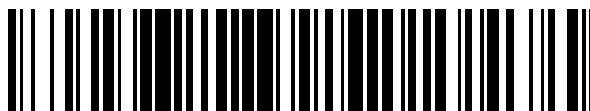


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 249**

51 Int. Cl.:

C07C 17/16 (2006.01)
C07D 263/06 (2006.01)
C07D 265/08 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
C07C 11/02 (2006.01)
C07C 19/075 (2006.01)
C07C 43/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2007 E 07704888 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 1981859**

54 Título: **Preparación de delmopinol**

30 Prioridad:

07.02.2006 GB 0602424

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.03.2013

73 Titular/es:

**SINCLAIR PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)
UNIT 4, GODALMING BUSINESS CENTER
WOOLSACK WAY
GODALMING, SURREY GU7 1XW, GB**

72 Inventor/es:

**COMELY, ALEXANDER;
JANE, LLORENÇ RAFECAS;
TESSON, NICOLAS y
ESCALE RIERA, ATONI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 398 249 T3

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

DESCRIPCIÓN

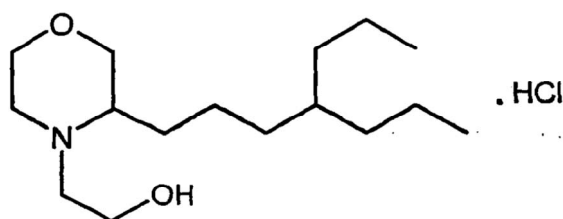
Preparación de delmopinol.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de delmopinol, así como a nuevos productos intermedios útiles en tal procedimiento de preparación.

Técnica precedente

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



Se conocen en la técnica diferentes procedimientos para la preparación de delmopinol y sus sales. El documento EP 038785-A describe varios procedimientos de preparación de este compuesto. Según el documento EP 038785-A, el delmopinol se puede preparar mediante la alquilación de una morfolina sustituida en 3, mediante la dialquilación de una amina primaria con un bi(haloetil)éter sustituido o un disulfonato de dietilenglicol sustituido, mediante la reducción de una morfolona o mediante la transformación del sustituyente en N de la morfolina en un grupo hidroxietilo. El documento EP 0426826-A describe un procedimiento para la preparación de delmopinol que comprende una cicloadición de una morfolinonitrona para obtener morfolinoisoxazolidina o morfolinoisoxazolina, una apertura de anillo reductiva seguida por la transformación de grupos funcionales presentes en la cadena lateral, y finalmente la alquilación del nitrógeno para dar delmopinol.

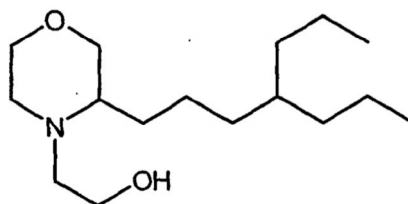
El documento DE-A-1645236 divulga un procedimiento para la preparación de N-aciloxialquiloxazolidenos.

A pesar de las enseñanzas de esta técnica anterior, la investigación en nuevos procedimientos de preparación de delmopinol todavía es un campo activo ya que los procedimientos conocidos son largos y requieren el uso de condiciones de hidrogenación rigurosas, algunos reactivos o disolventes muy tóxicos y/o inflamables que hacen su explotación industrial difícil y costosa. Por lo tanto, es muy deseable el suministro de un nuevo procedimiento de preparación de delmopinol.

Compendio de la invención

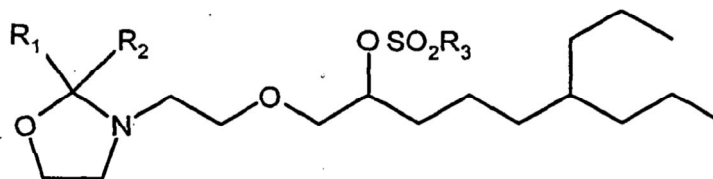
Los inventores han encontrado un procedimiento eficaz para la preparación de delmopinol, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y/o solvatos, que evita el uso de condiciones de hidrogenación rigurosas y reactivos y disolventes extremadamente tóxicos e inflamables.

Así, según un aspecto de la presente invención, existe un procedimiento para la preparación de delmopinol de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos, incluyendo un hidrato,



(I)

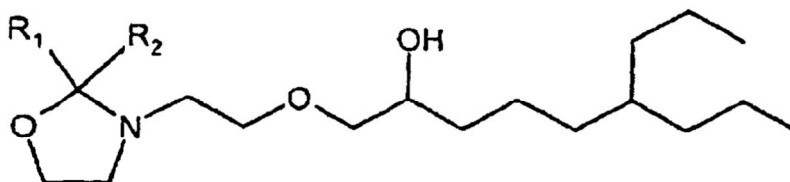
que comprende tratar el compuesto de fórmula (II) bien con una base en un sistema disolvente apropiado, efectuando tanto una desprotección del aminoetanol como una ciclación para dar el compuesto de fórmula (I) o bien, alternativamente, tratar el compuesto de fórmula (II) en primer lugar con un ácido en un sistema disolvente apropiado a temperatura ambiente realizando la desprotección del aminoetanol, y a continuación con una base efectuando la ciclación del compuesto así obtenido para dar el compuesto de fórmula (I).



(II)

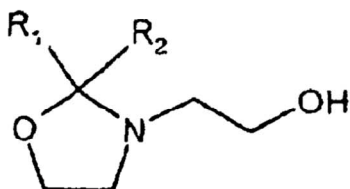
En la fórmula (II) previa, R_1 y R_2 son un radical, igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) o, alternativamente, R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cicloalquilo (C_5-C_6); y R_3 es un radical seleccionado del grupo que consiste en CF_3 , alquilo (C_1-C_4), fenilo y fenilo mono- o disustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halógeno y nitro.

El compuesto de fórmula (II) según se definió anteriormente se prepara previamente mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un cloruro de sulfonilo de fórmula $Cl-SO_2-R_3$, donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado definido anteriormente para el compuesto de fórmula (II).

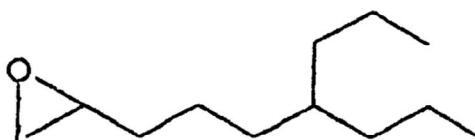


(III)

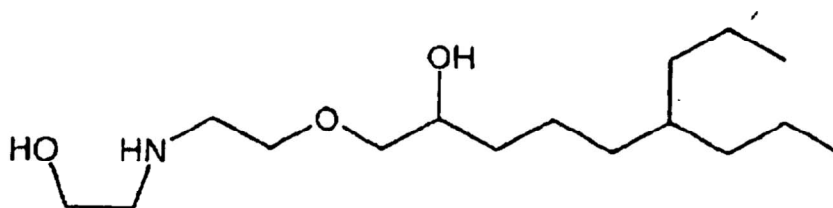
El compuesto de fórmula (III) se prepara previamente mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 y R_2 tienen el significado definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base. El compuesto de fórmula (III) se puede obtener al tratar la mezcla de reacción con una mezcla de agua y al menos un disolvente inmiscible con agua a aproximadamente $0-5^\circ C$, seguido por separar la fase orgánica, que contiene el producto, de la fase acuosa. El compuesto de fórmula (III), en la que R_1 es H y R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6), también se puede recuperar en dos etapas a través de la formación del compuesto de fórmula (VI) al tratar la mezcla de reacción con un ácido en presencia de agua, seguido por basificación para aislar un compuesto de fórmula (VI) en forma neutra. Posteriormente, el compuesto (VI) se somete a una reacción de protección caracterizada porque dicho compuesto (VI) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula R_4CHO en la que R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6) para dar un compuesto de fórmula (III) en la que R_1 es H y R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo (C_1-C_6).



(IV)

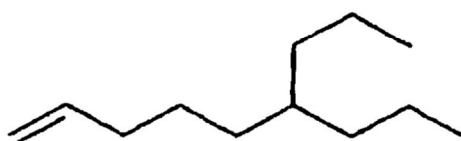


(V)



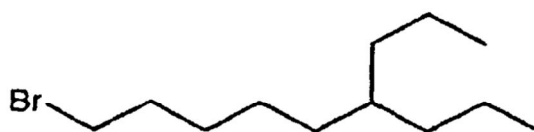
(VI)

El compuesto de fórmula (V) se prepara previamente mediante un procedimiento que comprende someter el compuesto de fórmula (VII) a una reacción de epoxidación con un agente epoxidante apropiado.



(VII)

- 5 El compuesto de fórmula (VII) se prepara previamente al someter el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de eliminación en presencia de un alcóxido de metal alcalino.



(VIII)

- 10 Entre las características ventajosas de los procedimientos de la presente invención, se pueden mencionar las siguientes: el procedimiento usa materiales de partida económicos y atóxicos, los reactivos y los disolventes usados también son de baja toxicidad, el procedimiento se lleva a cabo bajo condiciones de reacción suaves, los rendimientos de cada etapa de reacción son altos, varias etapas del procedimientos se pueden llevar a cabo en un recipiente, y se obtiene delmopinol con gran pureza.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) son nuevos. Así, otro aspecto de la presente invención es el suministro de dichos nuevos compuestos intermedios según se definió anteriormente.

15 Descripción detallada de la invención

- Según se describió anteriormente, el delmopinol se puede obtener al someter un compuesto de fórmula (II) según se definió anteriormente a una desprotección y a una reacción de ciclación en un sistema disolvente apropiado. En una realización preferida, el compuesto de fórmula (II) es aquel en el que R_3 es metilo. Preferiblemente, el sistema disolvente es una mezcla de un hidrocarburo aromático (C_6-C_8) y agua. Ejemplos de hidrocarburos adecuados son tolueno y xileno.

- 20 La transformación se puede llevar a cabo al tratar el compuesto de fórmula (II) con una base preferiblemente a una temperatura entre 50°C y la temperatura de reflujo del sistema disolvente bifásico empleado. Alternativamente, el procedimiento se puede acelerar mediante el tratamiento del compuesto de fórmula (II) con un ácido diluido tal como ácido clorhídrico a temperatura ambiente, efectuando de ese modo la desprotección del aminoetanol, seguido por
25 reacción con una base a una temperatura preferiblemente entre 50°C y la temperatura de reflujo del sistema disolvente empleado, efectuando de ese modo la ciclación. En ambos casos la base puede ser bien una base inorgánica o bien una base orgánica, por ejemplo hidróxido sódico o trietilamina.

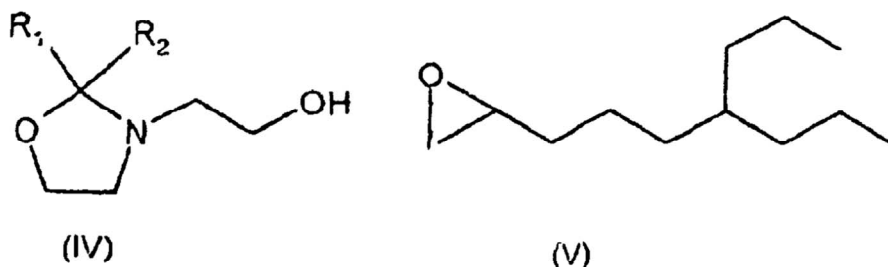
- 30 Las condiciones más adecuadas para llevar a cabo dichos procedimientos varían dependiendo de los parámetros considerados por un experto en la técnica, tales como, por ejemplo, la concentración de la mezcla de reacción, la temperatura, el disolvente usado y similares. Estas pueden ser determinadas fácilmente por dicho experto en la técnica con pruebas habituales y con la ayuda de las enseñanzas de los ejemplos dados en esta descripción.

El delmopinol obtenido mediante el procedimiento de la presente invención se puede convertir en sales farmacéuticamente aceptables, y las sales se pueden convertir en la forma neutra, mediante procedimientos estándar descritos en la técnica. Por ejemplo, el delmopinol se puede convertir en su sal de hidrocloreto al tratar el delmopinol con ácido clorhídrico en un disolvente apropiado. Disolventes adecuados para llevar a cabo la cristalización de la sal obtenida son, por ejemplo, éteres (C_2 - C_{10}) tales como metil-terc-butil-éter o di-n-butil-éter, hidrocarburos alifáticos (C_6 - C_8) tales como heptano o hexano, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno o xileno, y ésteres (C_2 - C_{10}) tales como acetato de etilo, y sus mezclas.

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar previamente a partir del alcohol correspondiente mediante la reacción con un cloruro de sulfonilo de fórmula $Cl-SO_2-R_3$, donde R_3 tiene el mismo significado que se definió anteriormente. En una realización preferida, el cloruro de sulfonilo es aquel en el que R_3 es $-CH_3$, $C_6H_4CH_3$, $-C_6H_5$ y $-CF_3$. En una realización más preferida, R_3 es metilo.

Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria en un disolvente inerte apropiado tal como un hidrocarburo aromático (C_6 - C_8) tal como tolueno o xileno, o un disolvente que contiene cloro tal como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano, a una temperatura entre aproximadamente $0^\circ C$ y temperatura ambiente. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas bajas.

La preparación del alcohol de fórmula (III) se puede llevar a cabo al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV) según se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base.

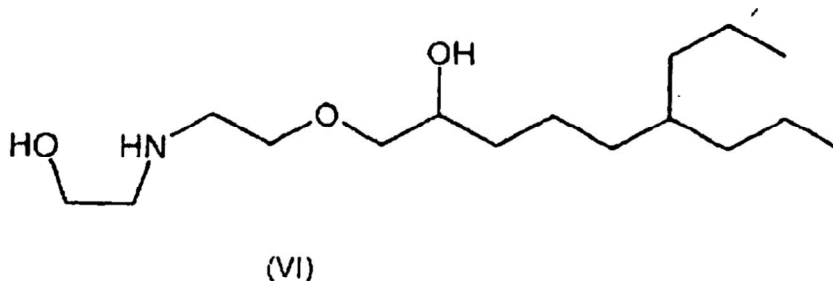


Preferiblemente, la base se selecciona del grupo que consiste en un alcóxido de metal alcalino tal como terc-butoxido potásico y un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de litio o hidruro sódico. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente $50^\circ C$ y $90^\circ C$.

Los mejores resultados se obtienen cuando la reacción se lleva a cabo usando un exceso del compuesto de fórmula (IV). Preferiblemente, la relación molar entre (IV) y (V) es al menos 4:1. Más preferiblemente, la relación molar es al menos 5:1, dando como resultado un rendimiento de al menos 90%.

El compuesto de fórmula (III) obtenido se puede aislar al tratar la mezcla de reacción con una mezcla de agua y al menos un disolvente inmiscible con agua tal como tolueno a $0-5^\circ C$, seguido por separar de la fase acuosa la fase orgánica que contiene el producto.

El compuesto de fórmula (III) en la que R_1 es H y R_2 es un radical seleccionado de H y alquilo (C_1 - C_6) también se puede aislar del compuesto de fórmula (VI). Después de la reacción entre el compuesto (IV) y (V), la mezcla de reacción se trata con un ácido en presencia de agua, seguido por la adición de una base, dando un compuesto de fórmula (VI) que se aísla en forma neutra.



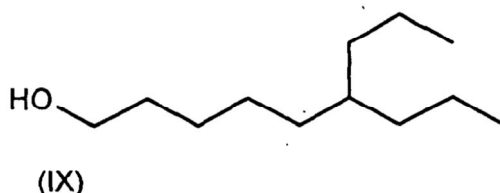
Después del aislamiento, por ejemplo mediante la eliminación del disolvente, el compuesto (VI) se somete a una reacción de protección caracterizada porque dicho compuesto (VI) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula R_4CHO en la que R_4 se selecciona de H y alquilo (C_1 - C_6). Preferiblemente, el aldehído se selecciona de formaldehído y propionaldehído.

Es posible llevar a cabo dos o más de las etapas del procedimiento en un recipiente, como se ilustra en los

Ejemplos. Así, la reacción entre los compuestos de fórmula (IV) y (V) para dar el compuesto de fórmula (III), seguido por el procedimiento basado en el tratamiento de la mezcla de reacción con una mezcla de agua y al menos un disolvente inmiscible con agua a 0-5°C, la conversión posterior en el compuesto de fórmula (II) y la formación final del compuesto de fórmula (I) se pueden llevar a cabo en un recipiente sin aislamiento de ningún producto intermedio. Asimismo, la conversión del compuesto de fórmula (VI) en el compuesto de fórmula (III), la conversión posterior en el compuesto de fórmula (II) y la formación final del compuesto de fórmula (I) también se pueden realizar en un recipiente, sin aislamiento de ningún producto intermedio.

El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar a partir de dietanolamina por medio de una reacción de protección. El procedimiento comprende la reacción de dietanolamina con un aldehído o una cetona. Ejemplos de aldehídos adecuados son formaldehído y propionaldehído. Ejemplos de cetonas adecuadas son acetona, ciclopentanona, ciclohexanona, metil-isobutil-cetona y metil-etil-cetona.

El compuesto de fórmula (V) se puede preparar mediante la epoxidación de 6-propilnon-1-eno (VII) con un agente epoxidante tan como ácido 3-cloroperoxibenzoico o ácido peroxiacético. El compuesto de fórmula (VII) se prepara previamente al someter el correspondiente bromuro de alquilo (VIII) a una reacción de eliminación en presencia de un alcóxido de metal alcalino, preferiblemente terc-butóxido potásico. Dicho compuesto (VIII) se obtiene previamente mediante la bromación del correspondiente alcohol (IX).



La bromación se puede llevar a cabo con un agente de bromación en presencia de un disolvente adecuado. También se puede llevar a cabo, por ejemplo, con ácido bromhídrico y ácido sulfúrico sin ningún disolvente, preferiblemente a temperatura de reflujo. El 6-propilnonan-1-ol (IX) se conoce y se puede preparar como se describe en los Ejemplos a partir de métodos conocidos en la técnica.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la palabra, tales como "que comprende", no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Objetivos, ventajas y características adicionales de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica al examinar la descripción o se pueden aprender mediante la práctica de la invención.

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 6-propilnonano-1,6-diol

Se añadió a 0°C gota a gota cloruro de propilmagnesio (33 ml, 66 mmol, 2,2 eq., solución 2,0 M en éter dietílico) a un matraz de dos bocas de 250 ml equipado con un condensador que contenía ϵ -caprolactona (3,3 ml, 30 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (60 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de calentar hasta reflujo durante 2 horas. La reacción se verificó mediante cromatografía en capa fina. La reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro amónico acuoso saturado (18 ml), seguido, a temperatura ambiente, por ácido clorhídrico (18 ml, acuoso 1 M). La fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 140 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) antes de secar sobre sulfato magnésico. La evaporación del disolvente daba el compuesto del epígrafe (6,543 g, 96%) como un aceite amarillo viscoso. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,59 (tt, J = 6,7 Hz, J = 6,7 Hz, 2H); 1,46-1,24 (m, 15H); 0,88 (t, J = 7,2 Hz, 6Hd). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 68,5; 64,2; 42,0 (2C'); 39,8; 33,1; 26,8; 23,7; 17,1 (2C'); 14,5 (2C'). MS (IC+) m/z(%): 220,2 [M+18] (99); 202,2 (75); 203,3 [M+1] (30); 185,2 (100); 176,2 (60); 141,2 (25).

Ejemplo 2: Preparación de 6-propilnon-5-en-1-ol y (Z)- y (E)-6-propilnon-6-en-1-ol

Se añadió ácido para-toluenosulfónico (285 mg, 1,5 mmol, 0,05 eq.) a un matraz de 100 ml equipado con un colector de Dean-Stark que contenía 6-propilnonano-1,6-diol (94% de pureza, 6,5 g, 30 mmol) en solución con 60 ml de tolueno antes de calentar hasta reflujo. La reacción se verificó mediante cromatografía en capa fina. Después de 2 horas la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron 160 ml de tolueno y la fase orgánica se lavaba con bicarbonato sódico ($\frac{1}{2}$ ac. sat., 3 x 15 ml). La fase orgánica se secó con sulfato magnésico y la evaporación daba una mezcla de los tres isómeros del epígrafe (5,43 g, 98% de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5,14-5,08 (m, 3H); 3,67-3,61 (m, 6H); 2,07-1,90 (m, 18H); 1,64-1,53 (m, 6H); 1,46-1,31 (m, 21H); 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 0,93 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 6H); 0,87 (t, J = 7,4 Hz, 3H); 0,86

(t, J = 7,4 Hz, 3H'). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 139,6; 138,5 (2C); 126,8; 126,7; 63,0; 39,0; 36,8; 32,8; 32,7; 32,5; 32,1; 32,0; 29,9; 28,3; 28,0; 27,4; 26,2; 25,8; 25,5; 21,7; 21,6; 21,3; 21,0; 14,7; 14,2; 13,9. MS (IC+) m/z (%): 202,3 [M+18] (80); 185,3 [M+1] (100); 104,1 (59); 77,1 (50).

Ejemplo 3: Preparación de 6-propilnonan-1-ol

- 5 Se añadió Pd/C 10% (543 mg, 10% de masa) un matraz de 100 ml que contenía una mezcla de los tres isómeros obtenidos en el Ejemplo 2 (5,43 g, 29,5 mmol) y etanol absoluto (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. El recipiente se purgó con nitrógeno seguido por hidrógeno con buena agitación. El matraz estaba equipado con un globo que contenía hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se verificó mediante ^1H NMR. La reacción se purgó con nitrógeno y el catalizador se separó por filtración con un embudo filtrante (nº 3) que contenía Celite® y se lavó varias veces con etanol absoluto. La evaporación daba s-propinonan-1-ol (4,92 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,64 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 1,58 (tt, J = 6,7 Hz, J = 6,7 Hz, 2H); 1,39-1,14 (m, 15H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 63,0; 36,9; 36,0 (2C); 33,6; 32,8; 26,5; 26,2; 19,8 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 4: Preparación de 1-bromo-6-propilnonano

- 15 Se añadieron ácido bromhídrico al 48% (12 ml, 105,6 mmol, 4 eq.) y ácido sulfúrico conc. (1,4 ml, 26,4 mmol, 1 eq.) a un matraz de 50 ml que contenía 6-propilnonan-1-ol (4,92 g, 26,4 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo (95°C) durante 14 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir H_2O (40 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 120 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso (40 ml, 1M). El secado sobre sulfato magnésico y la evaporación daban 1-bromo-6-propilnonano (5,87 g, 89% de rendimiento) como un líquido marrón. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 3,40 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 1,86 (tt, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 2H); 1,45-1,35 (m, 2H); 1,34-1,15 (m, 13H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 36,9; 36,0 (2C); 34,0; 33,5; 33,9; 28,7; 25,8; 19,8 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 5: Preparación de 6-propilnon-1-eno

- 25 Se añadió tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a un matraz de 250 ml que contenía terc-butóxido potásico (13,27 g, 108,7 mmol, 4,6 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno y a través de una cánula se transfirió a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió lentamente ácido clorhídrico (230 ml, 1 M) y la mezcla se extrajo con ciclohexano (300 ml + 3 x 100 ml). La fase orgánica combinada se levó con bicarbonato sódico acuoso (100 ml, 1 M) y se secó sobre sulfato magnésico. El disolvente se evaporó cuidadosamente bajo vacío moderado (a temperatura ambiente debido a la gran volatilidad del alqueno) para dar 3,3 g (84%) de 6-propilnon-1-eno como un líquido marrón. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 5,82 (ddt, J = 6,8 Hz, J = 10,2 Hz, J = 16,9 Hz, H); 5,00 (d ancho, J = 16,9 Hz, H); 4,93 (d ancho, J = 10,2 Hz, H); 2,02 (dt, J = 6,8 Hz, J = 6,8 Hz, 2H); 1,41-1,30 (m, 2H); 1,32-1,15 (m, 11H); 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 139,3; 114,1; 36,8; 36,1 (2C); 34,3; 33,2; 26,0; 19,8 (2C); 14,5 (2C). MS (IE) m/z(%): 169,1 [M+] (25); 141,1 (30); 125,0 (57); 113,0 (40); 99,0 (44); 85,0 (67); 71,0 (73).

Ejemplo 6: Preparación de 2-(4-propilheptil)-oxirano

- Se añadió a 0°C ácido meta-cloroperoxibenzoico (77%, 10,65 g, 47,53 mmol, 2 eq.) a un matraz de 250 ml que contenía 6-propilnon-1-eno (4 g, 23,76 mmol, purificado mediante destilación) y diclorometano anhidro (260 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C antes de calentar hasta temperatura ambiente. La desaparición del material de partida se verifica mediante TLC. La reacción se evaporó casi hasta sequedad y se añadió ciclohexano (260 ml) y el sólido restante del matraz se extrajo varias veces con ciclohexano. A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (5 x 25 ml). Después de la evaporación del disolvente, el material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente diclorometano) para dar el producto deseado (3,86 g, 88%) como un aceite incoloro.

- Se añadió ácido peroxiacético (24,55 ml, 32% en peso en ácido acético diluido, 116,81 mmol) gota a gota durante 10 min. a una solución de 6-propilnon-1-eno (16,35 g, 97,34 mmol) en tolueno (90 ml) y acetato sódico acuoso (4,87 ml, 1 M, 4,87 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 60°C y el avance de la reacción se siguió mediante cromatografía de gases (GC). Después de 5 h, la GC indicaba 3% de alqueno restante y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 h, después de lo cual solo quedaba 1% de alqueno (85,7% de pureza global, que contenía 8,7% de contaminante de hidrocarburo saturado procedente del alqueno). Al terminar, la mezcla bifásica se trató con bisulfito sódico acuoso (10%, 80 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 40 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo claro (20,9 g, 117%). La purificación mediante cromatografía (sílice, diclorometano) daba 2-(4-propilheptil)-oxirano (14,42 g, 81%) como un aceite incoloro. 0,42 Eluyente (CH_2Cl_2); Rev.: Anisaldehído; Color: azul-verde. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,94-2,87 (m, H); 2,74 (dd, J = 3,9 Hz, J = 4,9 Hz, H); 2,46 (dd, J = 2,7 Hz, J = 4,9 Hz, H); 1,55-1,47 (m, 2H); 1,49-1,36 (m, 2H); 1,36-1,17 (m, 11 H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 129,9 MHz) δ (ppm): 52,4; 47,1; 36,9; 35,9 (2C); 33,4; 32,9; 23,1; 19,8 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 7: Preparación de 2,2-dimetil-3-(2-hidroxietil)-oxazolidina

Se añadieron acetona (29,4 ml, 400 mmol, 2 eq.) y carbonato potásico (pulverizado y secado a 160°C, 27,6 g, 200 mmol, 1 eq.) a un matraz de 100 ml que contenía dietanolamina (19,2 ml, 200 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla se filtró a través de un embudo sinterizado (n° 3) y el sólido recogido se lavó con acetona. El filtrado y los lavados se combinaron y el disolvente se evaporó. La ¹H NMR indicaba una conversión de 85%. La destilación a 125-132°C/20 mm Hg de la reacción en bruto daba el compuesto del epígrafe (20,89 g, 72% de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,93 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,62 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 2,65 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 1,23 (s, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 94,2; 63,5; 59,3; 50,8; 49,1; 23,3 (2C).

Ejemplo 8: Preparación de 2-(1-oxa-4-azaespiro[4.5]dec-4-il)-etanol

Se añadieron ciclohexanona (10,4 ml, 100 mmol, 1 eq.) y carbonato potásico (pulverizado y secado a 160°C, 13,8 g, 100 mmol, 1 eq.) a un matraz de 50 ml que contenía dietanolamina (9,7 ml, 100 mmol). La reacción se agitó a 80°C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano antes de separar por filtración el carbonato potásico. La mezcla en bruto diluida en ciclohexano se lavó con agua a 0°C. El secado con sulfato sódico y la evaporación proporcionaban el producto del epígrafe (8,4 g, 45% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,91 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,60 (m, 2H); 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,70 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 1,72-1,50 (m, 7H); 1,43-1,30 (m, 2H); 1,21-1,04 (m, 1H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 94,9; 63,2; 59,2; 50,3; 49,0; 32,6 (2C); 25,6; 23,3 (2C).

Ejemplo 9: Preparación de 2-oxazolidin-3-il-etanol

Se añadió dietanolamina (36,5 ml, 380 mmol d = 1,0955) diluida con isopropanol (76 ml) a un matraz de 250 ml que contenía paraformaldehído (11,41 g, 380 mmol, 1 eq.) en tolueno (76 ml) antes de calentar hasta reflujo con un separador de Dean-Stark durante 19 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, después de la evaporación, se obtenían 47,57 g de producto en bruto. El material en bruto obtenido se purificó mediante destilación con vacío para dar el compuesto del epígrafe (38,33 g, 86% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,32 (s, 2H); 3,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 3,64 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 2H); 2,73 (t, J = 5,3 Hz, 2H).

Ejemplo 10: Preparación de 2-(2-etiloxazolidin-3-il)-etanol

Se añadió carbonato potásico (8,3 g, 60 mmol, 2 eq.) a un matraz de 250 ml que contenía dietanolamina (2,9 ml, 30 mmol d=1,0955) en diclorometano (60 ml) bajo atmósfera de nitrógeno antes de añadir propionaldehído (2,73 ml, 37,5 mmol, 1,25 eq.) a 0°C gota a gota. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El carbonato potásico se filtró con un embudo sinterizado y se lavó varias veces con diclorometano. Después de la evaporación de las fases orgánicas combinadas, se obtenían 4,994 g de producto en bruto. El producto se purificó mediante destilación bajo vacío para dar el compuesto del epígrafe (3,87 g, 87% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,93 (dd, J = 4,3 Hz, J = 6,4 Hz, H); 3,92-3,82 (m, 2H); 3,71-3,58 (m, 2H); 3,26 (ddd, J = 5,5 Hz, J = 6,5 Hz, J = 12,2 Hz, H); 2,83 (ddd, J = 4,9 Hz, J = 8,2 Hz, J = 12,7 Hz, H); 2,66 (dt, J = 7,0 Hz, J = 10,0 Hz, H); 2,55 (dt, J = 3,9 Hz, J = 12,2 Hz, H); 1,60 (ddq, J = 4,3 Hz, J = 7,4 Hz, J = 14,1 Hz); 1,51 (ddq, J = 6,4 Hz, J = 7,4 Hz, J = 14,1 Hz); 0,95 (t, J = 7,4 Hz, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 97,5; 64,1; 60,0; 55,1; 51,7; 26,8; 8,9.

Ejemplo 11: Preparación de 1-[2-(2-hidroxietilamino)-etoxi]-6-propilnonan-2-ol

Se añadió 2,2-dimetil-3-(2-hidroxietil)-oxazolidina recientemente destilada (1,4 ml, 10 mmol, d 1,035, 5 eq.) a un tubo de Schlenk de 10 ml que contenía terc-butoxido potásico (125 mg, 1 mmol, 0,5 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno antes de calentar a 75°C hasta la disolución completa. Se añadió lentamente a la solución 2-(4-propilheptil)-oxirano (0,43 ml, 2 mmol, d 0,856) durante 1 h a 75°C. La reacción se agitó a 75°C. Después de 6 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir éter dietílico (40 ml). La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1 M, 3 x 12 ml). A continuación, se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (25%) para llevar la mezcla hasta pH 14 antes de extraerla con éter dietílico (4 x 16 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para proporcionar el compuesto del epígrafe (515 mg, 90% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,83-3,74 (m, H); 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 3,67-3,56 (m, 2H); 3,52 (dd, J = 2,7 Hz, J = 9,9 Hz, H); 3,30 (dd, J = 8,2 Hz, J = 9,9 Hz, H); 3,05-2,96 (m, 2H+2H); 1,50-1,15 (m, 15H); 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 75,9; 70,3; 70,2; 60,9; 51,1; 48,9; 36,9; 36,0 (2C); 33,7; 33,6; 22,7; 19,8 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 12: Preparación de 1-[2-(2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-etoxi]-6-propil-nonan-2-ol

Se añadió 2,2-dimetil-3-(2-hidroxietil)-oxazolidina recientemente destilada (70,15 ml, 500 mmol, d 1,035, 5 eq.) a un matraz de 250 ml que contenía metóxido sódico (1,35 g, 25 mmol, 0,25 eq.) bajo atmósfera de nitrógeno antes de calentar a 50°C hasta la disolución completa (20 min.). A continuación, la reacción se conectó a un conducto de vacío (3-4 mbar) durante 90 min. para retirar el metanol formado in situ. Se añadió lentamente a la solución 2-(4-propilheptil)-oxirano (21,53 ml, 100 mmol, d 0,856) durante 1 h a 75°C. La reacción se agitó durante la noche a 75°C. Después de 17 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir tolueno (125 ml). Se añadió agua (100 ml, preenfriada hasta 0°C) a la mezcla enfriada hasta 0°C antes de agitar durante 1 h a 0°C. La fase orgánica se recuperó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 35 ml, preenfriado hasta 0°C). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 25 ml de agua (preenfriada hasta 0°C) y se evaporaron parcialmente (en 15%

en vol.) a 35°C con vacío (30 mbar) para efectuar el secado azeotrópico. La fase orgánica se diluyó con tolueno (32 ml) y se usó directamente en la siguiente etapa. Era posible aislar el producto al evaporar el disolvente en un rotavapor. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,91 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 3,81-3,73 (m, H); 3,67 (dt, J = 5,6 Hz, J = 10,2 Hz, H); 3,61 (dt, J = 5,6 Hz, J = 10,2 Hz, H); 3,56 (dd, J = 2,7 Hz, J = 10,2 Hz, H); 3,30 (dd, J = 8,2 Hz, J = 10,2 Hz, H); 3,05-2,96 (m, 2H); 2,67 (t, J = 5,6 Hz, 2H₄); 1,50-1,15 (m, 21H); 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 94,5; 76,0; 70,7; 70,5; 63,5; 50,4; 49,5; 36,9; 36,0 (2C); 33,7; 33,5; 23,1; 23,0; 22,7; 19,7 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 13: Preparación de 1-(2-oxazolidin-3-il-etoxi)-6-propil-nonan-2-ol

Se añadió 1-(2-(2-hidroxietilamino)-etoxi)-6-propilnonan-2-ol (500 mg, 1,73 mmol) diluido con isopropanol (1 ml) a un matraz de 10 ml que contenía paraformaldehído (52 mg, 1,73 mmol, 1 eq.) en tolueno (1 ml) antes de calentar hasta reflujo con un separador de Dean-Stark durante 17 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y, después de la evaporación, se obtuvieron 520 mg de una mezcla de productos con el compuesto del epígrafe como el componente principal (100% de rendimiento de material en bruto). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,33 (s, 2H); 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,83-3,74 (m, H); 3,70-3,57 (m, 2H); 3,55 (dd, J = 2,7 Hz, J = 10,0 Hz, H); 3,29 (dd, J = 8,2 Hz, J = 10,0 Hz, H); 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,81-2,74 (m, 2H); 1,50-1,12 (m, 15H); 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 87,0; 76,0; 70,5; 70,3; 63,3; 54,3; 52,7; 36,9; 36,0 (2C); 33,7; 33,5; 22,7; 19,8 (2C); 14,5 (2C).

Ejemplo 14: Preparación de 1-[2-(2-etiloxazolidin-3-il)-etoxi]-6-propilnonan-2-ol

Se añadió propionaldehído (0,14 ml, 1,85 mmol, 1,05 eq., d = 0,798) gota a gota a temperatura ambiente a un matraz de 10 ml que contenía 1-[2-(2-hidroxietilamino)-etoxi]-6-propil-nonan-2-ol (510 mg, 1,76 mmol, 1 eq.) en tolueno (3 ml) antes de calentar hasta reflujo con un separador de Dean-Stark durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró para proporcionar el compuesto del epígrafe como 2 estereoisómeros (50:50) (580 mg, 100% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,09-4,03 (m, H); 3,92-3,81 (m, 2H); 3,81-3,73 (m, H); 3,73-3,50 (m, 2H+2H); 3,35-3,21 (m, 2H); 2,92-2,74 (m, 2H); 2,72-2,63 (m, H); 2,62-2,52 (m, H); 1,69-1,14 (m, 15H+2H); 0,96 (m, 3H); 0,87 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 98,0; 97,9; 76,1; 75,7; 70,6 (2C); 70,2 (2C); 64,2 (2C); 53,2; 53,1; 52,6 (2C); 36,9 (2C); 36,0 (2C+2C); 33,7 (2C); 33,6; 33,5; 26,9; 26,8; 22,7 (2C); 19,8 (2C+2C); 14,5 (2C+2C); 9,2 (2C).

Ejemplo 15: Preparación de éster 1-[2-(2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-etoximetil-5-propil]-octílico de ácido metanosulfónico

Se añadieron a 0°C trietilamina (destilada sobre hidruro cálcico y almacenada sobre tamices moleculares de 3 Å, 33,6 ml, 240 mmol, 2,4 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (9,29 ml, 120 mmol, 1,2 eq.) a un matraz de 500 ml que contenía la solución en bruto de 1-[2-(2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-etoxi]-6-propil-nonan-2-ol. La reacción se agitó a 0°C y se verificó mediante TLC. Después de 90 min., la TLC indicaba una conversión completa y la mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

El aislamiento del compuesto del epígrafe (escala 1,8 mmol) se podría llevar a cabo al evaporar el disolvente, diluir el residuo con diclorometano (15 ml) y lavar la fase orgánica con agua (3 x 3 ml) seguido por cloruro sódico acuoso saturado (4 ml). El secado sobre sulfato sódico y la evaporación aportaban el compuesto del epígrafe (586 mg, 80% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,83-4,76 (m, H₇); 3,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 3,69-3,52 (m, 2H+2H); 3,09 (s, 3H); 3,04-2,94 (m, 2H); 2,70-2,60 (m, 2H); 1,72-1,54 (m, 2H); 1,47-1,10 (m, 19H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 94,7; 82,7; 72,9; 71,2; 63,8; 50,7; 49,1; 38,9; 37,0; 36,1 (2C); 33,7; 32,4; 23,4; 23,1; 22,4; 19,9 (2C); 14,7 (2C).

Ejemplo 16: Preparación de éster 1-[2-(2-etiloxazolidin-3-il)-etoximetil]-5-propiloctílico de ácido metanosulfónico

Se añadieron a 0°C trietilamina (destilada sobre CaH₂ y almacenada sobre tamices moleculares de 3 Å, 575 µl, 4,1 mmol, 2,4 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (158 µl, 2 mmol, 1,2 eq.) a un matraz de 10 ml que contenía la solución en bruto de 1-[2-(2-etiloxazolidin-3-il)-etoxi]-6-propil-nonan-2-ol (1,71 mmol) en tolueno (3,5 ml). La reacción se agitó a 0°C y se verificó mediante TLC. Después de 60 min., la TLC indicaba la conversión completa y la mezcla de reacción se usó directamente para la siguiente etapa.

El aislamiento del compuesto del epígrafe se llevó a cabo al evaporar el disolvente, diluir el residuo con diclorometano (15 ml) y lavar la fase orgánica con agua (3 x 3 ml) seguido por cloruro sódico acuoso saturado (4 ml). El secado sobre sulfato sódico y la evaporación aportaban el compuesto del epígrafe como 2 estereoisómeros (524 mg, 75% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 4,83-4,73 (m, 2xH); 4,06-3,96 (m, 2xH); 3,90-3,80 (dd, J = 5,9 Hz, J = 7,2 Hz, 2x2H); 3,70-3,54 (m, 2x2H₅+2x2H); 3,31-3,22 (m, 2H); 3,08 (s, 2x3H); 2,88-2,77 (m, 2H); 2,70-2,59 (m, 2H); 2,59-2,48 (m, 2H); 1,74-1,52 (m, 2x2H₈); 1,52-1,14 (m, 2x15H); 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 2x3H); 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 2x6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 129,9 MHz) δ (ppm): 94,80; 94,75; 82,38; 82,29; 72,6 (2C); 70,7 (2C); 64,23; 64,19; 52,71; 52,66; 52,58; 52,57; 38,55; 38,54; 36,7 (2C); 35,84 (2C); 35,82 (2C); 33,4 (2C); 32,1 (2C); 26,81; 26,77; 22,1 (2C); 19,7 (4C); 14,4 (4C); 9,05; 9,03.

Ejemplo 17: Preparación de delmopinol

Se añadió agua desionizada (65 ml) a un matraz de 500 ml que contenía la reacción de mesilación en bruto obtenida en el Ejemplo 15 antes de calentar hasta reflujo (aprox. 95°C). Después de 17 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con tolueno (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta un volumen de 200 ml (aprox. 5 vol.) antes de añadir agua (120 ml). Se añadió a la mezcla bien agitada suficiente ácido sulfúrico concentrado para llevar la mezcla hasta pH 1. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó con tolueno (2 x 20 ml). Se añadió un disolvente orgánico (120 ml de tolueno, xileno o éter di-n-butílico) a la fase acuosa, seguido, con buena agitación, por una solución de hidróxido sódico acuoso (25%) para llevar la mezcla hasta pH 14. La mezcla se calentó a 60°C durante 10 min. antes de separar las fases. La fase acuosa se extrajo con 20 ml del disolvente orgánico correspondiente usando el mismo procedimiento que antes (60°C durante 10 min. antes de separar las fases). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con amoníaco acuoso (0,5%, 2 x 15 ml). Después de cada lavado, la mezcla se calentó hasta 60°C durante 10 min. La fase orgánica se semieaporó para retirar trazas de amoníaco. Se añadió carbono activo (5% en peso, Norit SX Plus) y la mezcla se calentó hasta 50°C durante 20 min. El carbono activo se separó por filtración y el disolvente se evaporó para dar delmopinol en bruto (24 g, 89% de rendimiento de material en bruto) como un aceite amarillo.

Ejemplo 18: Preparación de delmopinol

Se añadió agua desionizada (3,5 ml) a un matraz de 25 ml que contenía la reacción de mesilación en bruto obtenida en el Ejemplo 16 (1,78 mmol de producto) antes de calentar hasta reflujo (aprox. 95°C). Después de 17 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la fase acuosa se separó de la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno (2 x 7 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico acuoso (3 x 9 ml, saturado al 20%). Después de secar sobre sulfato sódico se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna (eluyente metanol/diclorometano: 0/100 a 5/95) para suministrar delmopinol (337 mg, 70% de rendimiento). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 3,79-3,70 (m, 2H); 3,69-3,60 (m, 2H); 3,59 (m, 1H); 3,45 (dd, J = 7,0 Hz, J = 11,3 Hz, H); 2,98-2,89 (m, 1 H); 2,88-2,78 (m, 1H); 2,45-2,30 (m, 3H); 1,56-1,36 (m, 2H); 1,36-1,11 (m, 13H); 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 70,5; 67,1; 59,8; 57,8; 54,6; 49,8; 36,9; 36,0 (C); 35,9 (C); 34,0; 27,3; 23,3; 19,8 (C); 19,7 (C); 14,5 (2C).

Ejemplo 19: Preparación de hidrocloreuro de delmopinol

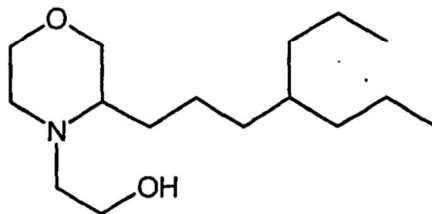
Se añadió ácido clorhídrico (37%, 1 eq.) a un matraz de 25 ml que contenía el delmopinol en bruto en solución con tolueno o xileno procedente del último tratamiento antes de destilar una parte del disolvente para eliminar el agua. Se añadió tolueno o xileno a 60°C para obtener una fase orgánica homogénea (para obtener 4 ml/g de delmopinol en total). A continuación, se añadió heptano (5 ml/g de delmopinol) o éter di-n-butílico (4 ml/g de delmopinol) antes de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Después de la siembra, la mezcla se agitó 1 h a temperatura ambiente y 3 h a 0°C. El sólido se filtró con un embudo sinterizado y se lavó a 0°C con la misma solución usada para la cristalización (1 ml/g de delmopinol). El secado bajo vacío daba hidrocloreuro de delmopinol (50-70% de rendimiento) como un polvo blanco.

Ejemplo 20: Preparación de hidrocloreuro de delmopinol

Se añadió ácido clorhídrico (37%, 1 eq.) a un matraz de 25 ml que contenía 2 g de delmopinol en bruto en solución con tolueno, xileno o éter dibutílico procedente del último tratamiento antes de destilar parcialmente o hasta sequedad (si es tolueno o xileno) para eliminar agua. Se añadió éter di-n-butílico (para obtener 5 ml/g de delmopinol en total) al hidrocloreuro de delmopinol antes de calentar a 60°C. A continuación, se añadió gota a gota un disolvente polar (acetato de etilo, 1,3 ml/g de delmopinol) a la solución para efectuar la disolución completa y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de sembrar y agitar 1 h a temperatura ambiente y 2 h a 0°C. El sólido se filtró con un embudo sinterizado y se lavó a 0°C con la misma solución usada para la cristalización (1 ml/g de delmopinol). El secado bajo vacío daba hidrocloreuro de delmopinol (1,51 g, 67% de rendimiento, 60% de rendimiento global a partir de (V)) como un polvo blanco. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 11,98-11,69 (m, 1H); 4,42-4,29 (m, 1,3H); 4,14-3,91 (m, 4,5H); 3,89-3,73 (m, 1,3H); 3,64-3,55 (m, 1H); 3,48-3,37 (m, 1H); 3,24-2,89 (m, 3H); 2,01-1,78 (m, 2H); 1,61-1,12 (m, 13H); 0,88 (t, J = 7,0 Hz, 6H). ¹³C NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 67,7 (C-O); 65,1 (C-N sec.); 63,6 (C-O); 63,2 (C princ.); 59,9 (C sec.); 57,1 (C-N princ.); 55,9 (C); 53,2 (C-N princ.); 48,3 (C-N sec.); 36,6 (C); 35,6 (C); 35,5 (C); 33,3; 27,1; 22,9; 19,5 (2C'); 14,3 (2C).

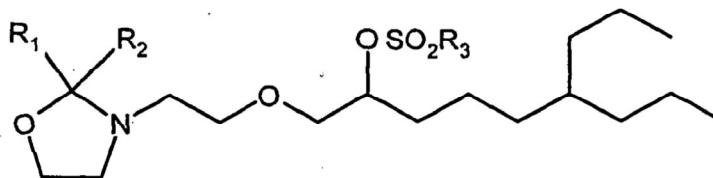
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de delmopinol de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o uno de sus solvatos, incluyendo un hidrato,



(I)

5 que comprende tratar el compuesto de fórmula (II)



(II)

en la que:

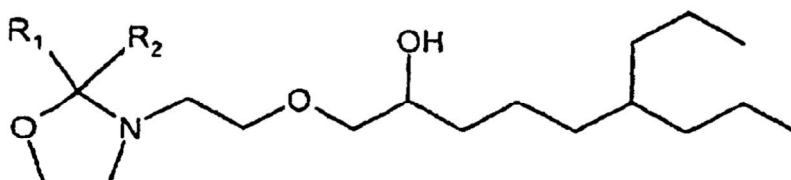
R_1 y R_2 son un radical, igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1 - C_6) o, alternativamente, R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cicloalquilo (C_5 - C_6); y

R_3 es un radical seleccionado del grupo que consiste en CF_3 , alquilo (C_1 - C_4), fenilo y fenilo mono- o disustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1 - C_4), halógeno y nitro;

bien con una base en un sistema disolvente apropiado realizando tanto una desprotección del aminoetanol como una ciclación para dar el compuesto de fórmula (I) o bien, alternativamente, en primer lugar con un ácido en un sistema disolvente apropiado a temperatura ambiente realizando la desprotección del aminoetanol, y a continuación con una base realizando la ciclación del compuesto obtenido para dar el compuesto de fórmula (I).

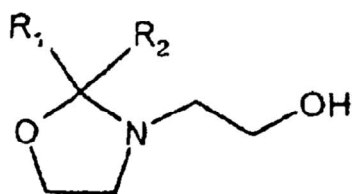
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema disolvente es una mezcla de un hidrocarburo aromático (C_6 - C_8) y agua.

3. El procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el compuesto de fórmula (II) se prepara mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un cloruro de sulfonilo de fórmula $Cl-SO_2-R_3$, en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado que se definió en la reivindicación 1 para el compuesto (II).

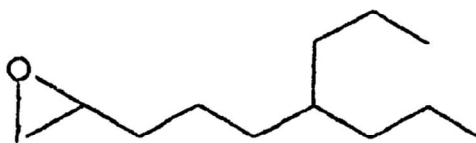


(III)

4. El procedimiento de preparación según la reivindicación 3, en el que el compuesto de fórmula (III) se prepara mediante un procedimiento que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV), en la que R_1 y R_2 tienen el significado definido en la reivindicación 1 para el compuesto (II), con un compuesto de fórmula (V) en presencia de una base.



(IV)



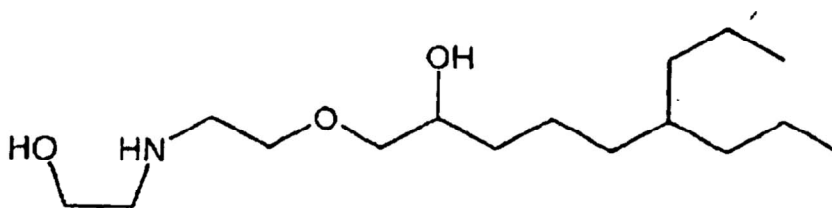
(V)

5. El procedimiento de preparación según la reivindicación 4, en el que la relación molar entre (IV) y (V) es al menos 4:1.

5 6. El procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 4-5, en el que la base se selecciona de un alcóxido de metal alcalino y un hidruro de metal alcalino.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que comprende además recuperar el compuesto de fórmula (III) al tratar la mezcla de reacción con una mezcla de agua y al menos un disolvente inmiscible con agua a 0-5°C, seguido por separar de la fase acuosa la fase orgánica que contiene el producto.

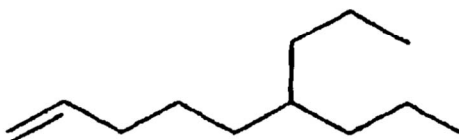
10 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, que comprende además tratar la mezcla de reacción con un ácido en presencia de agua, seguido por la basificación hasta un pH de aproximadamente 9-11 para aislar un compuesto de fórmula (VI) en forma neutra,



(VI)

15 y a continuación someter el compuesto (VI) obtenido a una reacción de protección caracterizada porque dicho compuesto (VI) se hace reaccionar con un aldehído de fórmula $R_4\text{CHO}$ en la que R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) para dar un compuesto de fórmula (III) en la que R_1 es H y R_2 es un radical seleccionado del grupo que consiste en H y alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$).

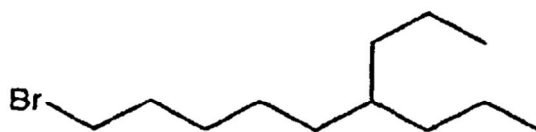
9. El procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en el que el compuesto de fórmula (V) se prepara al someter el compuesto de fórmula (VII) a una reacción de epoxidación con un agente epoxidante apropiado.



(VII)

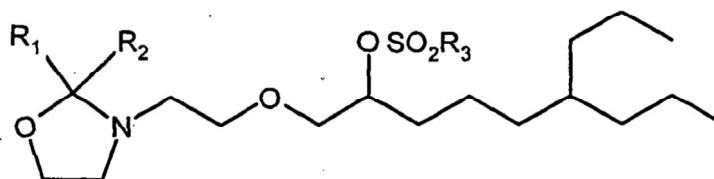
20 10. El procedimiento de preparación según la reivindicación 9, en el que el agente epoxidante se selecciona del grupo que consiste en ácido meta-cloroperoxibenzoico y ácido peroxiacético.

25 11. El procedimiento de preparación según una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en el que el compuesto de fórmula (VII) se prepara al someter el compuesto de fórmula (VIII) a una reacción de eliminación en presencia de un alcóxido de metal alcalino.



(VIII)

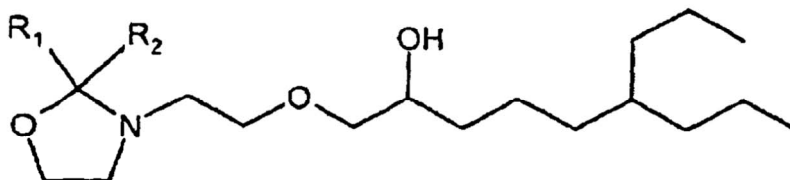
12. Un compuesto de fórmula (II), en la que R_1 y R_2 son un radical, igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) o, alternatively, R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cicloalquilo (C_5-C_6); y R_3 es un radical seleccionado del grupo que consiste en CF_3 , alquilo (C_1-C_4), fenilo y fenilo mono- o disustituido con un radical seleccionado del grupo que consiste en alquilo (C_1-C_4), halógeno y nitro.



(II)

13. El compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 12, en el que R_3 es metilo.

14. Un compuesto de fórmula (III), en la que R_1 y R_2 son un radical, igual o diferente, seleccionado independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (C_1-C_6) o, alternatively, R_1 y R_2 forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un radical cicloalquilo (C_5-C_6).



(III)