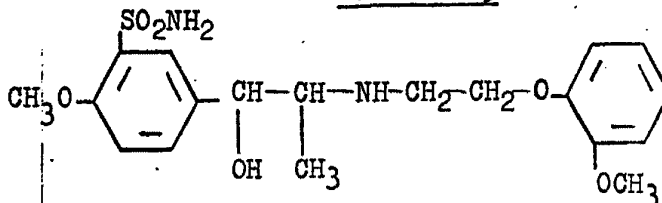
(3) RMN (CDCl₃) ppm:

1,11 (3H, d, CHCH₃), 4,59 (1H, t, CHOH).

30

1

EJEMPLO 43



5

5-[1-Hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 151-153°C

10

(2) Anal. (C₁₉H₂₆N₂O₆S)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	55,60	6,38	6,82
Encontrado:	55,25	6,38	6,66

(3) RMN (d₆-DMSO) ppm:

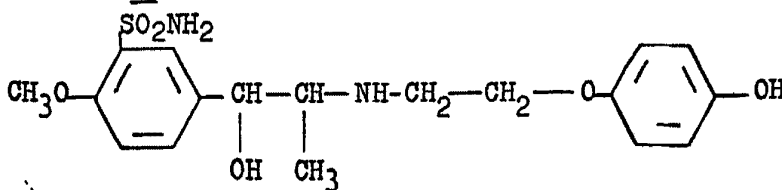
15

0,79 (3H, d, CHCH₃), 3,76 y 3,90 (3H + 3H, CH₃O-C₆H₄-O)

(C₆H₄(OCH₃))₂, 4,30 (1H, d, CHOH).

EJEMPLO 44

20



5-[1-Hidroxi-2-[2-(4-hidroxfenoxi)etilamino]propil]-2-metoxibencenosulfonamida

25

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 166-168°C

(2) Anal. (C₁₈H₂₄N₂O₆S)

30

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	54,53	6,10	7,07
Encontrado:	54,31	6,16	6,94

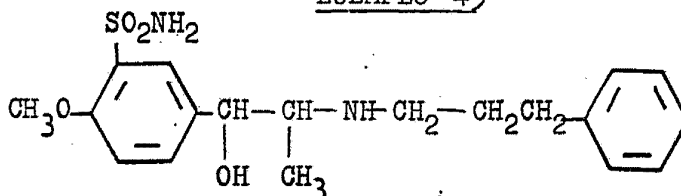
1

(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

0,76 (3H, d, $CHCH_3$), 4,26 (1H, d, $CHOH$).

EJEMPLO 45

5



5-[1-Hidroxi-2-(3-fenilpropilamino)propil]-2-metoxibenceno-
sulfonamida

10

Propiedades físicas y químicas

(1) p.f. 130-132°C

(2) Anal. ($C_{19}H_{26}N_2O_4S$)

15

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	60,30	6,92	7,40
Encontrado:	60,16	6,96	7,15

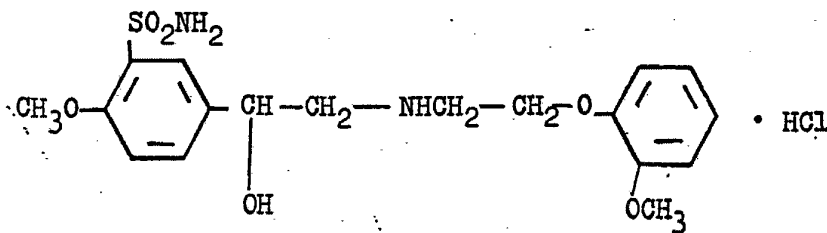
(3) RMN (d_6 -DMSO) ppm:

0,73 (3H, d, $CHCH_3$), 3,88 (3H, s, OCH_3),

4,26 (1H, d, $CHOH$).

20

EJEMPLO 46



25

Se introducen en un autoclave 10 g de 5-[N-bencil-N-[2-(2-metoxifenoxi)etil] aminoacetil]-2-metoxibencenosulfonamida, 100 ml de metanol, 1,85 ml de ácido clorhídrico concentrado y 1 g de paladio al 10 % en carbón y la mezcla se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente en atmósfera

30

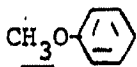
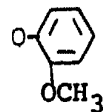
1 de hidrógeno gaseoso. Después se separa por filtración el catalizador de paladio en carbón, se agrega al filtrado una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado, se destila el disolvente a presión reducida y al residuo así obtenido se añaden 50 ml de etanol para formar cristales que se recuperan por filtración en la trompa de agua y se secan para dar 8,28 g de cristales incoloros de hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida. Después el producto se recrystaliza de etanol. El producto tiene las siguientes propiedades físicas y químicas.

1) Punto de fusión: 179-181°C

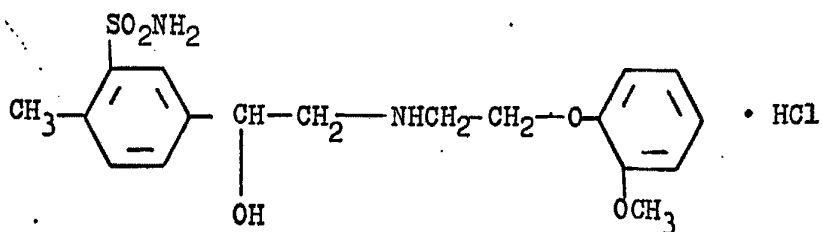
2) Análisis elemental para $C_{18}H_{24}N_2O_6S \cdot HCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	49,94	5,82	6,47
Encontrado:	49,85	5,79	6,43

3) Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) ppm:

3,72 y 3,93 (3H + 3H, s,  o ),
5,10 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 47



(1) En 200 ml de metanol se disuelven 20 g de 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. Después de agregar 20 ml de etanol conteniendo alrededor de 10 % de cloruro de hidrógeno y 1 g de


1 paladio al 10 % en carbón, la mezcla se sacude en una co-
rriente de hidrógeno gaseoso. Cuando cesa la absorción de
5 hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y el fil-
trado se destila a presión reducida. El residuo se disuelve
en 100 ml de etanol mientras está caliente y la solución se
deja en reposo durante la noche en una cámara de hielo; obte-
niéndose 12,8 g de cristales incoloros de tipo α de 5-[1-
hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbenceno-
sulfonamida. Las propiedades físicas y químicas del produc-
to son las siguientes:

1) Punto de fusión: 169-171°C

2) Análisis elemental para $C_{18}H_{24}N_2O_5S.HCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	51,86	6,04	6,72
Encontrado:	51,65	6,23	6,64

3) Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO +
CDCl₃ + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

2,68 (3H, s, CH_3 -) ,

3,04 (2H, t, NCH_2CH_2)

3,84 (3H, s, OCH₃)

4,12 (2H, t, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$)

4,83 (1H, t, CHOH)

4) Difracción de rayos X (Cu-K α energía eléctrica 40 KV,
30 mA, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$)

Distancia (\AA)

Intensidad re-
lativa (I)*

15,50

muy intensa

7,76

muy intensa

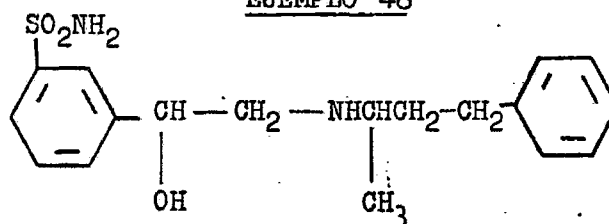
6,07

débil

	<u>Distancia (Å)</u>	<u>Intensidad re- lativa (I)*</u>		
1	5,40	débil		
	5,16	muy intensa		
	4,67	débil		
5	4,53	intensa		
	3,87	media		
	3,60	media		
	3,58	media		
10	* La intensidad relativa se observa empleando un patrón opcional			
15	(2) En 250 ml de etanol se disuelve un residuo obtenido por reducción de 58 g de 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)etilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida como en la etapa (1) anterior, mientras está todavía caliente. La solución se agita fuertemente enfriando con hielo para precipitar finos cristales incoloros que se recuperan por filtración en la trompa de agua y se lavan con una pequeña cantidad de etanol para dar 46 g de cristales de tipo β . El			
20	producto tiene las siguientes propiedades.			
	1) Punto de fusión: 158-160°C			
	2) Análisis elemental para C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₅ S.HCl:			
	C (%)	H (%)	N (%)	
	Calculado :	51,86	6,04	6,72
	Encontrado:	51,71	6,13	6,59
25	3) Espectro de resonancia magnética nuclear: el mismo que en el tipo α .			
30	4) Difracción de rayos X (Cu-Kα potencia eléctrica 40 KV, 30 mA, λ = 1,5418 Å)			

	<u>Distancia (Å)</u>	<u>Intensidad re lativa (I) %</u>
1	8,67	media
	6,76	media
	6,33	débil
5	5,90	débil
	4,90	media
	4,74	media
	4,67	intensa
	4,46	intensa
10	4,29	intensa
	3,92	muy intensa
	3,72	intensa
	3,20	intensa
	3,12	débil

EJEMPLO 48



20 En 50 ml de metanol se disuelven 1,5 g de 2-cloro-5-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilamino)etil]bencenosulfonamida. Después de agregar 0,5 g de paladio al 10 % en carbón, se efectúa la reducción catalítica a la temperatura ambiente y presión normal. Cuando cesa la absorción de hidrógeno, se separa el catalizador por filtración y se lava

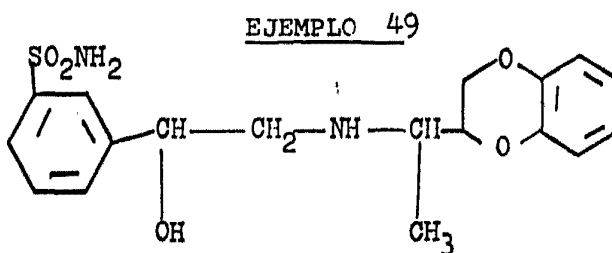
25 con 200 ml de metanol. La solución metanólica se combina con el filtrado y se destilan a presión reducida. El residuo se disuelve en 30 ml de agua y, después de separar la materia

30 no disuelta, la solución se alcaliniza por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico. Después la mezcla de

1 reacción se extrae con 100 ml de acetato de etilo mientras
se enfría. El extracto se lava con agua, se seca sobre sul-
fato magnésico anhidro y después se destila el disolvente a
5 presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en
columna de gel de sílice, el producto se eluye con una mez-
cla de acetato de etilo y metanol 9:1 en volumen y las frac-
ciones que contienen el producto deseado se recogen y secan
a presión reducida para dar 0,72 g de un sólido amorfo de
color caramelo de 3-[1-hidroxi-2-(1-metil-3-fenilpropilami-
10 no)etil] bencenosulfonamida.

El compuesto obtenido en este ejemplo coincide con
el obtenido en el Ejemplo 1 en el espectro de resonancia mag-
nética nuclear, en el espectro de absorción infrarrojo y en
cromatografía en capa fina.

15 Siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo
70, se obtiene el compuesto del siguiente Ejemplo 71.



20 3-[1-Hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil] bence-
nosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

25

(1) Forma amorfa

(2) Anal. (C₁₈H₂₂N₂O₅S.HCl)

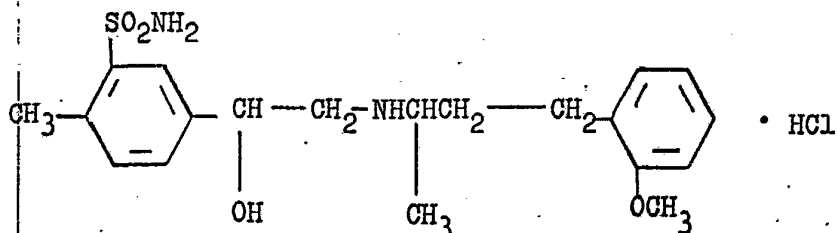
	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	51,97	5,57	6,74
Encontrado:	51,76	5,63	6,61

30

(3) RMN (CDCl₃) ppm:

1,35 (3H, d, CHCH₃), 5,13 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 50



10

15

20

(1) En 1000 ml de metanol se disuelven 110 g de 5-[2-[N-bencil-3-(2-metoxifenil)-1-metilpropilamino]acetil]-2-metilbencenosulfonamida. Después de agregar 10,2 g de borohidruro sódico y agitar durante la noche a la temperatura ambiente, el metanol se destila a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y se destila a presión reducida para dar alrededor de 114 g de una mezcla de diastereómeros i_1 e i_2 de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-3-(2-metoxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida como producto oleoso viscoso. El producto se somete a cromatografía en columna de gel de sílice, se recuperan separadamente los isómeros i_1 e i_2 empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo 5:1 en volumen y cada uno de ellos se purifica de nuevo con una mezcla de benceno y acetato de etilo 9:1 en volumen, obteniéndose por separado los compuestos i_1 e i_2 como sustancias oleosas viscosas e incoloras.

25

30

(2) En 200 ml de metanol se disuelven 8,5 g del compuesto i_1 antes obtenido. Después de agregar 1,0 g de paladio al 10 % en carbón y 0,1 ml de ácido clorhídrico concentrado, se lleva a cabo la reducción catalítica a la temperatura ambiente y presión normal. Cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador se separa por

1 filtración y el filtrado se destila a presión reducida. El
residuo se somete a cromatografía en columna de gel de síli-
ce y el producto se eluye empleando una mezcla de cloroformo
5 e incoloro. El producto se cristaliza de isopropanol para
dar 4,95 g de cristales blancos del isómero i_1 de hidroclo-
ruro de 5-[1-hidroxi-2-[3-(2-metoxifenil)-1-metilpropilami-
no]etil]-2-metilbencenosulfonamida. El producto tiene las
siguientes propiedades:

10

1) Punto de fusión: 176,5-177,5°C

2) Análisis elemental $C_{20}H_{29}N_2O_4S$ Cl:


	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	56,00	6,81	6,53
Encontrado:	55,90	6,89	6,48

15

3) Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$ +

d_6 -DMSO + D_2O + Na_2CO_3) ppm:

1,10 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$),

2,66 (3H, s, $\underline{CH_3}$ -)

20

3,82 (3H, s, OCH_3)

4,72 (1H, q, \underline{CHOH})

25

(3) Siguiendo el procedimiento de la etapa (1) ante-
rior y empleando 8,0 g del isómero i_2 , se obtienen 4,6 g de
cristales blancos del isómero i_2 del hidrocloruro de 5-[1-hi-
droxi-2-[3-(2-metoxifenil)-1-metilpropilamino]etil]-2-metil-
bencenosulfonamida. El producto tiene las siguientes propie-
dades:

30

1) Punto de fusión: 151,5-153,5°C


2) Análisis elemental para $C_{20}H_{29}N_2O_4S$ Cl:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	56,00	6,81	6,53
Encontrado:	55,91	7,11	6,49

3) Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ +

d₆-DMSO + D₂O + Na₂CO₃) ppm:

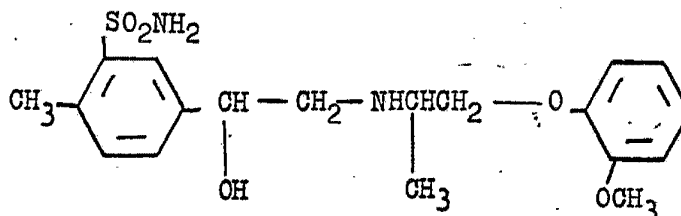
1,08 (3H, d, CHCH₃),

2,64 (3H, s, CH₃-)

3,80 (3H, s, OCH₃)

4,68 (1H, q, CHOH).

EJEMPLO 51



(1) En 1000 ml de metanol se disuelven 166,4 g de 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-2-(2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. Después de agregar 13 g de paladio al 10 % en carbón, se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno. A continuación se filtra el catalizador y el metanol se destila a presión reducida. El residuo se sumerge en 200 ml de etanol y los cristales se recuperan por filtración para obtener 26,6 g de cristales crudos del isómero i₂ de la 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. El producto se recrystaliza cuatro veces de etanol para dar el isómero i₂ de la 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. El producto tiene las siguientes propiedades físicas y químicas.


1) Punto de fusión: 153-154°C

2) Análisis elemental para $C_{19}H_{26}N_2O_2S$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	57,85	6,64	7,10
Encontrado:	57,72	6,60	6,98

3) Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) ppm:

1,10 (3H, d, CHCH_3),

2,62 (3H, s, CH_3 -)

3,72 (3H, s, OCH_3)

4,74 (1H, m, CHOH)

(2) Por otra parte, el filtrado se deja en reposo durante la noche a la temperatura ambiente y los cristales formados se recuperan por filtración para dar 72,1 g de cristales crudos del isómero i_1 de la 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. Repitiendo la recristalización del producto cuatro veces en etanol, se obtiene el isómero i_1 de la 5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifenoxi)-1-metiletilamino]etil]-2-metilbencenosulfonamida. El producto tiene las siguientes propiedades físicas y químicas.


1) Punto de fusión: 145-147°C

2) Análisis elemental para $C_{19}H_{26}N_2O_5S$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	57,85	6,64	7,10
Encontrado:	57,75	6,66	7,06

3) Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) ppm:

1,06 (3H, d, CHCH_3)

2,59 (3H, s, CH_3 -)

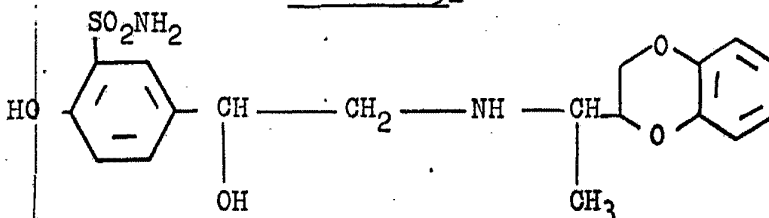
1

3,76 (3H, s, OCH₃)

4,66 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 52

5



Producción de (i₁-i₁) e (i₂-i₁) de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]bencenosulfonamida

10

(1) Se calienta a reflujo durante 2 horas, con agitación, una mezcla de 10,76 g (0,04 moles) de N-bencil-N-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina (i₁), 7,68 g (0,02 moles) de 2-benciloxi-5-bromoacetilbencenosulfonamida y 50 ml de metil-etil-cetona y después la metil-etil-cetona se separa por destilación a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluye empleando una mezcla de cloroformo y acetato de etilo 2:2 en volumen para dar 9,6 g del isómero crudo i₁, de la 2-benciloxi-5-[N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilaminoacetil]-bencenosulfonamida.

15

20

25

(2) El producto se disuelve en 300 ml de metanol y, después de agregar al mismo 3 g de borohidruro sódico a la temperatura ambiente, la mezcla se agita durante 2 horas. Después el metanol se separa por destilación, se agregan 100 ml de agua y el producto se extrae con 300 ml de acetato de etilo. Se recupera la capa de acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato magnésico anhidro y el acetato de etilo se destila a presión reducida. El residuo se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluye em-

30

1 pleando una mezcla de cloroformo y acetato de etilo 2:1 en
volumen para dar primero 4,0 g de (i_1-i_1) de 2-benciloxi-
5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]
5 etil]bencenosulfonamida y después 1,2 g de (i_2-i_1) de 2-
benciloxi-5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-(1,4-benzodioxan-2-il)
5 etilamino]etil]bencenosulfonamida.

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) del (i_1-i_1)
obtenido anteriormente, ppm:

1,19 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$)

10 4,60 (1H, q, \underline{CHOH})

Espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) del (i_2-i_1)
ppm:

1,16 (3H, d, $\underline{CHCH_3}$)

4,42 (3H, t, \underline{CHOH})

15 (3)-(a). En 100 ml de metanol se disuelven 4,0 g de
2-benciloxi-5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-
il)etilamino]etil]bencenosulfonamida (i_1-i_1) y después de
agregar 0,5 g de paladio al 10 % en carbón y una gota de
ácido clorhídrico alcohólico, se absorbe la cantidad teóri-
ca de hidrógeno a la temperatura ambiente. Después se filtra
20 el catalizador, se añade al filtrado un ligero exceso de áci-
do clorhídrico alcohólico y el metanol se destila a presión
reducida. Se añade éter al residuo con lo que éste solidifi-
ca. El sólido obtenido por filtración en la trompa de agua
25 se recristaliza de metanol para dar 2,5 g de cristales inco-
loros de hidrocioruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-
benzodioxan-2-il)etilamino]etil]bencenosulfonamida (i_1-i_1)
con un punto de fusión de 132-134°C.

30 Análisis elemental para $C_{18}H_{22}N_2O_6 \cdot S \cdot HCl$:

1	C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado : 50,17	5,38	6,50
	Encontrado: 50,23	5,41	6,45

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ + d₆-DMSO):

5
δ : 1,90 (3H, d, CHCH₃)
5,20 (1H, m, CHOH)

(3)-(b) En 50 ml de metanol se disuelve 1 g de 2-bencil-oxi-5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]bencenosulfonamida (i₂-i₁,) y después de agregar 0,5 g de paladio al 10 % en carbón y una gota de ácido clorhídrico alcohólico, se absorbe la cantidad teórica de hidrógeno a la temperatura ambiente. Después se filtra el catalizador, se agrega al filtrado un ligero exceso de ácido clorhídrico alcohólico y el metanol se destila a presión reducida. Se añade éter al residuo con lo que éste solidifica. El sólido obtenido por filtración en la trompa de agua se recristaliza de isopropanol para dar 0,4 g de cristales incoloros de hidrocioruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]bencenosulfonamida (i₂-i₁,) con un punto de fusión de 205-210°C.

Análisis elemental para C₁₈H₂₂N₂O₆S.HCl:

15	C (%)	H (%)	N (%)
	Calculado: 50,17	5,38	6,50
20	Encontrado: 49,96	5,35	6,56

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ + d₆-DMSO):

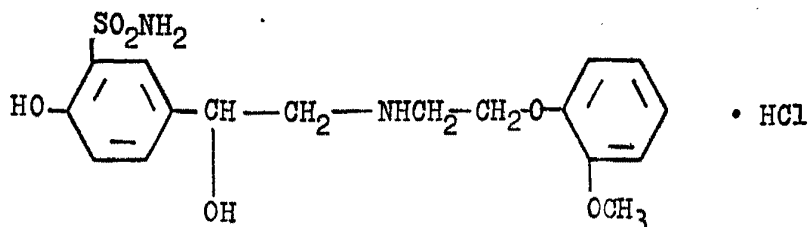
25
δ : 1,91 (3H, d, CHCH₃)
5,23 (1H, m, CHOH).

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 74, se obtiene el compuesto del siguiente Ejemplo 75.

30

1

EJEMPLO 53



5

Hidrocloruro de 2-hidroxi-5-[1-hidroxi-2-[2-(2-metoxifeno-
xi)etilamino]etil]bencenosulfonamida

Propiedades físicas y químicas

10

(1) p.f. 192-197°C

(2) Anal. (C₁₇H₂₂N₂O₆S.HCl)

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	48,74	5,53	6,59
Encontrado:	48,57	5,65	6,44

15

(3) RMN (CDCl₃ + d₆-DMSO) ppm:

3,76 (3H, s, OCH₃), 5,09 (1H, m, CHOH).

EJEMPLO 54

20

(1) En 300 ml de metil-etil-cetona se disuelven 7,3 g de 5-bromoacetil-2-metoxibencenosulfonamida y 12,4 g de N-bencil-1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamina y después de calentar la solución a reflujo durante una hora, el disolvente se separa por destilación. Se agrega éter al residuo, se filtra el hidrobromuro de la amina secundaria así precipitado y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo pegajoso obtenido se somete a cromatografía en columna de gel de sílice y se eluye empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo 95:5 en volumen. Después el producto se somete a cromatografía en capa fina de gel de sílice, empleando una mezcla de bencenc y acetato de etilo 2:1 en volumen para obtener 4,7 g del isómero i₁, de la 5-[N-bencil-N-[1-(1,4-

25

30

1 benzodioxan-2-il)etilamino]acetil]-2-metoxibencenosulfona-
mida que presenta un Rf de 5,7 y 4,2 g del isómero i_2 , que
presenta un Rf de 4,1, en forma de sustancias oleosas.

5 (2) En 80 ml de metanol se disuelven 4 g del isómero
 i_1 , de la aminocetona antes citada y después de agregar
0,8 g de borohidruro sódico mientras se agita y se enfría
con hielo, la mezcla se agita durante tres horas más a la
temperatura ambiente. Después el disolvente se separa por
10 destilación y el residuo se extrae tres veces con 20 ml ca-
da vez de cloroformo. Los extractos se combinan entre sí,
se lavan con agua, se secan sobre sulfato magnésico anhidro
y se evaporan a sequedad para dar 3,2 g de un residuo pega-
joso. El producto se somete a cromatografía en columna de
15 gel de sílice y se eluye empleando una mezcla de cloroformo
y metanol 95:5 en volumen para dar 2,5 g de un polvo del
isómero i_1 , de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzo-
dioxan-2-il)etilamino]] etil]-2-metoxibencenosulfonamida.

20 Siguiendo el procedimiento utilizado para la produc-
ción del isómero i_1 , anterior y empleando 4 g del isómero
 i_2 , de la aminocetona, se obtienen 2,8 g de un polvo acara-
melado del isómero i_2 , de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-
(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]] etil]-2-metoxibencenosul-
fonamida.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) de i_1 , ppm:

1,14 (3H, d, CHCH_3)

4,00 (3H, s, OCH_3)

4,65 (1H, m, CHOH).

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3) de i_2 , ppm:

1,07 (3H, d, CHCH_3)

3,94 (3H, s, OCH_3)

1 4,57 (1H, m, $\underline{\text{CHOH}}$).

5 (3) Una mezcla de 2 g del isómero i_1 , de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]]etil]-2-metoxibencenosulfonamida, 400 mg de paladio al 10 % en carbón, 40 ml de metanol y 0,4 mg de ácido clorhídrico concentrado se somete a reducción catalítica a la temperatura ambiente y a la presión normal y cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno se filtra el catalizador. Después el filtrado se evapora a sequedad. El residuo de color caramelo así formado se cristaliza de isopropanol para dar 1,2 g del hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida (i_1), deseado, con un punto de fusión de 201-202°C.

10

15

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$:

	C (%)	H (%)	N (%)
Calculado :	51,29	5,66	6,30
Encontrado:	50,81	5,55	6,11

Espectro de resonancia magnética nuclear ($\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O} +$

20

Na_2CO_3) ppm:

1,16 (3H, d, $\underline{\text{CHCH}_3}$)

3,94 (3H, s, OCH_3)

4,66 (1H, m, $\underline{\text{CHOH}}$).

25

Siguiendo el procedimiento utilizado en la producción del isómero i_1 , antes citado y empleando 2 g del isómero i_2 , de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]]etil]-2-metoxibencenosulfonamida, se obtienen 1,5 g del hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida deseado (i_2), con un punto de fusión de 215-217°C.

30

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{N}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$:

1	C (%)	H (%)	N (%)	
	Calculado :	51,29	5,66	6,30
	Encontrado:	50,88	5,64	6,14

Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃ + D₂O +

5 Na₂CO₃) ppm:
1,14 (3H, d, CHCH₃)
3,96 (3H, s, OCH₃)
4,59 (1H, m, CHOH).

10 En el epígrafe (4) dado a continuación se describe el procedimiento de separación de la mezcla racémica (i₁) basado en los átomos de carbono asimétricos *₃ y *₄ obtenidos en el Ejemplo 76 y además de los isómeros (i₁, -i₁) y (i₁, -i₂) basado en los átomos de carbono asimétricos *₁ y *₃ y el procedimiento de reducción de cada isómero así separado está descrito en el siguiente epígrafe (5).

15 (4) Se someten a cromatografía en columna de gel de sílice 9 g del isómero i₁, de 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]]etil]-2-metoxibencenosulfonamida, producido en la etapa (2) anterior, y se eluye empleando una mezcla de benceno y acetato de etilo 8:2 en volumen para dar 3,7 g del isómero (i₁, -i₁) y 1,5 g del isómero (i₁, -i₂) así como 3,2 g de una mezcla de isómeros (i₁, -i₁) y (i₁, -i₂) todos ellos en forma de polvo.

25 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) de (i₁, -i₁), ppm:

1,20 (3H, d, CHCH₃)
3,94 (3H, s, OCH₃)
4,60 (1H, m, CHOH).

30 Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl₃) de (i₁, -i₂), ppm:

1
1,16 (3H, d, CHCH_3)
3,90 (3H, s, OCH_3)
4,44 (1H, m, CHOH).

5
10
15
(5) Una mezcla de 1,5 g del isómero ($i_1, -i_1$) de la 5-1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida, 300 mg de paladio al 10 % en carbón, 30 ml de metanol y 0,3 ml de ácido clorhídrico concentrado se somete a reducción catalítica a la temperatura ambiente y a la presión normal y cuando se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador se separa por filtración. Después el filtrado se evapora a sequedad y el residuo siruposo se cristaliza de isopropanol para dar 1,2 g del hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida deseado ($i_1, -i_1$), con un punto de fusión de 209-211°C.

Análisis elemental para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot\text{HCl}$:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Calculado :	51,29	5,66	6,30	7,97
Encontrado:	51,00	5,74	6,47	7,92

20
Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) ppm:

1,37 (3H, d, CHCH_3)
3,91 (3H, s, OCH_3)
5,16 (1H, m, CHOH).

Espectro de masas: 408 (M^+).

25
30
Siguiendo el procedimiento utilizado para la producción del isómero ($i_1, -i_1$) antes citado y empleando 0,5 g del isómero ($i_1, -i_2$) de la 5-[1-hidroxi-2-[N-bencil-N-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida, se obtienen 0,35 g del hidrocloreuro de 5-[1-hidroxi-2-[1-(1,4-benzodioxan-2-il)etilamino]etil]-2-metoxibencenosulfonamida

1 deseado ($i_1, -i_2$), con un punto de fusión de 186-188°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{24}N_2O_6S.HCl$:

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	
5	Calculado :	51,29	5,66	6,30	7,97
	Encontrado:	51,08	5,71	6,43	7,90

Espectro de resonancia magnética nuclear (d_6 -DMSO) ppm:

1,34 (3H, d, $CHCH_3$)

3,90 (3H, s, OCH_3)

5,14 (1H, m, $CHOH$)

10 Espectro de masas: 408 (M^+).

EJEMPLO 55

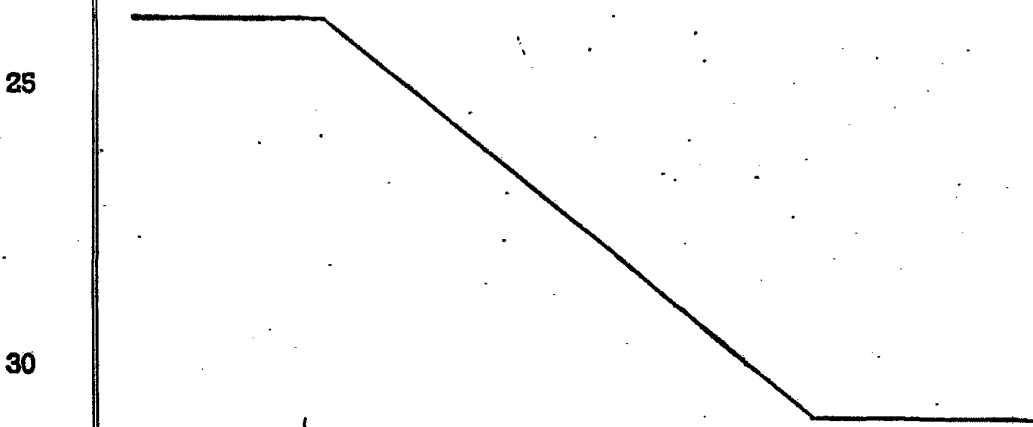
Composición medicinal

Formulación para 1000 tabletas:

15	Componente activo	100 g
	Almidón	185 g
	Lactosa	25 g
	Estearato magnésico	1,5 g

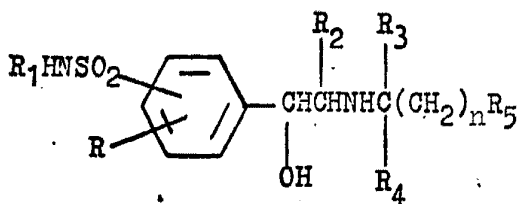
20 Los ingredientes anteriores se granulan empleando como ligante una pasta de almidón y después se moldean en la forma convencional.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:



REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento de producción de un derivado de feniletanolamina representada por la fórmula:



donde

R representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo amino, un grupo acilamino inferior, un grupo alquilsulfonilo inferior o un grupo alquilsulfonilamino inferior;

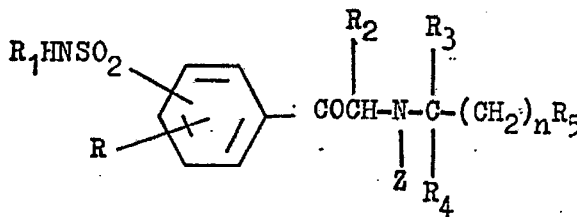
R₁, R₂, R₃ y R₄, que puede ser iguales o diferentes, representan cada uno de ellos un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior;

R₅ representa un grupo arilo que puede contener sustituyentes, un grupo benzodioxano cíclico que pueden contener sustituyentes, un grupo ariloxi que puede contener sustituyentes o un grupo ariltio que puede contener sustituyentes; sin embargo, R₅ es un grupo benzodioxano cíclico que puede contener sustituyentes, un grupo ariloxi que puede contener sustituyentes o un grupo ariltio que puede contener sustituyentes - cuando R es un grupo hidroxilo y

n es 0 o un número entero de 1 a 3;

cuyo procedimiento consiste en someter a reacción de reduc-

1 ción la aminocetona representada por la fórmula:



10 donde Z es un átomo de hidrógeno o un grupo bencilo y R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y n tienen el significado dado anteriormente y, cuando Z es un grupo bencilo, eliminar el grupo bencilo del producto de reducción.

15 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO DE PRODUCCION DE UN DERIVADO DE FENIL-ETANOLAMINA.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de setenta y dos páginas mecanografiadas.

25
30
Madrid, 11 de octubre de 1.978
BERNARDO UNGRÍA
P.P.

