



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 321 657**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

C07D 295/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06808580 .2**

96 Fecha de presentación : **17.11.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1948626**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.07.2008**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de delmopinol y sus derivados.**

30 Prioridad: **17.11.2005 GB 0523435**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2009

73 Titular/es: **Sinclair Pharmaceuticals Limited**
Unit 4, Godalming Business Center
Woolsack Way
Godalming, Surrey GU7 1XW, GB

72 Inventor/es: **Artus Surroca, Juan José;**
Fernández Bleda, David;
Iacoangeli, Tommaso y
Lluís Tous, Jordi

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

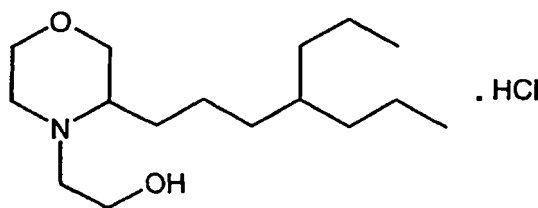
Procedimiento para la preparación de delmopinol y sus derivados.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de delmopinol o un derivado del mismo, así como a intermedios útiles en el procedimiento de producción.

10 Antecedentes de la invención

Delmopinol es la Denominación Común Internacional (DCI) de 3-(4-propilheptil)-4-morfolinetanol (CAS n° 79874-76-3). La sal del hidrocloreto de delmopinol (CAS n° 98092-92-3) está destinada a ser usada en el tratamiento de gingivitis. La estructura del hidrocloreto de delmopinol corresponde a la fórmula:



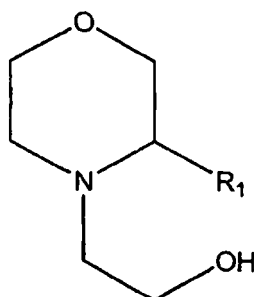
En la técnica se conocen diferentes procedimientos para la producción de delmopinol y sus sales. El documento EP-A-038785 describe varios procedimientos para producir este compuesto. En particular, el documento EP-A-038785 describe la preparación de delmopinol mediante alquilación de una morfolina 3-sustituida, mediante dialquilación de una amina primaria con un bis(haloetil)éter sustituido o un disulfonato de dietilenglicol sustituido, mediante reducción de una dicetomorfolina, o mediante transformación del N-sustituyente de la morfolina en un grupo hidroxietilo. El documento EP-A-0426826 describe un procedimiento para la producción de delmopinol, que comprende una ciclización a partir de un óxido de morfolina para obtener una morfolin-iso-oxazolidina, una abertura reductora del anillo, seguido de la transformación de grupos funcionales presentes en la cadena lateral, y finalmente la alquilación del nitrógeno para producir delmopinol.

Los procedimientos conocidos para producir delmopinol son largos y requieren el uso de algunos reactivos muy tóxicos, lo que hace su explotación industrial difícil y cara. Por lo tanto, es muy deseable la provisión de un nuevo procedimiento para producir delmopinol.

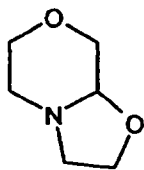
40 Sumario de la invención

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que el delmopinol, y sus derivados, se pueden obtener mediante una síntesis corta y convergente que tiene lugar a través de una reacción entre un compuesto de oxazolidin [2,3-c]morfolina y un compuesto de Grignard.

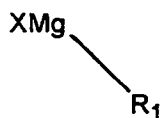
Según un primer aspecto de la presente invención, un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula (I) en la que R_1 es un resto alquilo o arilo, o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato del mismo, incluyendo un hidrato,

**(I)**

comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de Grignard de fórmula (III), en la que X es un halógeno seleccionado de entre Cl, Br e I, y R_1 es un resto alquilo o arilo, y convertir opcionalmente el compuesto de la base libre de fórmula (I) obtenida en una sal farmacéuticamente aceptable.

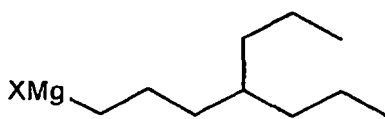


(II)



(III)

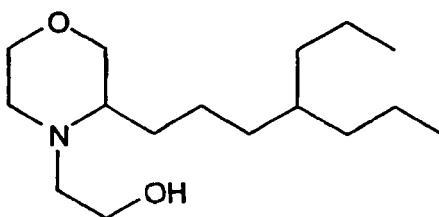
También se ha encontrado un procedimiento de producción eficaz de la nueva oxazolidin[2,3-c]morfolina (II), partiendo de dietanolamina comercialmente disponible, que transcurre con rendimientos y pureza elevados. Por lo tanto, un segundo aspecto de la presente invención es la provisión de un procedimiento para la producción de oxazolidin[2,3-c]morfolina, que implica hacer reaccionar dietanolamina con un haloacetato de alquilo (C_1 - C_4) produciendo la 4-(2-hidroxietil)-morfolin-3-ona conocida, seguido de una reacción de reducción, para producir la oxazolidin[2,3-c]morfolina. Ambas etapas también se pueden unir en una reacción en un solo recipiente, evitando el aislamiento de la 4-(2-hidroxietil)-morfolin-3-ona.



(IIIA)

Según un tercer aspecto de la presente invención, la producción de un compuesto específico de Grignard (IIIA) se lleva a cabo mediante tratamiento de un 1-halo-4-propileptano con magnesio.

Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporcionan los compuestos (II) y (IIIA). Estos son útiles como intermedios para la producción de un compuesto de fórmula (IA).



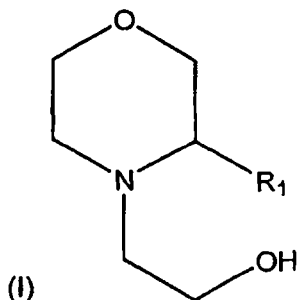
(IA)

Según un quinto aspecto de la invención, los compuestos (II) y (III) se usan en la preparación de un compuesto de fórmula (I).

El procedimiento de la presente invención es una alternativa fácil y eficaz para fabricar delmopinol, derivados de delmopinol y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a escala industrial. El procedimiento es ventajoso debido a que es una síntesis corta y convergente, evita el uso de reactivos tóxicos e inflamables, usa condiciones de reacción suaves, y el delmopinol se obtiene con rendimientos elevados y pureza elevada.

Descripción detallada de la invención

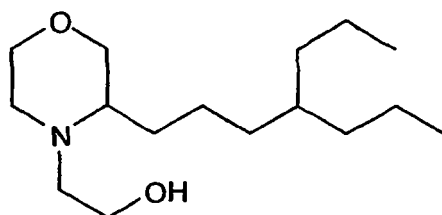
Se produce un compuesto de fórmula (I) según la presente invención.



(I)

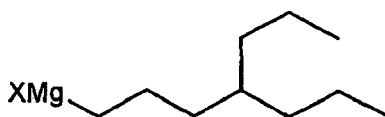
En el compuesto de fórmula (I), R_1 es un resto alquilo o arilo. El resto alquilo o arilo puede tener cualquier longitud, puede ser de cadena lineal o ramificado, y puede estar sustituido, es decir, puede contener átomos distintos de carbono en la cadena principal carbonada. Como se usa aquí, a los términos “alquilo” y “arilo” se les ha de dar sus significados habituales en la técnica. Preferentemente, el resto alquilo o arilo comprende entre 1 y 30 átomos de carbono, más preferentemente entre 2 y 20 átomos de carbono, por ejemplo 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos de carbono. Se han preparado compuestos de fórmula (I) en la que el grupo R_1 es un grupo 1-propilo, bencilo, 1-octilo, 1-heptilo, 1-(2-etil)hexilo o 1-(2-propil)hexilo. La preparación de estos compuestos se describe en los Ejemplos 6 a 11.

Un compuesto preferido de fórmula (I) es delmopinol, que se representa a continuación como la fórmula (IA). En delmopinol, R_1 es una cadena 4-propilheptílica.



(IA)

Según la presente invención, un compuesto de fórmula (I) se obtiene mediante una reacción entre la oxazolidin [2,3-c]morfolina (II) y el compuesto de Grignard (III), en el que X es un halógeno seleccionado de entre Cl, Br e I, y R_1 es un resto alquilo o arilo como se define anteriormente, y más preferentemente una cadena 4-propilheptílica. Un compuesto preferido de fórmula (III), en la que R_1 es una cadena 4-propilheptílica, se representa como fórmula (IIIA) a continuación.



(IIIA)

Más preferentemente, el compuesto de fórmula (III) es bromuro de 4-propilheptilmagnesio. Como se usa aquí, a la expresión “compuesto de Grignard” se le ha de dar su significado estándar, que es bien conocido en la técnica, es decir, un compuesto organomagnésico.

Para evitar dudas, un compuesto de fórmula (I) se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de Grignard de fórmula (III). Una realización preferida de esta reacción general comprende la producción de delmopinol (fórmula (IIIA)) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con el compuesto de Grignard preferido de fórmula (IIIA).

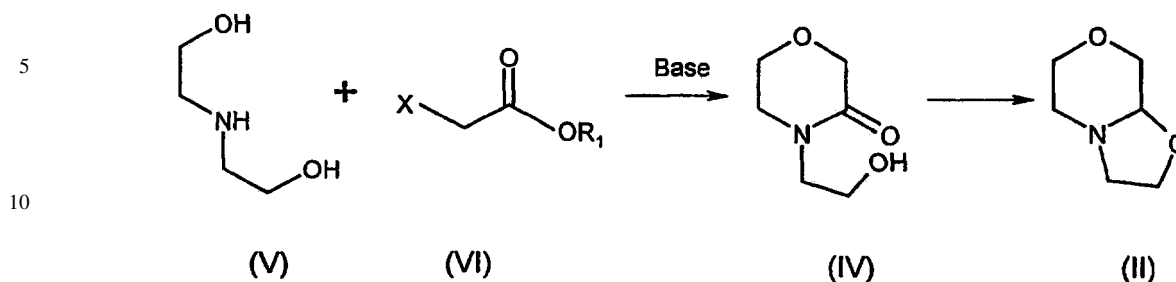
La formación del compuesto de Grignard (III), y su reacción subsiguiente con la oxazolidina (II), se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como éteres (C_4 - C_{12}) y mezclas de dichos éteres con hidrocarburos alifáticos (C_5 - C_8) o aromáticos (C_6 - C_8). Preferentemente, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por éter dietílico, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, éter dibutílico, y las siguientes mezclas: tetrahidrofurano-torueno, tetrahidrofurano-xileno, metiltetrahidrofurano-tolueno, metiltetrahidrofurano-xileno, éter dibutílico-xileno, éter dibutílico-tolueno.

Un compuesto de fórmula (I), por ejemplo delmopinol, obtenido mediante el procedimiento de la presente invención se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, preferentemente la sal de hidrocloreto, y las sales de delmopinol se pueden convertir en delmopinol, mediante métodos conocidos descritos en la técnica. A título de ejemplo, el hidrocloreto de delmopinol se puede preparar a partir de delmopinol mediante reacción con ácido clorhídrico en cualquier disolvente adecuado. Los ejemplos de disolventes adecuados son, por ejemplo, tolueno, xileno, metilisobutilcetona, éter dibutílico, metil-terc-butiléter, acetato de etilo, y sus mezclas.

El compuesto de fórmula (II) se puede obtener mediante el procedimiento resumido en el Esquema I, el cual se puede llevar a cabo en dos etapas, o como una reacción en un solo recipiente. Como se usa aquí, a la expresión “reacción en un solo recipiente” se le ha de dar su significado normal en la técnica, es decir, el compuesto de fórmula (II) se produce en una única vasija de reacción, de forma que al menos una proporción de los compuestos (V) y (VI) se convierten en el compuesto (IV), y subsiguientemente el compuesto (II), sin el aislamiento de intermedios.

La alternativa a una reacción en un solo recipiente es una reacción de dos etapas, en la que la fórmula (IV) se produce en una primera etapa, y la segunda etapa de conversión (IV) en (II) se lleva a cabo separadamente.

Esquema I



En la fórmula (VI), X es un halógeno seleccionado de entre Cl, Br e I, y R₁ es un radical alquilo de (C₁-C₄). Preferentemente, el compuesto de fórmula (VI) es cloroacetato de metilo.

La reacción entre la dietanolamina (V) y el haloacetato de fórmula (VI) se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base adecuada y un disolvente adecuado. Los ejemplos de bases adecuadas son hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butoxido de potasio y terc-butoxido de sodio. Los mejores resultados se obtienen con terc-butoxido de potasio. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, tetrahidrofurano, xileno, tolueno o éter dibutílico.

La reacción entre la dietanolamina (V) y el haloacetato (VI) se puede llevar a cabo a una temperatura entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente usado. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas elevadas (es decir, ligeramente menores que la temperatura de reflujo del disolvente, por ejemplo 50% de la temperatura de reflujo o superior, preferentemente 60%, 70%, 80% o 90% de la temperatura de reflujo) para evitar el espesamiento de la mezcla bruta por insolubilidad del alcóxido de dietanolamina a temperaturas bajas. El compuesto (IV) se puede aislar del medio de reacción con rendimiento elevado como un aceite, el cual se puede usar sin purificación en la siguiente etapa. Si se requiere, se puede purificar mediante destilación.

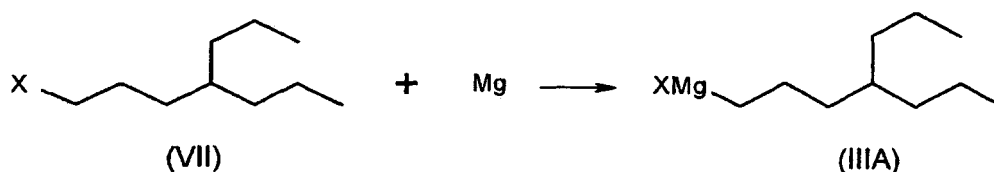
La 3-morfolinona (IV) también se puede preparar mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (Austrian Journal of Chemistry, 1996, vol. 49, p. 1235-1242). Sin embargo, este procedimiento usa un exceso de reactivo acilante, pasa a través de un intermedio inestable, y transcurre con rendimientos bajos.

La reducción de 3-morfolinona (IV) para producir la oxazolidina (II) se lleva a cabo usando un agente reductor. Los ejemplos de agentes reductores son hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Vitride), borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, e hidruro de bisetoxialuminio y sodio. Un agente reductor preferido es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio. La reacción de reducción se lleva a cabo en un disolvente seleccionado de un hidrocarburo aromático de (C₆-C₈), tal como tolueno o xileno, y un éter (C₄-C₁₂), tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, éter dibutílico, metil-terc-butiléter, y dietilenglicol-dibutil-éter.

Preferentemente, cuando el procedimiento de producción del compuesto de fórmula II se lleva a cabo en un solo recipiente, los alcoholes generados durante la reacción entre la dietanolamina y el compuesto de fórmula (VI) se destilan antes de añadir el agente reductor.

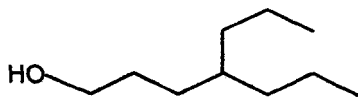
El compuesto de fórmula (III) se puede producir haciendo reaccionar un haluro de alquilo o de arilo con magnesio. Preferentemente, el haluro está en la posición terminal o secundaria. En una realización preferida, como se ilustra en el Esquema II, el compuesto de fórmula (IIIA) se prepara previamente tratando un compuesto de fórmula (VII), en la que X es un halógeno seleccionado de Cl, Br e I, con magnesio. Para la formación del compuesto de Grignard, se puede usar cualquier disolvente adecuado para reacciones de Grignard, tales como éteres (C₄-C₁₂) y mezclas de tales éteres con hidrocarburos alifáticos (C₅-C₈) o aromáticos (C₆-C₈). El compuesto de Grignard de fórmula (III) no se aísla, y se usa en disolución. Su formación es fácilmente detectable por la desaparición del magnesio y la coloración parduzca de la disolución.

Esquema II



ES 2 321 657 T3

El compuesto de fórmula (VII) se puede preparar a partir del hidroxicompuesto correspondiente de fórmula (VIII) mediante una reacción de halogenación.



(VIII)

Preferentemente, en el compuesto de fórmula (VII), X es bromo, y se obtiene preferentemente mediante una reacción de bromación del compuesto (VIII) con ácido bromhídrico acuoso. El compuesto de fórmula (VIII) se puede preparar mediante el procedimiento descrito en Justus Liebigs Annalen Chemie, 1966, vol. 693, p. 90, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia.

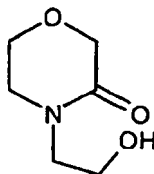
En toda la descripción y reivindicaciones, el término “comprende” y variaciones de la palabra, tales como “que comprende”, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes, o etapas. Otros objetos, ventajas y características de la invención se pondrán de manifiesto para los expertos en la materia al examinar la descripción, o se pueden aprender llevando a cabo la invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a título ilustrativo, y no están destinados a limitar la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

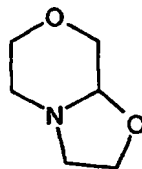
Producción de 4-(2-hidroxetil)morfolin-3-ona (IV)



Se añadió terc-butoxido de potasio (176 g, 1,1 eq.) a 1.440 ml de tolueno. La suspensión se calentó hasta 75°C, y se mantuvo durante 30 minutos hasta la disolución completa del sólido blanco. A esta temperatura, se añadió lentamente dietalonamina (150 g, 1 eq.). La suspensión amarilla pálida, espesa, se mantuvo con fuerte agitación durante 30 minutos, y se añadió lentamente cloroacetato de metilo (163 g, 1,05 eq.). La disolución se mantuvo a la misma temperatura durante dos horas. A la mezcla tibia se añadió metanol (600 ml), y se enfrió a temperatura ambiente, las sales se filtraron, y la capa orgánica se concentró hasta sequedad. El compuesto (IV) se obtuvo como un aceite naranja (204 g, 98%), el cual se destiló a alto vacío para obtenerlo como un aceite incoloro muy puro (80%, p.e. 180°C). IR (película) (ν 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).

Ejemplo 2

Producción de oxazolidin[2,3-c]morfolina (II)



A una disolución de 3-morfolinona (IV) (207 g, 1 eq.) en tolueno (1.450 ml), se añadió lentamente a temperatura ambiente disolución de Vitride (412 g, 2 eq., 70% en tolueno). La reacción se mantuvo durante 15 minutos a esta temperatura. Se añadió lentamente disolución acuosa al 50% de hidróxido sódico (360 g, 3,15 eq.), manteniendo la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50-60°C, y la capa acuosa se separó y se extrajo a la misma temperatura con tolueno (924 ml). Ambas capas orgánicas se concentraron juntas hasta sequedad. La oxazolidina (II) se obtuvo (154,5 g, 84%) como un aceite parduzco, el cual se destiló para dar un aceite incoloro muy puro (65 g, p.e. 80°C). IR (película), (ν cm⁻¹): 2865, 1676, 1457, 1297, 1113, 1046. MS (EI), (m/z, %): 129 (M⁺, 50), 99 (M-CH₂O, 100), 98 (M-CH₃O, 90), 84 (M-C₂H₅O, 10), 71 (M-C₃H₆O, 51), 56 (M-73, 37), 42 (M-87, 47), 41 (M-88, 65).

ES 2 321 657 T3

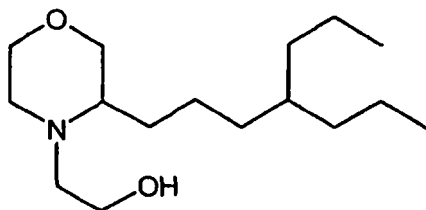
Ejemplo 3

Producción de oxazolidin[2,3-c]morfolina (II) en una reacción de un solo recipiente partiendo de dietalonamina

Se añadió terc-butoxido de potasio (176 g, 1,1 eq.) a 1.440 ml de tolueno. La suspensión se calentó hasta 75°C y se mantuvo durante 30 minutos hasta disolución total del sólido blanco. A esta temperatura, se añadió lentamente dietanolamida (150 g, 1 eq.). La suspensión amarilla pálida, espesa, se mantuvo con fuerte agitación durante 30 minutos, y se añadió lentamente cloroacetato de metilo (163 g, 1,05 eq.). La disolución se mantuvo a la misma temperatura durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C, y se añadió lentamente disolución de Vitride (412 g, 2 eq., 70% en tolueno) a temperatura ambiente. La reacción se mantuvo durante 30 minutos a esta temperatura. Se añadió lentamente disolución acuosa al 50% de hidróxido sódico (360 g, 3,15 eq.), manteniendo la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 50°C, y la capa acuosa se separó y se extrajo a la misma temperatura con tolueno (924 ml). Ambas capas orgánicas se concentraron juntas hasta sequedad. La oxazolidina (II) se obtuvo (147 g, 80%) como un aceite parduzco.

Ejemplo 4

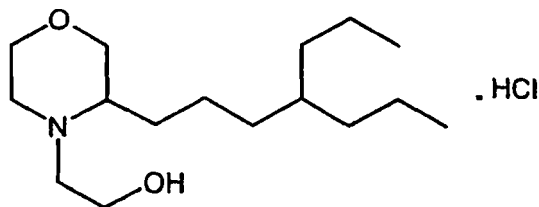
Producción de 4-(2-hidroxietil)-3-(4-propilheptil)morfolina (IA)



A una suspensión de 1,3 g de magnesio (1 eq.) en 24 ml de tolueno y 18 ml de tetrahidrofurano se añadió un pequeño cristal de yodo. La mezcla se calentó a 64°C, y se añadieron lentamente 12 g de 1-bromo-4-propilheptano (VII) (1 eq.), controlando la exotermia de la reacción. La mezcla se mantuvo a la misma temperatura durante 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente, obteniendo una disolución del compuesto (III). Se añadió a temperatura ambiente en 30 minutos una disolución de 7 g de oxazolidina (II) (1 eq.) en 7 ml de tolueno al compuesto de Grignard (III) previamente preparado. Se añadieron 50 ml de tolueno y 50 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se agitó a 40°C hasta la disolución total de las sales, obteniendo una mezcla bifásica. La capa orgánica se separó a 40°C. La capa acuosa se extrajo con 50 ml de tolueno a 40°C. Las capas orgánicas se concentraron juntas hasta sequedad, obteniendo 8,8 g de 4-(2-hidroxetil)-3-(4-propilheptil)morfolina como un aceite naranja. IR (película), (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).

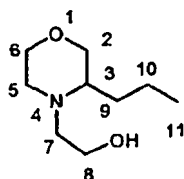
Ejemplo 5

Producción de hidrocloreto de 4-(2-hidroxetil)-3-(4-propilheptil)morfolina



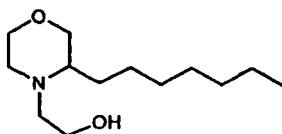
A una disolución de 7,4 g de 4-(2-hidroxetil)-3-(4-propilheptil)morfolina bruta en 22 ml de metil-iso-butil-cetona a temperatura ambiente se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,7 g, 1 eq.). La disolución se concentró hasta sequedad a 60°C. El aceite se disolvió nuevamente en 21 ml de metil-iso-butil-cetona, la disolución se sembró y se agitó durante 2 horas a 0°C. El sólido blanco se filtró, se lavó con 20 ml de metil-iso-butil-cetona fría, y se secó para obtener 5,9 g de hidrocloreto de 4-(2-hidroxetil)-3-(4-propilheptil)morfolina (hidrocloreto de delmopinol). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz), (δ 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), RMN ¹³C (CDCl₃, 400 MHz), (δ 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).

Ejemplo 6

Síntesis de 4-(2-hidroxetil)-3-propilmorfolina (IB)

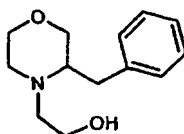
Se disolvieron 43 g de oxazolidina (II) en 215 ml de THF. A temperatura ambiente, se añadió lentamente una disolución de cloruro de n-propilmagnesio al 20% en THF (172 g, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se concentró hasta sequedad a vacío, y se añadieron 100 ml de tolueno y 64 g de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la disolución total de las sales, obteniendo una mezcla bifásica. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con 265 ml de tolueno a temperatura ambiente. Las capas orgánicas se concentraron juntas hasta sequedad, obteniendo 33,4 g de 4-(2-hidroxetil)-3-propilmorfolina como un aceite naranja, el cual se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ (99/1/1), obteniendo el producto mencionado como una aceite incoloro. RMN 1H (CDCl₃, 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). RMN 13C (CDCl₃, 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 (película), (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).

Ejemplo 7

Síntesis de 4-(2-hidroxetil)-3-(1-heptil)morfolina (IC)

Se añadieron lentamente 200 g de 1-bromoheptano a 65°C a una suspensión de 32,6 g de magnesio, 0,5 g de yodo y 2,4 ml de dibromoetano en una mezcla de 182 ml de THF y 400 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Cuando la formación del compuesto de Grignard correspondiente estuvo terminada, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió en 1 hora una disolución de 158 g de oxazolidina (II) en 500 ml de tolueno. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y después se añadió a 795 ml de una disolución acuosa de HCl al 5%. La capa orgánica se decantó y se concentró hasta sequedad. El compuesto (IC) se obtuvo como un aceite naranja (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).

Ejemplo 8

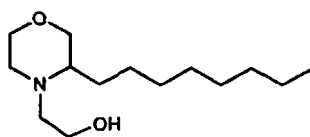
Síntesis de 4-(2-hidroxetil)-3-bencilmorfolina (ID)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito para (IC), y partiendo de 10 g de cloruro de bencilo y 11 g de oxazolidina (II), se obtuvieron 7,9 g de compuesto (ID) como un aceite amarillo claro. MS (EI), (m/z, %): 221 (M⁺, 1), 190 (M-CH₂OH, 5), 130 (M-C₇H₇, 100), 91 (CH₂C₆H₅, 8).

ES 2 321 657 T3

Ejemplo 9

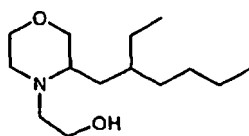
Síntesis de 4-(2-hidroxitil)-3-(1-octil)morfolina (IE)



Se añadieron lentamente 25 g de 1-bromooctano a una suspensión de 3,5 g de magnesio y 7,5 mg de yodo en 41 ml de THF a 65°C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Cuando se preparó el compuesto de Grignard correspondiente, la mezcla se enfrió a 5°C, y se añadió en 1 hora una disolución de 16,7 g de oxazolidina (II) en 40 ml de tolueno. La mezcla se agitó a 5°C durante 30 minutos, y la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla se añadió a una disolución acuosa de HCl al 5%, y se agitó durante 30 min. La capa orgánica se decantó, se secó y se concentró hasta sequedad para obtener 19 g del compuesto deseado como un aceite marrón. MS (EI), (m/z, %): 243 (M+, 5), 242 (M-H, 5), 212 (M-CH₂OH, 50), 198 (M-(CH₂)₂OH, 8), 130 (M-C₈H₁₇, 106), 112 (M-C₈H₁₇-H₂O, 8), 100 (M-73, 30), 86 (8), 71 (8), 56 (9), 41 (14).

Ejemplo 10

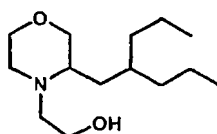
Síntesis de 4-(2-hidroxitil)-3-(1-(2-etilhexil))morfolina (IF)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para (IE), y partiendo de 25,5 g de bromuro de 1-bromo-2-etilhexano y 16,2 g de oxazolidina (II), se obtuvieron 19,8 g de compuesto (IF) como un aceite naranja oscuro. 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).

Ejemplo 11

Síntesis de 4-(2-hidroxitil)-3-(1-2-propilpentil)morfolina (IG)



Siguiendo el mismo procedimiento descrito para (IE), y partiendo de 5,8 g de bromuro de 1-bromo-2-propilpentano y 4 g de oxazolidina (II), se obtuvieron 3,3 g de compuesto (IF) como un aceite amarillo oscuro. MS. (EI), (m/z, %): 243 (M+, 1), 212 (M-CH₂OH, 8), 200 (M-C₃H₇, 6), 170 (10), 130 (M-C₈H₁₇, 100), 100 (50).

10

15



25



40

45



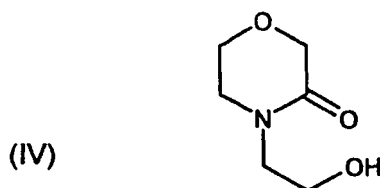
55



65

ES 2 321 657 T3

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene mediante una reacción de reducción de un compuesto de fórmula (IV).

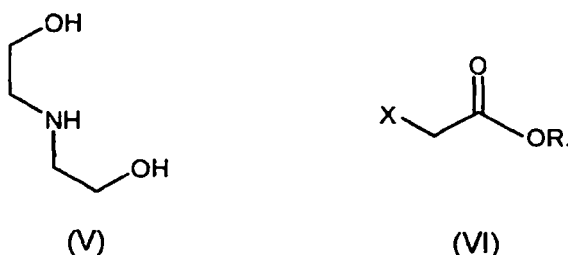


7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de reducción se lleva a cabo con un agente reductor seleccionado de entre hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, e hidruro de bisetoxialiminio y sodio.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que el agente reductor es hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en el que la reacción de reducción se lleva cabo en un disolvente seleccionado de entre un hidrocarburo aromático de (C₆-C₈) y un éter de (C₄-C₁₂).

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6-9, en el que el compuesto de fórmula (IV) se obtiene haciendo reaccionar dietanolamina de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI), en la X es un halógeno seleccionado de entre Cl, Br e I, y R₁ es un radical alquilo de (C₁-C₄), en presencia de una base.

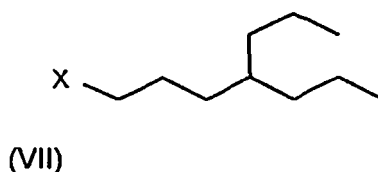


11. Procedimiento según la reivindicación 10, en el que la base se selecciona de entre hidruro de sodio, metóxido de sodio, terc-butoxido de potasio y terc-butoxido de sodio.

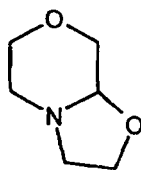
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en el que el compuesto de fórmula (VI) es cloroacetato de metilo.

13. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 6-12, que se lleva a cabo en una única vasija de reacción.

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-13, en el que el compuesto de Grignard de fórmula (IIIA) se prepara previamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII), en la que X es un halógeno seleccionado de entre el grupo constituido por Cl, Br e I, con magnesio.

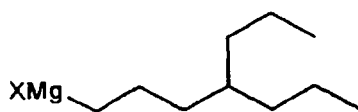


15. Compuesto de fórmula (II).



(II)

16. Compuesto de fórmula (III A), en la que X es un halógeno seleccionado de entre Cl, Br e I.



(III A)

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que X es bromo.

18. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en la preparación de delmopinol.