

F.E. 3-12-75



424345

P.- 56.956

Case 1/490
Dr. Cr./Ha-I
CO7D

MEMORIA DESCRIPTIVA

424345

para solicitar PATENTE DE INVENCION en ESPAÑA por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

establecida en Ingelheim am Rhein, República Federal Alemana

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS IMIDAZO[1,2-a]s-TRIAZINAS"

(Clase Internacional CO7d)

424345



El invento concierne a nuevas imidazo[1,2-a]s-triazinas de la fórmula general I, en que R_1 significa un radical fenilo no sustituido o sustituido una a tres veces de igual o diferente manera con átomos de halógeno, preferiblemente átomos de flúor, cloro o bromo, grupos metilo, metoxi o trifluorometilo, y R_2 significa un átomo de hidrógeno, o un radical fenilo no sustituido o sustituido una a varias veces con átomos de halógeno, preferiblemente átomos de cloro, con valiosas propiedades terapéuticas.

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa mediante condensación de una fenilamino-imidazolina de la fórmula general II, en que R_1 posee los significados arriba indicados, con un compuesto bifuncional de la fórmula general III, en que R_2 es como arriba se ha definido y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

Las condensaciones se llevan a cabo normalmente en disolventes no polares, o sin utilización de un disolvente, por calentamiento de los dos componentes a temperaturas entre 60 y 180°C, preferiblemente entre 80 y 140°C. Se manifiestan como ventajosos en la reacción agentes fijadores de ácidos, tales como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, trietilamina, etc.

424345



Los compuestos de etapa intermedia de la fórmula IV que aparecen en la condensación normalmente no pueden ser aislados. Se ciclizan con mucha facilidad para formar los compuestos de la fórmula general I.

5 Compuestos de partida de la fórmula II están descritos por ejemplo en las memorias de patente belgas 623.305, 687.656, 687.657 y 705.944.

10 Los compuestos de la fórmula III pueden ser preparados de acuerdo con los datos de R. Neidlein y W. Haussmann, Tetrahedron Letters 28, 2432 (1965) o de S. Yanagida y otros, Bull. Chem. Soc. Japan 44, 2182 (1971).

15 Los nuevos compuestos se caracterizan por valiosas propiedades terapéuticas. Desarrollan en especial un excelente efecto antidepresivo, que puede estar acompañado por un efecto antiulceroso, un efecto antiedematoso, un efecto diurético o un efecto de disminución de la presión sanguínea o un efecto analgésico. Los compuestos de la fórmula general I pueden ser administrados por vía enteral o también por vía parenteral. La dosificación se encuentra entre 0,1 y 10 mg.

20 Los compuestos de la fórmula I pueden emplearse también con sustancias activas de otros tipos. Formas de administración galénicas apropiadas son, por

25

11.3.74

424345



5 ejemplo, tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones o polvos; en este caso para su preparación pueden encontrar utilización los agentes auxiliares, excipientes, disgregantes y lubricantes galénicos usualmente utilizados o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada.

10 Tabletas adecuadas pueden obtenerse por ejemplo mezclando las sustancias activas con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como fécula de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para lograr un
15 efecto de liberación retardada tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo).

20 Las tabletas pueden constar también de varias capas; correspondientemente se pueden preparar grageas revistiendo núcleos preparados de modo análogo a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos para grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr un efecto de
25 liberación retardada o para evitar incompatibilidades

424345



5 el núcleo puede constar también de varias capas. De igual modo también la envolvente de grageas, con el fin de lograr un efecto de liberación retardada, puede estar constituida por varias capas, pudiendo encontrar utilización las sustancias auxiliares arriba citadas con ocasión de las tabletas.

10 Para la preparación de cápsulas de gelatina blandas o de cápsulas cerradas similares, la sustancia activa puede ser mezclada con un aceite vegetal. Cápsulas de gelatina duras pueden contener granulados de la sustancia activa en combinación con materiales excipientes en forma de polvos sólidos, tales como lactosa, sacarosa, sorbita, mannita, almidón, por ejemplo fécula de patata, fécula de maíz o amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

15 Zumos de las sustancias activas o combinaciones de sustancias activas de acuerdo con el invento pueden contener adicionalmente también un agente edulcorante, tal como sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromáticas tales como vainillina o extracto de naranja. Pueden contener además de ello sustancias auxiliares de suspensión o agentes espesantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes, por ejemplo productos de condensación de alco-

424345¹⁶
424345



holes grasos con óxido de etileno o sustancias protectoras, tales como para-hidroxibenzoatos.

5 Soluciones para inyección son preparadas de modo usual, por ejemplo añadiendo agentes de conservación, tales como para-hidroxibenzoatos o estabilizadores, tales como complexonas, y son cargadas de modo estéril en frascos para inyección o en ampollas. Las soluciones pueden contener también agentes estabilizadores y/o agentes tampón.

10 Supositorios apropiados pueden ser preparados, por ejemplo, mezclando la sustancia activa o las combinaciones de sustancias activas previstas para ello con excipientes usuales, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de éste. Se
15 pueden preparar también cápsulas rectales de gelatina que contengan la sustancia activa en mezcla con un aceite vegetal o con aceite de parafina.

Los siguientes Ejemplos de preparación explican el invento sin limitarlo.

20

A. Ejemplos de realización

Ejemplo 1.

25

8-(2,6-diclorofenil)-7-(4-clorofenil)-5-
-oxo-2,3-dihidro-imidazo-[1,2-a]s-triazina.



16 MAR 1974

424345

2,3 g (0,01 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina son disueltos en 50 ml de benceno absoluto y a la solución, tras añadir 5 ml de trietilamina, se le añaden gota a gota en el espacio de
5 aproximadamente 15 minutos a la temperatura de ebullición 2,4 g (0,01 moles) de cloruro de N-(α -cloro-4-clorobenciliden)-carbamoilo, disueltos en 25 ml de benceno absoluto. Se calienta durante un cuarto de hora más y a continuación la mezcla de reacción es concentrada hasta sequedad en vacío. El residuo es tratado
10 con ácido clorhídrico diluido (eliminación de impurezas, que han pasado a disolución) y a continuación es filtrado con succión. Después del lavado con agua, con etanol y con éter la imidazo[1,2-a]s-triazina formada
15 es exprimida sobre arcilla y es recristalizada en cloroformo. Rendimiento: 2,25 g (correspondientes a 52,0 % de la teoría). P. de f.: 320-322°C.

El compuesto es insoluble en agua, en ácido clorhídrico diluido, en etanol y en éter. Se disuelve en dimetilsufóxido.
20

Otros Ejemplos de compuestos susceptibles de ser preparados de manera análoga a la del Ejemplo 1, están contenidos en la siguiente Tabla:

424345



Ejemplo
Nº

R₁

R₂

P. de f.
ºC

Rendimiento,
% de la teoría

2			327-329	38,6
3			285-288	26,9
4			317-319	26,9
5			239,5-242,5	39,0
6			248-251	43,2
7			229-230	32,2
8			220-222	51,0
9			245-247	38,2
10			213-216	6,2
11			248-249	28,2

424345



B. Ejemplos formulación.

1.- Grageas

Composición:

5	Un núcleo de gragea contiene:	
	8-(2,6-diclorofenil)-7-(clorofenil)-5-oxo- -2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]s-triazina	5,0 mg
	Lactosa	23,5 mg
	Fécula de maíz	20,0 mg
10	Gelatina	1,0 mg
	Estearato de magnesio	0,5 mg
	En total	<u>50,0 mg</u>

Preparación:

15 La mezcla de la sustancia activa con lac-
tosa y fécula de maíz es granulada con una solución
acuosa al 10% de gelatina a través de un tamiz con 1
mm de anchura de mallas, es secada a 40°C y triturada
nuevamente a través de un tamiz. El granulado obtenido
20 de este modo es mezclado con estearato de magnesio y
es comprimido para formar núcleos de grageas. Los nú-
cleos de grageas son revestidos de manera usual con
una envoltente, que es aplicada con ayuda de una sus-
pensión acuosa de azúcar, dióxido de titanio, talco y
25 goma arábiga. Las grageas terminadas son pulidas con

424345



ayuda de cera de abejas. El peso final de las grageas es de 100 mg.

2.- Tabletas.

5 Una tableta se compone del siguiente modo:

	8-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-5-oxoimidazo[1,2-a]s-triazina	2 mg
	Lactosa	30 mg
10	Fécula de maíz	40 mg
	Acido silícico coloidal	2 mg
	Estearato de magnesio	1 mg
		<hr/>
	En total	75 mg

15 Preparación:

La sustancia activa es mezclada con lactosa, es amasada a fondo con engrudo de almidón y es granulada con ayuda de un tamíz de 1 mm de anchura de mallas. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar tabletas cada una de 75 mg de peso.

3.- Supositorios.

Un cono de supositorio contiene:

424345



8-(2,6-diclorofenil)-7-(4-clorofenil)-5-oxo-2,3-dihidro-imidazo[1,2-a]s-triazina	5 mg
Lactosa	195 mg
Masa para supositorios	1.500 mg

5 Preparación:

La sustancia finamente pulverizada es incorporada con agitación, con ayuda de un homogeneizador de inmersión, en la masa para supositorios fundida y enfriada a 40°C. La masa es colada a 35°C en moldes para supositorios ligeramente enfriados de modo previo.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en la República Federal Alemana, el día 23 de Marzo de 1973, bajo el número P 23 14 488.9, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

REIVINDICACIONES

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

11.3.74

- 11 -

424345

76



tes:

5 1ª.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general I, caracterizado por- que se condensa una fenilaminoimidazolina de la fórmu- la general II, en que R_1 posee los significados arriba indicados, con un compuesto bifuncional de la fórmula general III, en que R_2 es como arriba se ha definido, y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes significan un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la condensación se lleva a cabo en disolventes no polares o sin utilización de un disolvente mediante calentamiento de los dos componen- tes a temperaturas entre 60 y 180°C.

15 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y/o 2ª, caracterizado porque se añade un agente fi- jador de ácidos.

4ª.- Procedimiento para la preparación de nue- vas imidazo[1,2-a]s-triazinas.

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

11.3.74

424345



Esta Memoria consta de trece hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 MAR. 1974

P.A. Alberto de la Torre
For Found *de la Torre*

11.3.74

JGA.

Handwritten signature or initials, possibly 'JGA'.

- 13 -