

13



P.- 53.552

Case 1/410 Div.  
Verf. b)

412587

MEMORIA DESCRIPTIVA

412587

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

*F. C. 17-4-75*

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal  
Alemana

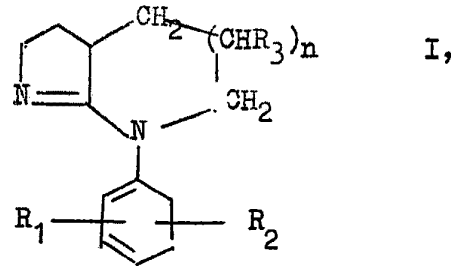
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS COM  
PUESTOS BICICLICOS NITROGENADOS"

(Clase Internacional C07d)



El invento concierne a nuevos compuestos heterocíclicos de la fórmula general

5



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo ciano o trifluorometilo,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y  $n$  significa los números 0, 1 ó 2; y a sus sales por adición de ácido.

La preparación de los compuestos de la fórmula I se puede efectuar por:

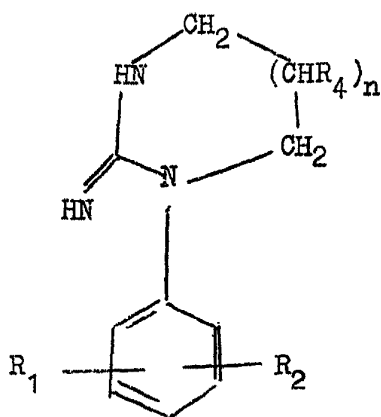
20

Reacción de compuestos de la fórmula general

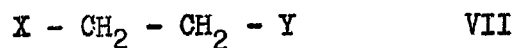
25

7.3.73

412587



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  poseen los significados arriba citados, con compuestos bifuncionales de la fórmula



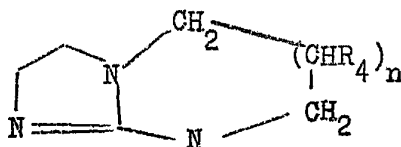
15 en la que  $X$  e  $Y$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo, y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidróxi o el grupo  $OZ$ , representando  $Z$  un grupo protector susceptible de ser separado por hidrólisis

20 o por hidrogenólisis, para formar compuestos de la fórmula general V

25

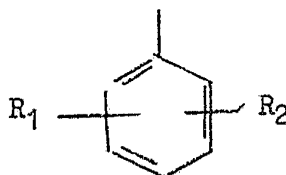
7.3.73

412587



V

5



10 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  poseen los significados arriba  
 ba indicados; y eventualmente subsiguiente separación  
 del grupo protector Z.

Las reacciones se pueden llevar a cabo en di-  
 solventes protónicos polares o aprotónicos polares, así  
 15 como también en ausencia de disolventes a temperatura  
 elevada, preferiblemente de 60 a 180°C. Es posible  
 una adición de sustancias fijadoras de ácidos, pero no  
 es necesaria. Los compuestos de la fórmula I de acuer-  
 do con el invento pueden ser transformados de manera  
 20 usual en sus sales por adición de ácido fisiológicamen-  
 te compatibles. Ácidos apropiados para la formación de  
 sales son por ejemplo ácidos minerales, tales como áci-  
 do clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico,  
 ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,  
 25 ácido nítrico o ácidos orgánicos tales como ácido acé-

7.3.73

- 4 -

412587

13



5 tico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido caprí-  
nico, ácido valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumá-  
rico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico,  
ácido málico, ácido benzoico, ácido para-hidroxibenzoico,  
ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámi-  
co, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metansul-  
fónico, 8-cloroteofilina y similares.

10 Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con el invento así como sus sales por adición de ácido se caracterizan por valiosas propiedades tera-  
péuticas. Desarrollan especialmente un efecto de dismi-  
nución de la presión sanguínea, que puede estar acom-  
pañado por un efecto analgésico, sedante o inhibidor  
15 de la secreción de los jugos estomacales.

Los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser adminis-  
trados por vía oral, enteral o también parenteral. La  
dosificación para la administración por vía oral se  
20 encuentra entre 0,1 y 100 mg, preferiblemente entre 0,5 y 50 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sa-  
les por adición de ácido pueden emplearse también con  
sustancias activas de otro tipo. Formas de administra-  
ción galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas,  
25 cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o pol-

412587

13 MAR 1973



vos; en este caso para su preparación pueden encontrarse en la  
utilización los agentes auxiliares, excipientes, dis-  
gregantes o lubricantes galénicos usualmente utiliza-  
dos, o sustancias para lograr un efecto de liberación  
5 retardada. La preparación de dichas formas de adminis-  
tración galénicas se efectúa de manera usual de acuer-  
do con los métodos de producción conocidos.

Los siguientes ejemplos de preparación ex-  
plican el invento, pero sin limitarlo.

10 Ejemplo 1.

7-(2,6-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo/1,2-a<sup>7</sup>  
imidazol.

3,6 g (0,0157 moles) de 1-(2,6-diclorofenil)-  
-2-imino-imidazolidina son calentados a 165-175°C ba-  
15 jo agitación durante 15 minutos en baño de aceite con  
4,5 g ((150%) de bromuro de etileno. Después del en-  
friamiento, la mezcla de reacción es disuelta en ácido  
clorhídrico diluido, la solución es purificada con car-  
bón activo, y es extraída varias veces con éter (los  
20 extractos en éter son desechados). Luego se alcaliniza  
con lejía de sosa diluida y se extrae con éter. Des-  
pués del secado de los extractos en éter reunidos so-  
bre  $MgSO_4$ , el éter es eliminado en vacío y el residuo  
25 remanente es cromatografiado sobre  $Al_2O_3$  con cloroformo  
en calidad de agente de elución. Las fracciones que

7.3.73

412587

13 MAR



contienen el nuevo compuesto en forma pura (controles  
de cromatografía en capa delgada con ayuda de material  
auténtico), son reunidas y liberadas del disolvente.  
Quedan como residuo 0,25 g de imidazo/1,2-a/imidazol  
5 puro en forma de aceite. Después de agitar junto con  
éter se inicia cristalización.

Rendimiento: 0,18 g correspondientes a 4,4%  
de la teoría.

P. de f.: 128-130°C. El punto de fusión mez  
10 clado con material auténtico no muestra ninguna depre-  
sión.

#### Ejemplo 2

7-(2,6-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidroimidazo/1,2-a/  
imidazol.

15 5,5 g (0,02 moles) de 1-(2-hidroxietil)-2-  
(2,6-diclorofenil-amino)-2-imidazolina son disueltos  
en 17 ml de cloroformo y a la solución se añaden gota  
a gota bajo agitación, con lentitud, 4,8 g de cloruro  
de tionilo. Después de esto la mezcla de reacción es  
20 calentada a reflujo durante aproximadamente 3 horas y  
a continuación es concentrada hasta sequedad por eva-  
poración en vacío. Después, el residuo es puesto en  
ebullición a reflujo juntamente con 3,4 g de KOH pul-  
verizado en 50 ml de metanol absoluto durante 2 horas.  
25 Después del enfriamiento se filtra con succión del



cloruro de potasio separado y se concentra en vacío hasta sequedad. Para la purificación se disuelve el imidazo[1,2-a]imidazol formado en ácido clorhídrico diluido y se trata la solución con carbón activo. Después de la separación por filtración, el nuevo compuesto, al efectuar adición de lejía de potasa al 50% se separa primero en forma oleosa, para inmediatamente después cristalizar a fondo. Se filtra con succión, se lava con un poco de agua helada y se seca. El rendimiento es de 3,5 g, correspondientes a 68,5% de la teoría. P. de f. 124-126°C.

El punto de fusión mezclado con material auténtico no muestra ninguna depresión. En el cromatograma en capa delgada en los espectros de IR y de RMN el compuesto es idéntico con el 7-(2,6-diclorofenil)-2,3,5,6-tetrahidro-imidazo[1,2-a]imidazol preparado de acuerdo con otros procedimientos.

Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 se pueden sintetizar los compuestos recopilados en la tabla

20	Ejem- plo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	P. de f. °C.	Rendimiento % de la teoría
	3	2-Cl	3-Cl	OH	1	191-192,5 178-179 (nitrato)	32,8
	4	3-Cl	H	H	2	aceite	25,7
25	5	2-Cl	4-CH <sub>3</sub>	OH	1	185-188	10,3

412587



13 FEB 1973

Ejem- plo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	n	P. de f. ºC.	Rendimiento % de la teo- ría.	
	6	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	1	aceites	37,5
5	7	2-Cl	4-Cl	OH	1	156-158 (nitrato)	44,8
	8	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OH	1	150-152 (nitrato)	28,9
	9	H	H	OH	1	125-126	19,0
	10	H	H	H	1	138-140 (nitrato)	32,4
10	11	2-Cl	4-Cl	OH	2	213-214	31,6
	12	4C≡N	H	OH	1	216-217	51,1
	13	2-OCH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	OH	1	164-166	49,8
	14	3-Br	H	OH	1	159-160	21,3
15	15	2-CH <sub>3</sub>	4-Br	OH	1	205-207 154-156 (nitrato)	37,6
	16	2-CF <sub>3</sub>	H	OH	1	177 (nitrato)	45,0
	17	4-F	H	OH	1	153	35,7
	18	2-Cl	5-Cl	OH	1	191-193 161,5-163,5 (nitrato)	58,2
20	19	2-Cl	4-CH <sub>3</sub>	--	0	100-103 (maleato)	23,3

### Ejemplos de formulación

Ejemplo A: tabletas:

25 Nitrato de 8-(2,6-diclorofenil)-2,3,5,6,7,8-hexa-



	hidro-imidazo[1,2-a]pirimidina	10 mg
	Lactosa	35 mg
	Fécula de maíz	30 mg
	Acido silícico coloidal	1 mg
5	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
	En total	75 mg

## Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo con engrudo de almidón y es granulada de manera usual con ayuda de un tamíz. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar tabletas cada una de 75 mg de peso.

## Ejemplo B: Grageas:

15	Nitrato de 8-(2,6-diclorofenil)-2,3,5,6,7,8-hexahidroimidazo[1,2-a]pirimidina	15 mg
	Lactosa	33 mg
	Fécula de maíz	30 mg
	Acido silícico coloidal	1 mg
20	Estearato de magnesio	<u>1 mg</u>
	En total	75 mg

## Preparación:

A partir de lactosa, fécula de maíz y ácido silícico coloidal se prepara, con engrudo de almidón, un granulado, se añaden a la mezcla la sustancia acti-

412587

13



va y el estearato de magnesio, y la mezcla se comprime para formar núcleos de tableta, que luego son grageados de manera usual con talco y goma arábica.

5 La presente solicitud que corresponde a la presentada en República Federal Alemana, con fecha 15 de Abril de 1.971, bajo el Número P 21 18 261.6, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigenté Estatuto sobre Propiedad Industrial.

10

- REIVINDICACIONES -

15

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

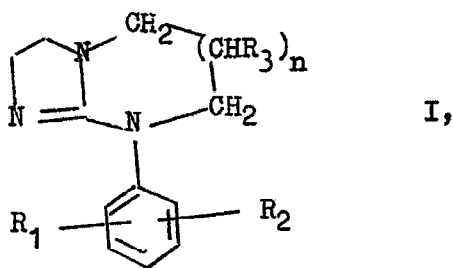
25 1ª.- Procedimiento para la preparación de

7.3.73

- 11 -



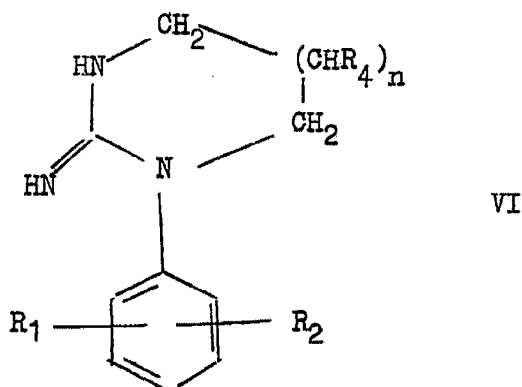
5



10

en la que  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, preferiblemente flúor, cloro o bromo, un grupo alcoholo con 1 a 3 átomos de carbono, un grupo alcoxi con 1 a 2 átomos de carbono, un grupo ciano o trifluorometilo,  $R_3$  significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, y  $n$  significa los números 0, 1 ó 2, así como sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de la fórmula general

20



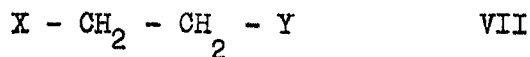
25

7.3.73

412587



en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  tienen los significados arriba citados, con un compuesto bifuncional de la fórmula

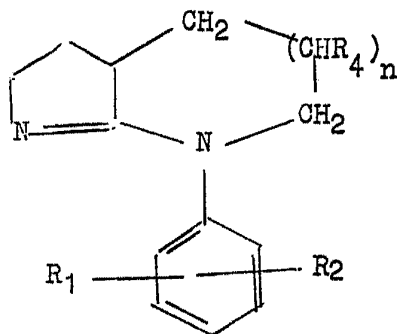


5

en la que  $X$  e  $Y$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo y  $R_4$  significa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o el grupo  $OZ$ , en que  $Z$  representa un grupo protector susceptible de ser separado por hidrólisis o hidrogenólisis, para formar un compuesto de la fórmula general V

10

15



V

20

en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  y  $n$  poseen los significados arriba indicados, se condensa y eventualmente se separa el grupo protector  $Z$ ; y porque eventualmente se transforman los compuestos obtenidos de acuerdo con el pro-

25

7.3.73

- 13 -

412587

13 MAR



cedimiento arriba citado en sus sales por adición de ácido.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo en un disolvente protónico o aprotónico o en masa fundida en ausencia de un disolvente.

3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque las condensaciones se llevan a cabo en presencia de un agente de condensación básico.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª a 3ª, caracterizado porque las reacciones se llevan a cabo a temperatura elevada, preferiblemente entre 60 y 200°C.

5ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos compuestos bicíclicos nitrogenados.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 13 MAR. 1973

P.A.

Alberto de Eizaguru  
Per Feder

7.3.73/RTA.-