República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618675-0 A2**

BRPI0618675A2

(22) Data de Depósito: 17/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)

(51) Int.Cl.:
C07D 265/30
C07D 498/04
C07F 3/02
C07D 295/08

(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DELMOPINOL E SEUS DERIVADOS

(30) Prioridade Unionista: 17/11/2005 GB 0523435.6

(73) Titular(es): Sinclair Pharmaceuticals Limited

(72) Inventor(es): David Fernandez Bleda, Jordi Lluis Tous, Juan Jose Artus Surroca, Tommaso Iacoangeli

(74) Procurador(es): Montaury Pimenta, Machado & Lioce S/C Ltda

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006004293 de 17/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/057681de 24/05/2007

(57) Resumo: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DELMOPINOL E SEUS DERIVADOS Um processo para a preparação de delmopinol (3-(4-propilheptil)-4-morfolinetanol) ou um derivado ou sal farmaceuticamente aceitável ou um solvente do mesmo, incluindo um hidrato, compreendendo reagir oxazolidin[2,3-c]morfolina em um reagente de Grignard e, opcionalmente, converter a base livre de delmopinol (ou derivado) em um sal farmaceuticamente aceitável. A oxazolidin[2,3-c]morfolina e o reagente de Grignard são úteis como intermediários no processo de produção.

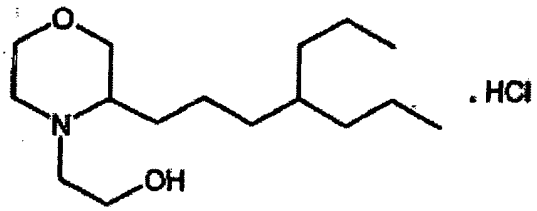
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DELMOPINOL E SEUS DERIVADOS

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se a um processo para a produção de delmopinol ou um derivado do mesmo, bem como intermediários úteis no processo de produção.

Antecedentes da Invenção

Delmopinol é a Denominação Comum Internacional (DCI) de 3-(4-propilheptil)-4-morfolinetanol (CAS N° 79874-76-3). O objetivo da utilização de sal de cloridrato de delmopinol (CAS N° 98092-92-3) é no tratamento de gengivite. A estrutura de cloridrato de delmopinol corresponde à fórmula:



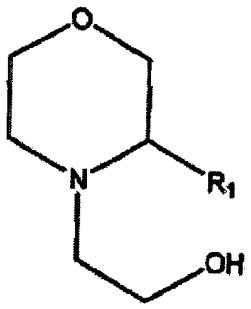
Diferentes processos para a produção de delmopinol e seus sais são conhecidos na técnica. EP-A-038785 descreve vários processos para produzir este composto. Em particular, EP-A-038785 revela a preparação de delmopinol por alquilação de uma morfolina 3-substituída, por dialquilação de uma amina primária com um bis(haloetil) éter substituído ou um dissulfonato de dietilenoglicol substituído, por redução de uma dicetomorfolina ou por transformação do N-substituinte da morfolona em um grupo hidroxietil. EP-A-0426826 descreve um processo para a produção de delmopinol que compreende uma cicloadição a partir de um óxido de morfolina para obter uma morfolina-iso-oxazolidina, uma abertura de anel reduzida, seguida pela transformação de grupos funcionais presentes na cadeia lateral e, finalmente, alquilação do nitrogênio para produzir delmopinol.

Os processos conhecidos para produzir delmopinol são longos e requerem o uso de alguns reagentes muito tóxicos, que tornam sua exploração industrial difícil e cara. Portanto, o fornecimento de um novo processo para produção de delmopinol é altamente desejável.

Sumário da Invenção

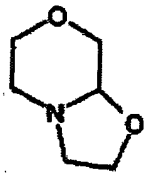
A presente invenção está baseada na surpreendente realização de que delmopinol, e seus derivados, podem ser obtidos por uma síntese convergente e curta, que acontece através de uma reação entre um composto de oxazolidin[2,3-c]morfolina e um composto de Grignard.

De acordo com um primeiro aspecto da presente invenção, um processo para a produção de um composto de fórmula (I),

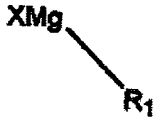


(I)

em que (R_1) é uma fração de alquila ou arila, ou um sal farmaceuticamente aceitável, ou um solvato do mesmo, incluindo um hidrato, compreende reagir um composto de fórmula (II) com um composto de Grignard de fórmula (III),



(II)



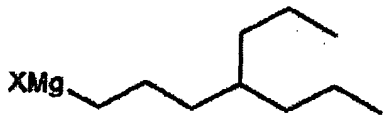
(III)

em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I, e R_1 é uma fração de alquila ou arila e, opcionalmente,

converter o composto de base livre de fórmula (I) obtido em um sal farmaceuticamente aceitável.

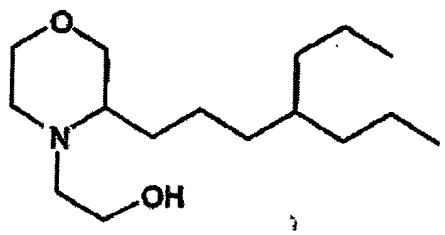
Os inventores também encontraram um processo de produção eficiente da nova oxazolidin[2,3-c]morfolina, iniciando de dietanolamina disponível comercialmente que prossegue com rendimentos e pureza elevados. Portanto, um segundo aspecto da presente invenção é o fornecimento de um processo para a produção de oxazolidin[2,3-c]morfolina, que envolve a reação de dietanolamina com um haloacetato de alquila (C_1-C_4) produzindo a conhecida 4-(2-hidroxietil)-morfolin-3-ona, seguida por uma reação de redução, para produzir a oxazolidin[2,3-c]morfolina. Ambas as etapas podem também ser unidas em uma cuba de reação, evitando o isolamento da 4-(2-hidroxietil)-morfolin-3-ona.

De acordo com um terceiro aspecto da presente invenção, a produção de um composto de Grignard específico (IIIA) é realizada por tratamento de um 1-halo-4-propilheptano com magnésio.



(IIIA)

De acordo com um quarto aspecto da presente invenção, são providos compostos (II) e (IIIA). Estes são úteis como intermediários para a produção de um composto de fórmula (IA).



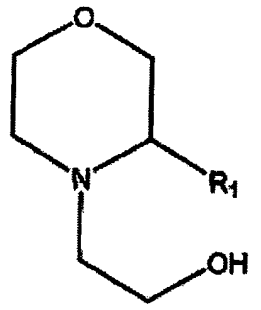
(IA)

De acordo com um quinto aspecto da invenção, compostos (II) e (III) são utilizados na produção de um composto de fórmula (I).

O processo da presente invenção é uma alternativa fácil e eficiente para a produção de delmopinol, derivados de delmopinol e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo, em uma escala industrial. O processo é vantajoso porque é uma síntese curta e convergente, ele evita o uso de reagentes tóxicos e inflamáveis, ele utiliza condições de reação moderadas, e delmopinol é obtido com rendimentos altos e pureza elevada.

Descrição Detalhada da Invenção

Um composto de fórmula (I) é produzido de acordo com a presente invenção.

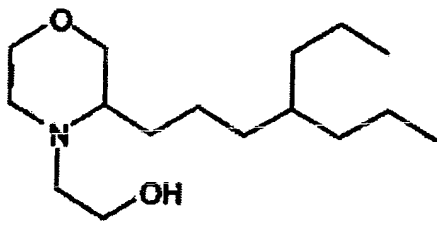


(I)

No composto de fórmula (I), R_1 é uma fração de alquila ou arila. A fração de alquila ou arila pode ser de qualquer tamanho, pode ser de cadeia linear ou ramificada e pode ser substituída, isto é, pode conter átomos outros além do carbono na estrutura de carbono. Como utilizado aqui, os termos "alquila" e "arila" são relacionados aos seus significados usuais na técnica. Preferivelmente, a fração de alquila ou arila compreende entre 1 a 30 átomos de carbono, mais preferivelmente entre 2 e 20 átomos de carbono, por exemplo, 6, 7, 8, 9 ou 10 átomos de carbono. Os compostos de fórmula (I) foram preparados, onde o grupo R_1 é um grupo 1-propila, benzila, 1-octila, 1-heptila, 1-

(2-etil)hexila ou 1-(2-propil)hexila. A preparação destes compostos é descrita nos exemplos 6 a 11.

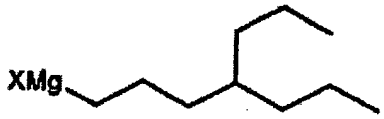
Um composto preferido de fórmula (I) é delmopinol, que é representado abaixo pela fórmula (IA).



(IA)

No delmopinol, R_1 é uma cadeia de 4-propilheptila.

De acordo com a presente invenção, um composto de fórmula (I) é obtido por uma reação entre a oxazolidin[2,3-c]morfolina (II) e o composto de Grignard (III), em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I, e R_1 é uma fração de alquila ou arila, conforme definido acima e, mais preferivelmente, uma cadeia de 4-propilheptila. Um composto preferido de fórmula (III), em que R_1 é uma cadeia de 4-propilheptila é descrita pela fórmula (IIIA) abaixo.



(IIIA)

Mais preferivelmente, o composto de fórmula (III) é brometo de 4-propilheptilmagnésio. Como utilizado aqui, o termo "Composto de Grignard" é relacionado a seu significado padrão, que é bem conhecido na técnica, isto é, um composto de organo-magnésio.

Para evitar dúvidas, um composto de fórmula (I) é preparado por reação de um composto de fórmula (II) com um composto de Grignard de fórmula (III). Uma modalidade preferida desta reação geral compreende a produção de

delmopinol (fórmula (IIIA)) por reação de um composto de fórmula (II) com o composto de Grignard preferido de fórmula (IIIA).

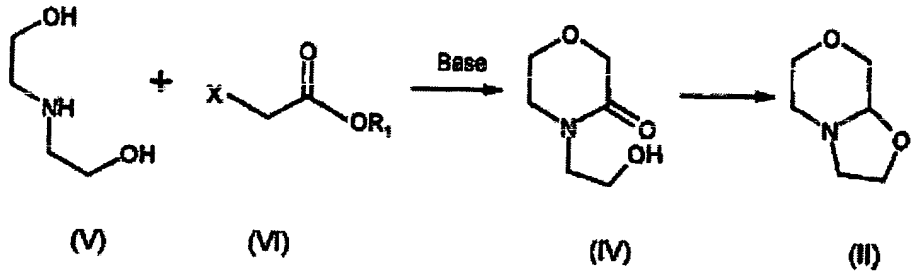
A formação do composto de Grignard (III) e sua reação subseqüente com a oxazolidina (II) é realizada em um solvente adequado, como éteres (C_4-C_{12}) e misturas destes éteres com hidrocarbonetos alifáticos (C_5-C_8) ou aromáticos (C_6-C_8). Preferivelmente, o solvente é selecionado dentre o grupo que consiste em dietiléter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, dibutiléter e as seguintes misturas: tetrahidrofurano-tolueno, tetrahidrofurano-xileno, metiltetrahidrofurano-tolueno, metiltetrahidrofurano-xileno, dibutiléter-xileno, dibutiléter-tolueno.

Um composto de fórmula (I), por exemplo, delmopinol, obtido pelo processo da presente invenção pode ser convertido em um sal farmaceuticamente aceitável, prefeivelmente em um sal de cloridrato, e sais delmopinol pode ser convertido em delmopinol, por métodos conhecidos descritos na técnica. Como exemplo, cloridrato de delmopinol pode ser preparado a partir de delmopinol por reação com ácido clorídrico em qualquer solvente adequado. Exemplos de solventes adequados são, por exemplo, tolueno, xileno, metilisobutilcetona, dibutiléter, metil-terc-butiléter, acetato de etila e misturas dos mesmos.

O composto de fórmula (II) pode ser obtido pelo processo resumido no Esquema I, que pode ser realizado em duas etapas ou como um forno de reação. Como utilizado aqui, o termos "um forno de reação" é utilizado com seu significado normal na técnica, isto é, o composto de fórmula (II) é produzido em um único vaso de reação, tal que pelo menos uma proporção de compostos (V) e (VI) são convertidas ao composto (IV) e, subsequentemente, composto (II), sem o isolamento de intermediários.

A alternativa a um forno de reação uma reação de duas etapas, em que a fórmula (IV) é produzida em uma primeira etapa e a segunda etapa de conversão de (IV) em (II) é realizada separadamente.

Esquema I



(V) (VI) (IV) (II)

Na fórmula (IV), X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I, e R_1 é um radical alquila (C_1-C_4). Preferivelmente, o composto de fórmula (VI) é metilcloroacetato.

A reação entre a dietanolamina (V) e o haloacetato da fórmula (VI) é preferivelmente realizada na presença de uma base adequada e um solvente adequado. Exemplos de bases adequadas são hidreto de sódio, metóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e terc-butóxido de sódio. Os melhores resultados são obtidos com terc-butóxido de potássio. Solventes adequados são, por exemplo, tetrahidrofurano, xileno, tolueno ou dibutiléter.

A reação entre a dietanolamina (V) e o haloacetato (VI) pode ser realizada em temperatura entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo do solvente utilizado. Preferivelmente, a reação é realizada a altas temperaturas (isto é, um pouco abaixo da temperatura de refluxo do solvente, por exemplo, 50% da temperatura de refluxo ou acima, preferivelmente, 60%, 70%, 80% ou 90% da temperatura de refluxo) para evitar densidade da mistura crua pela insolubilidade do alcóxido de dietanolamina a baixas temperaturas. O composto (IV) pode ser isolado do

meio de reação com alto rendimento como um óleo, que pode ser utilizado sem purificação na etapa seguinte. Se requerido, pode ser purificado por destilação.

3-morfolinona (IV) pode também ser preparada por um processo descrito na literatura (Australian Journal of Chemistry, 1996, vol. 49, pp. 1235-1242). Entretanto, esse processo utiliza um excesso de reagente de acilação, que passa por um intermediário instável e prossegue com rendimentos baixos.

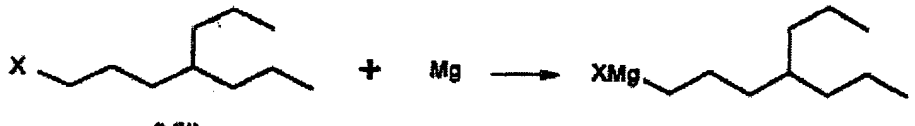
A redução de 3-morfolinona (IV) para produzir a oxazolidina (II) é realizada utilizando-se um agente de redução. Exemplos de agentes de redução são bis(2-metoxietoxi)alumínio hidreto de sódio (Vitride), borohidreto de sódio, alumínio hidreto de lítio, e bisetoxialumínio hidreto de sódio. Um agente de redução preferido é bis(2-metoxietoxi)alumínio hidreto de sódio. A reação de redução é realizada em um solvente selecionado dentre um hidrocarboneto aromático (C_6-C_8), tal como tolueno ou xileno, e um éter (C_4-C_{12}), tal como dietiléter, tetrahidrofurano, dibutiléter, metilterc-butiléter e dietilenoglicoldibutiléter.

Preferivelmente, quando o processo de produção do composto de fórmula (II) é realizado em um forno, os álcoois gerados durante a reação entre a dietanolamina e o composto de fórmula (VI) são destilados antes da adição do agente de redução.

O composto de fórmula (III) pode ser produzido por reação de um haleto de alquila ou arila com magnésio. Preferivelmente, o haleto está na posição terminal ou secundária. Em uma modalidade preferida, como ilustrado no Esquema II, o composto de fórmula (IIIA) é previamente preparado por tratamento de um composto de fórmula (VII), em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I, com

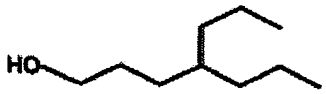
magnésio. Qualquer solvente adequado para reações de Grignard, tal como éteres (C_4-C_{12}) e misturas destes éteres com hidrocarbonetos alifáticos (C_5-C_8) ou aromáticos (C_6-C_8) podem ser utilizados para a formação do composto de Grignard. O composto de Grignard de fórmula (III) não é isolado e é utilizado em solução. Sua formação é facilmente detectável pelo desaparecimento do magnésio e pela coloração marrom da solução.

Esquema II



(VII) (IIIA)

O composto de fórmula (VII) pode ser preparado a partir hidróxido do composto de fórmula (VIII) correspondente por uma reação de halogenação.



(VIII)

Preferivelmente, na composto de fórmula (VII), X é bromo e é preferivelmente obtido por uma reação de bromination do composto (VIII) com ácido bromídrico aquoso. O composto de fórmula (VIII) pode ser preparado pelo processo descrito em Justus Liebigs Annalen Chemie, 1966, vol. 693, p. 90, cujo conteúdo é aqui incorporado como referência.

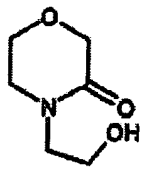
Por todo o relatório e reivindicações, a palavra "compreende" e variações da palavra, tal como compreendendo, não tem o objetivo de excluir outras características técnicas, aditivos, componentes ou etapas. Objetivos, vantagens e características adicionais da invenção se tornarão aparentes àqueles versados na técnica

após exame do relatório ou podem ser aprendidos com a prática da invenção.

Os seguintes exemplos são fornecidos como ilustração e não têm a intenção de limitar a presente invenção.

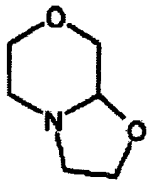
Exemplos

Exemplo 1: Produção de 4-(2-hidroxietil)morfolin-3-ona (IV)



Terc-butóxido de potássio (176 g, 1,1 eq.) foi adicionado a 1440 mL de tolueno. A suspensão foi aquecida a 75 °C e mantida por 30 minutos até dissolução completa do sólido branco. Nesta temperatura, dietanolamina (150 g, 1 eq.) foi vagarosamente adicionada. A suspensão densa amarela claro foi mantida com agitação forte por 30 minutos e metilcloroacetato (163 g, 1, 05 eq.) foi adicionado vagarosamente. A solução foi mantida na mesma temperatura por duas horas. À mistura quente foi adicionado metanol (600 mL) e resfriado à temperatura ambiente, sais foram filtrados e a camada orgânica concentrada até secagem. O composto (IV) foi obtido como um óleo laranja (204 g, 98%) que foi destilado sob alto vácuo para obtê-lo como um óleo incolor (80%, bp5 180 °C). IR (filme) (n cm-1): 3410, 2934, 2874, 1633, 1501, 1350, 1141. MS (EI), (m/z, %): 145 (M+., 12), 114(M-CH2OH, 100), 86 (M-NC2H4OH, 65), 74 (M-71, 7), 56 (M-89, 41), 42 (M-103, 44).

Exemplo 2: Produção de oxazolidin[2,3-c]morfolina (II)



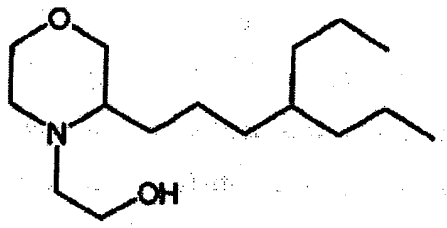
Solução de Vitride (412 g, 2 eq., 70% em tolueno) foi vagarosamente adicionada a uma solução de 3-morfolinona (IV) (207 g, 1 eq.) em tolueno (1450 mL), à temperatura ambiente. A reação foi mantida por 15 minutos nesta temperatura. 50% de solução aquosa de hidróxido de sódio (360 g, 3,15 eq.) foi vagarosamente adicionada, mantendo a mistura à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50-60 °C e a camada aquosa foi separada e extraída na mesma temperatura com tolueno (924 mL). Ambas as camadas orgânicas foram concentradas juntas antes da secagem. Oxazolidina (II) foi obtida (154,5 g, 84%) como um óleo marrom, que foi destilado para dar um óleo incolor de alta pureza (65 g, bp2 80°C). IR (filme) (n cm-1): 2865, 1676, 1457, 1297, 1113, 1046, MS(EI), (m/z, %): 129 (M+., 50), 99 (M-CH2O, 100), 98 (M-CH3), 90), 84 (M-C2H5O, 10), 71 (M-C3H6O, 51), 56 (M-73, 37), 42 (M-87, 47), 41 (M-88, 65).

Exemplo 3: Produção de oxazolidin[2,3-c]morfolina (II) em um forno de reação iniciando a partir de dietanolamina

Terc-butóxido de potássio (176 g, 1,1 eq.) foi adicionado a 1440 mL de tolueno. A suspensão foi aquecida até 75 °C e mantida por 30 min. até dissolução completa do sólido branco. Nesta temperatura, dietanolamina (150 g, 1 eq.) foi adicionada vagarosamente. A suspensão densa amarela clara foi mantida em agitação forte por 30 min. e cloroacetato de metila (163 g, 1, 05 eq.) foi adicionado vagarosamente. A solução foi mantida na mesma temperatura por duas horas. A mistura de reação foi resfriada a 30 °C e solução de Vitride (412 g, 2 eq., 70% em tolueno) foi

adicionada vagarosamente à temperatura ambiente. A reação foi mantida por 30 minutos nesta temperatura. 50% de solução aquosa de hidróxido de sódio (360 g, 3,15 eq.) foi adicionada vagarosamente, mantendo a mistura à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 50 °C e a camada aquosa foi separada e extraída na mesma temperatura com tolueno (924 mL). Ambas as camadas orgânicas foram concentradas juntas antes da secagem. Oxazolidina (II) foi obtida (147 g, 80%) como um óleo marrom.

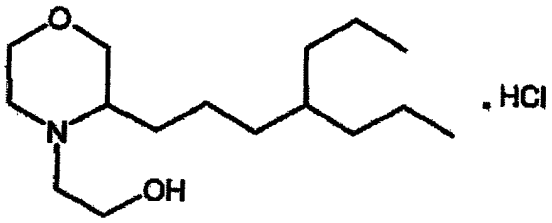
Exemplo 4: Produção de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina (IA)



Um pequeno cristal de iodo foi adicionado á suspensão de 1,3 g de magnésio (1 eq.) em 24 mL de tolueno e 18 mL de tetrahidrofurano. A mistura foi aquecida a 64 °C e 12 g de 1-bromo-4-propilheptano (VII) (1 eq.) foi adicionado controlando vagarosamente a exotermicidade da reação. A mistura foi mantida na mesma temperatura por 2 horas e resfriada à temperatura ambiente, obtendo-se uma solução do composto (III). Uma solução de 7 g de oxazolidina (II) (1 eq.) em 7 mL de tolueno foi adicionada ao composto de Grignard (III) previamente preparado à temperatura ambiente por 30 min. 50 mL de tolueno e 50 mL de solução aquosa saturada de cloreto de amônio foram adicionados e a mistura resultante foi agitada a 40 °C até dissolução completa de sais, obtendo-se uma mistura bifásica. A camada orgânica foi separada a 40 °C. A camada aquosa foi extraída com 50 mL de tolueno a 40 °C. Camadas

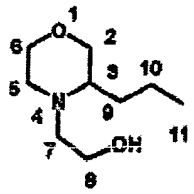
orgânicas foram concentradas juntas até a secagem, obtendo-se 8,8 g de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina como um óleo laranja. IR (filme) (n cm-1): 3446, 2951, 2925, 2859, 1628, 1458, 1128, 1048. MS(EI), (m/z, %): 271 (M+., 1), 270 (M-H, 1), 240 (M-CH2OH, 46), 130 (M-141, 100), 100 (M-171, 29).

Exemplo 5: Produção de cloreto de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina



Ácido clorídrico concentrado (2,7 g, 1 eq.) foi adicionado a uma solução de 7,4 g de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina crua em 22 mL de metil isso-butil cetona à temperatura ambiente. A solução foi concentrada até secagem a 60 °C. O óleo foi dissolvido novamente em 21 mL de metil isso-butil cetona, a solução foi distribuída e agitada por 2 horas a 0 °C. O sólido branco foi filtrado, lavado com 20 mL de metil isso-butil cetona fria e secado para obter 5,9 g de cloreto de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina (cloreto de delmopinol). 1H-NMR (CDCI3, 400 MHz), (d ppm): 0,88 (6H, m, H15), 1,2-1,4 (13H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,8-3,4 (5H, m), 3,4-4,4 (6H, m). 13C-NMR (CDCI3, 400 MHz), (d ppm): 14,26 (C15), 19,47, 19,52 (C14), 22,87 (C10), 27,11 (C9), 33,25 (C11), 35,54, 35,62 (C13), 36,59 (C12), 49,25 (C5), 53,20 (C7), 55,93 (C3), 57,08, 59,89 (C8), 63,1, 63,2, 65,0 (C6), 67,7 (C2).

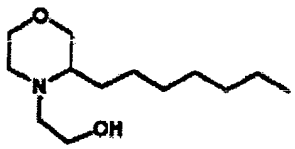
Exemplo 6: Síntese de 4-(2-hidroxietil)-3-propilmorfolina (IB)



43 g de oxazolidina (II) foram dissolvidos em 215 mL de THF. À temperatura ambiente, uma solução de cloreto de n-propilmagnésio 20% em THF (172 g, 1 eq.) foi vagarosamente adicionado. A mistura foi agitada por 15 minutos. A mistura foi concentrada até secura sob vácuo e 100 mL de tolueno e 64 g de solução aquosa saturada de cloreto de amônio foram adicionados e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente até dissolução completa dos sais, obtendo-se uma mistura bifásica. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com 265 mL de tolueno à temperatura ambiente. As camadas orgânicas foram concentradas juntas até secura, obtendo-se 33,4 g de 4-(2-hidroxietil)-3-propilmorfolina como um óleo laranja, que foi, então, purificado por cromatografia em coluna em sílica gel eluindo com uma mistura de CH_2Cl_2/MeOH/NH_3 (99/1/1), obtendo-se o produto mencionado como um óleo incolor. 1H-NMR (CDCI3, 300 MHz), (d ppm): 0,92 (3H, t, J=7,2 Hz, H11), 1,36 (4H, m, H9/H10), 2,36 (3H, m, H3/H7), 2,82 (1H, ddd, J1=12,3, J2=4,9, J3=3,0 Hz, H5), 2,94 (1H, ddd, J1=12,3, J2=7,8, J3=4,8 Hz, H5), 3,44 (1H, dd, J1=11,2, J2=6,9 Hz, H2), 3,88 (1H, dd, J1=11,2, J2=4,9, Hz, H2), 3,62 (1H, dd, J1=4,8, J2=7,8 Hz, H6), 3,67 (1H, dd, J1=7,8, J2=4,9 Hz, H6), 3,75 (2H, m, H8), 13C-NMR (CDCI3, 75 MHz) (d ppm): 14,3 (C11), 19,3 (C10), 29,2 (C9), 49,9 (C5), 54,6 (C7), 57,7 (C8), 59,5 (C3), 66,9 (C6), 70,4 (C2). IR (filme) (n cm-1): 3444, 2958, 2863, 1456, 1366,

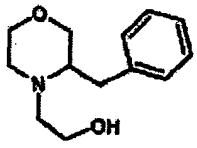
1129, 1052. MS(EI), (m/z, %): 173 (M+., 42), 142 (M-CH2OH, 100), 130 (M-C3H7, 100), 112 (M-C3H7-H2O, 14), 100 (M-73, 48), 84 (10), 71 (5), 56 (20), 42 (14).

Exemplo 7 de 4-(2-hidroxietil)-3-(1-heptil)morfolina (IC)



200 g de 1-bromoheptano foram vagarosamente adicionados a 65 °C a uma suspensão de 32,6 g de magnésio, 0,5 g de iodo e 2,4 mL de dibromoetano em uma mistura de 182 mL de THF e 400 mL de tolueno. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 3 horas. Quando a formação do composto de Grignard correspondente for completada, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente e uma solução de 158 g de oxazolidina (II) em 500 mL de tolueno foi adicionado em 1 hora. A mistura foi agitada por 30 minutos e, então, adicionada à 795 mL de solução aquosa de HCl 5%. A camada orgânica foi decantada e concentrada até secura. O composto (IC) foi obtido como um óleo laranja (179 g). MS(EI) (m/z, %): 229 (M+, 1), 198 (M-CH2OH, 25), 130 (M-C7H15, 100), 112 (M-C7H15-H2O, 4), 100 (M-73, 30), 86 (5 56 (10), 41 (8).

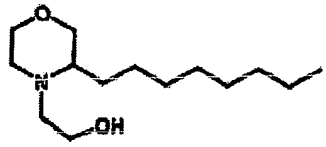
Exemplo 8: Síntese de 4-(2-hidroxietil)-3-benzilmorfolina (ID)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para (IC) e iniciando a partir de 10 g de cloreto de benzila e 11 g de oxazolidina (II), 7,9 g do composto (ID) foram obtidos

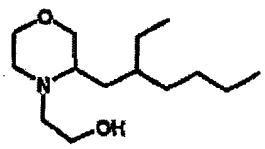
como um óleo amarelo claro. MS(EI) (m/z, %): 221 (M+, 1), 190 (M-CH2OH, 5), 130 (M-C7H7, 100), 91 (CH2C6H5, 8).

Exemplo 9: Síntese de 4-(2-hidroxietil)-3-)1-octil)morfolina (IE)



25 g de 1-bromooctano foram vagarosamente adicionados a uma suspensão de 3,5 g de magnésio e 7,5 g de iodo em 41 mL de THF a 65 °C. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 2 horas. Quando o composto de Grignard correspondente foi preparado, a mistura foi resfriada a 5 °C e uma solução de 16,7 g de oxazolidina (II) em 40 mL de tolueno foi adicionada em 1 hora. A mistura foi agitada a 5 °C por 30 minutos e a reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A mistura foi adicionada a uma solução aquosa de HCl 5% e agitada por 30 minutos. A camada orgânica foi decantada, secada e concentrada até secura para obter 19 g do composto desejado como um óleo marrom. MS(EI), (m/z, %): 243 (M+., 5), 242 (M-H, 5), 212 (M-CH2OH, 50), 198 (M-(CH2)2OH, 8), 130 (M-C8H17, 100), 112 (M-C8H17-H2O, 8), 100 (M-73, 30), 86 (8), 71 (8), 56 (9), 41 (14).

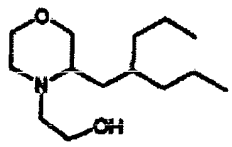
Exemplo 10: Síntese de 4-(2-hidroxietil)-3-(1-(2-etilhexil))morfolina (IF)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para (IE) e iniciando a partir de 25,5 g de brometo de 1-bromo-2-etilhexano e 16,2 g de oxazolidina (II), 19,8 g do composto (IF) foram obtidos como um óleo laranja escuro. MS(EI),

(m/z, %): 243 (M+., 1), 214 (M-C2H5, 6), 212 (M-CH2OH, 11), 186 (M-C4H9, 4), 156 (8), 130 (M-C8H17, 100), 100 (46).

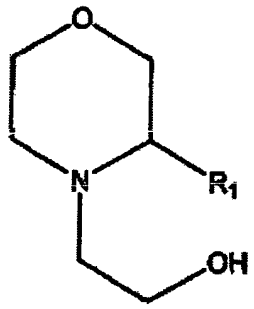
Exemplo 11: Síntese de 4-(2-hidroxietil)-3-(1-(2-propilpentil))morfolina (IG)



Seguindo o mesmo procedimento descrito para (IE) e iniciando a partir de 5,8 g de 1-bromo-2-propilpentano e 4 g de oxazolidina (II), 3,3 g do composto (IF) foram obtidos como um óleo amarelo escuro. MS(EI), (m/z, %): 243 (M+., 1), 212 (M-CH2OH, 8), 200 (M-C3H7, 6), 170 (10), 130 (M-C8H17, 100), 100 (50).

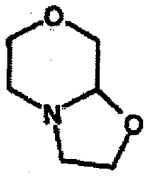
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de um composto de fórmula (I),

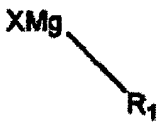


(I)

em que R_1 é uma fração de alquila ou arila, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um solvato do mesmo, incluindo um hidrato, que compreende reagir um composto de fórmula (II) com um composto de Grignard de fórmula (III),



(II)



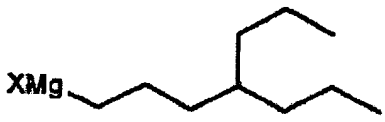
(III)

em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I e R_1 é uma fração de alquila ou arila; e, opcionalmente, converter o composto de base de fórmula (I) obtido em um sal farmaceuticamente aceitável.

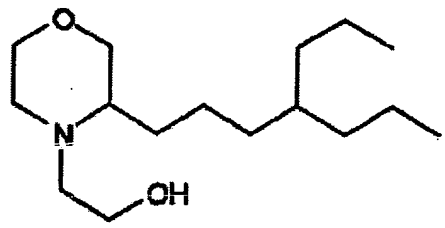
2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que na fórmula (III) X é bromo.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, em que a fórmula (III) é a fórmula (IIIA)

(IIIA)



4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, em que o composto de fórmula (I) que é produzido é a fórmula (IA)

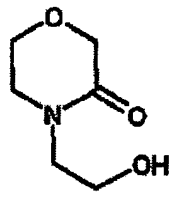


(IA)

5. Processo, de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que a reação é realizada em um solvente selecionado dentre o grupo que consiste em éteres (C_4-C_{12}) e misturas de tais éteres com hidrocarbonetos alifáticos (C_5-C_8) ou aromáticos (C_6-C_8) ou combinações dos mesmos.

6. Processo, de acordo com qualquer reivindicação anterior, em que o composto de fórmula (II) é obtido por uma reação de redução de um composto de fórmula (IV)

(IV)



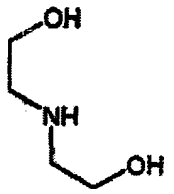
7. Processo, de acordo com a reivindicação 6, em que a reação de redução é realizada com um agente redutor selecionado dentre hidreto de sódio bis(2-metoxietoxi)alumínio, borohidreto de sódio, hidreto de lítio alumínio e hidreto de sódio bisetoxialumínio.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, em que o agente redutor é hidreto de sódio bis(2-metoxietoxi)alumínio.

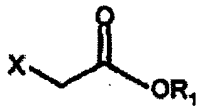
9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, em que a reação de redução é

realizada em um solvente selecionado dentre um hidrocarboneto aromático (C_6-C_8) e um éter (C_4-C_{12}).

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 9, em que o composto de fórmula (IV) é obtido por reação de dietanolamina de fórmula (V) com um composto de fórmula (VI),



(V)



(VI)

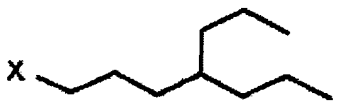
em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I, e R_1 é um radical alquila (C_1-C_4), na presença de uma base.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 10, em que a base é selecionada dentre hidreto de sódio, metóxido de sódio, terc-butóxido de potássio e terc-butóxido de sódio.

12. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 ou 11, em que o composto de fórmula (VI) é cloroacetato de metila.

13. Processo para a produção de um composto de fórmula (II), de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 12, que é realizado em um único reator.

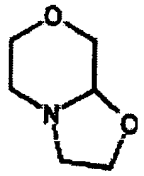
14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 13, em que o composto de Grignard de fórmula (IIIA) é previamente preparado por reação de um composto de fórmula (VII),



(VII)

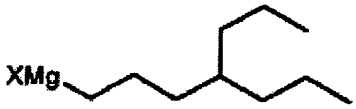
em que X é um halogênio selecionado dentre o grupo que consiste em Cl, Br e I, com magnésio.

15. Composto de fórmula (II)



(II)

16. Composto de fórmula (IIIA),



(IIIA)

em que X é um halogênio selecionado dentre Cl, Br e I.

17. Composto, de acordo com a reivindicação 16, em que X é bromo.

18. Uso de um composto conforme qualquer uma das reivindicações 15 a 17 na produção de delmopinol.

PI 0618675-0

RESUMO

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DELMOPINOL E SEUS DERIVADOS

Um processo para a preparação de delmopinol (3-(4-propilheptil)-4-morfolinetanol) ou um derivado ou sal farmaceuticamente aceitável ou um solvente do mesmo, incluindo um hidrato, compreendendo reagir oxazolidin[2,3-c]morfolina em um reagente de Grignard e, opcionalmente, converter a base livre de delmopinol (ou derivado) em um sal farmaceuticamente aceitável. A oxazolidin[2,3-c]morfolina e o reagente de Grignard são úteis como intermediários no processo de produção.