

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 113**

51 Int. Cl.:  
**C07D 403/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08012788 .9**  
96 Fecha de presentación: **26.06.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1982983**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54 Título: **PROCEDIMIENTO MEJORADO PARA PRODUCIR MOXONIDINA.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**25.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**25.11.2011**

73 Titular/es:  
**CHEMAGIS LTD.  
29 LEHI STREET,  
51200 BNEI-BRAK, IL**

72 Inventor/es:  
**Naddaka, Vladimir;  
Klopfer, Eyal;  
Saeed, Shady;  
Davidi, Guy;  
Ostrovsky, Elena;  
Arad, Oded y  
Kaspi, Joseph**

74 Agente: **Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 369 113 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

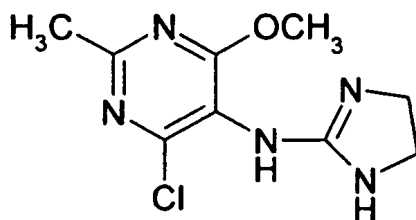
Procedimiento mejorado para producir moxonidina

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de la Química Orgánica y, más particularmente, a un procedimiento mejorado para producir moxonidina.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Moxonidina (4-cloro-5-(imidazolina-2-ilamino)-6-metoxi-2-metil-pirimidina) tiene la fórmula estructural (I) que figura más abajo, y se utiliza como un fármaco anti-hipertensor.

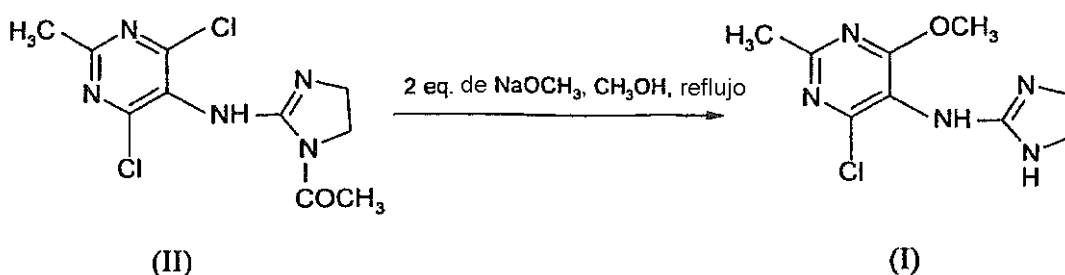


(I)

15 Moxonidina fue aprobada para su uso en Alemania en 1991 y se encuentra actualmente disponible en el comercio en Europa, p. ej. en Alemania, Austria y el Reino Unido.

20 La patente de EE.UU. n° 4.323.570 (en lo que sigue la patente '570) describe un método para preparar moxonidina (I) haciendo reaccionar 4,5-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (en lo que sigue DMAIA) de fórmula (II) con aproximadamente 2 equivalentes de metóxido de sodio en metanol a reflujo, según se representa en el Esquema 1.

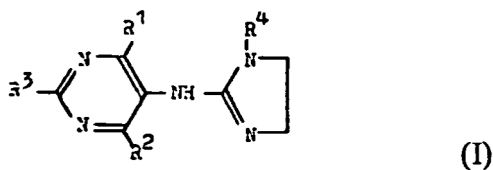
Esquema 1



25 De acuerdo con el Ejemplo 3 de la patente '570, la moxonidina se obtiene mediante cristalización en nitrometano.

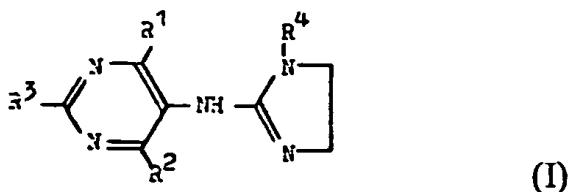
30 La patente checa N° 294649 (en lo que sigue la patente '649) describe un método para preparar moxonidina a partir de DMAIA mediante reacción de metanolisis utilizando carbonatos de metales alcalinos, p. ej. carbonato de potasio, a 47-52°C o bicarbonato de sodio a 65°C.

La solicitud de patente alemana DE 29 37 023 A1 describe 5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidinas sustituidas de la fórmula general (I)



5 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alcoxi, alquilitio o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono, en donde al menos uno de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  representa un grupo alquilitio o un grupo cicloalquilo, y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo alifático o aromático, así como sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables.

10 La solicitud de patente alemana DE 28 49 537 A1 describe 5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidinas sustituidas de la fórmula general (I)



15 en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alcoxi o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y  $R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo acilo alifático o aromático, así como sus sales por adición de ácidos fisiológicamente aceptables.

20 La solicitud de patente internacional WO 2004/037795 A1 describe un método para producir 2-amino-4-cloro-6-alcoxipirimidinas, haciendo reaccionar 2-amino-4,6-dicloro-pirimidina con un alcoholato de metal alcalino o una mezcla de hidróxidos de metales alcalinos y un alcohol en un disolvente polar aprótico (mezcla), tras lo cual el disolvente se separa por destilación hasta > 30 por ciento, y el producto se precipita añadiendo agua durante o después del proceso de destilación. De acuerdo con este método, en el que se utiliza especialmente acetona en calidad de disolvente polar aprótico y que puede llevarse a cabo a temperaturas entre 5 y 60°C, permite producir 2-amino-4-cloro-6-alcoxi-pirimidinas y, en particular, 2-amino-4-cloro-6-metoxipirimidina de una manera económica y no contaminante para el medio ambiente, al tiempo que se obtienen unos rendimientos y pureza elevados.

25 Mineo Saneyoshi et al. (Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Vol. 36, N° 7, 1988, pág. 2673, XP001249009) describen nucleósidos y nucleótidos sintéticos, así como la síntesis de 5-alquilcitolinas a partir de ácidos 5-alquilbarbitúricos.

30 Metóxido de sodio en ebullición es muy corrosivo y tóxico y, por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un procedimiento mejorado para preparar moxonidina que utilice reactivos menos tóxicos y corrosivos, p. ej. hidróxido de sodio e hidróxido de potasio a una concentración considerablemente más baja (p. ej. 1 equivalente molar en lugar de 2 equivalentes molares) y que utilice bajas temperaturas de reacción,

### SUMARIO DE LA INVENCION

40 Los autores de la presente invención han descubierto que es posible utilizar metóxido de sodio para convertir 4,5-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (DMAIA) en moxonidina en condiciones mucho más suaves (temperatura ambiente y un exceso molar de la base relativamente bajo) que los utilizados de acuerdo con la técnica anterior.

45 La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para producir moxonidina de fórmula (I) con una pureza y rendimiento elevados, comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar DMAIA con metóxido de sodio en un disolvente orgánico a la temperatura ambiente; enfriar bruscamente la mezcla de reacción con agua; aislar moxonidina; y opcionalmente, purificar moxonidina mediante cristalización, en donde el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en metanol, dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla de los mismos.

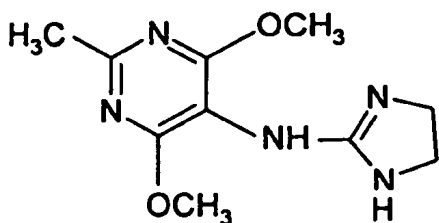
Se describe también un procedimiento más conveniente y no contaminante del medio ambiente para purificar moxonidina mediante cristalización, en el que el disolvente utilizado es distinto de nitrometano, comprendiendo el procedimiento:

mezclar la moxonidina bruta con un disolvente orgánico; calentar hasta una temperatura elevada; permitir que la mezcla se enfríe lo suficientemente para permitir la cristalización; y aislar los cristales, lavar y secar.

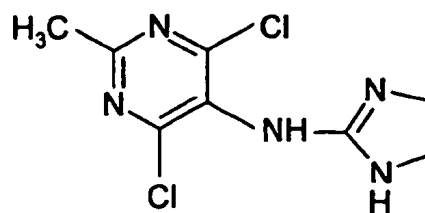
De acuerdo con otra realización de la presente invención, la moxonidina bruta se obtiene mediante el procedimiento descrito en esta memoria con un rendimiento global de al menos el 88%, preferiblemente, con un rendimiento mayor que 90,5%. La moxonidina cristalizada se obtiene con una pureza de al menos el 98%, teniendo preferiblemente una pureza igual a o mayor que 99,5% y, más preferiblemente, teniendo una pureza igual a o mayor que 99,8%.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

Al tiempo que buscaban un procedimiento mejorado para preparar moxonidina, los autores de la presente invención han reproducido el Ejemplo 3 de la patente '570 y el Ejemplo 1 de la patente '649, y encontraron que en ambos casos la moxonidina bruta contenía niveles sustanciales de las impurezas 4,6-dimetoxi-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina de fórmula (III) y 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolidin-2-il)-aminopirimidina de fórmula (IV), según se describe en los Ejemplos 1 y 2 de referencia, respectivamente.



(III)



(IV)

Es evidente para los expertos en la técnica que la purificación de moxonidina bruta a partir de estas impurezas, a saber los compuestos (III) y (IV), puede no ser una tarea fácil de conseguir, y la moxonidina purificada es propensa a ser obtenida en un rendimiento relativamente bajo. Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de un procedimiento mejorado para producir moxonidina con una pureza y rendimiento elevados, en el que sea mínimo el contenido de las impurezas.

De acuerdo con una realización de la presente invención, se utiliza metanol en calidad de disolvente, y el volumen de metanol es 4-12 ml con respecto a 1 g de DMAIA, preferiblemente el volumen de metanol es 8 ml con respecto a 1 g de DMAIA.

La presente invención proporciona un procedimiento mejorado para producir moxonidina, comprendiendo el procedimiento:

hacer reaccionar DMAIA con metóxido de sodio a la temperatura ambiente en un disolvente orgánico; enfriar bruscamente la mezcla de reacción con agua; aislar moxonidina; y opcionalmente, purificar moxonidina mediante cristalización, en donde el disolvente orgánico utilizado en la reacción se selecciona del grupo que consiste en metanol, dimetilsulfóxido (DMSO) y mezclas de los mismos.

De acuerdo todavía con otra realización de la presente invención, el volumen de dimetilsulfóxido (DMSO) es aproximadamente 10 ml con respecto a 1 g de DMAIA.

5 Todavía de acuerdo con otra realización de la presente invención, se utiliza metóxido de sodio en la reacción, y la cantidad de metóxido de sodio es aproximadamente 0,9 - 1,7 equivalentes con relación a un mol de DMAIA, preferiblemente 1,1 equivalentes.

10 Todavía de acuerdo con otra realización de la presente invención, la reacción se puede detener después de haber desaparecido la mayor parte del compuesto intermedio indeseado, 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina de fórmula (IV), según se vigila mediante HPLC.

15 Aún de acuerdo con otra realización de la presente invención, después de completarse la reacción se añade agua a la mezcla de reacción y se aísla moxonidina bruta a partir de la suspensión resultante mediante filtración. La moxonidina bruta se lava luego con agua y con 2-propanol y se seca.

También se describe un procedimiento para purificar moxonidina mediante cristalización, en el que el disolvente utilizado es distinto de nitrometano, comprendiendo el procedimiento:

20 mezclar la moxonidina bruta con un disolvente;  
calentar hasta una temperatura elevada;  
permitir que la mezcla se enfríe lo suficientemente como para permitir la cristalización;  
aislar los cristales, lavar y secar.

25 Típicamente, el disolvente de la cristalización es un disolvente de clase 3, p. ej. acetona, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, dimetilsulfóxido (DMSO) y una mezcla de los mismos.

30 Todavía de acuerdo con otra realización de la presente invención, la moxonidina bruta se obtiene mediante el procedimiento descrito en esta memoria con un rendimiento global de al menos el 88%, preferiblemente con un rendimiento mayor que 90,5%. La moxonidina cristalizada se obtiene con una pureza de al menos el 98%, teniendo preferiblemente una pureza igual a o mayor que 99,5% y, más preferiblemente, teniendo una pureza igual a o mayor que 99,8%.

### Ejemplos

35 Los siguientes Ejemplos 1-3 y 9 ilustran el procedimiento de la presente invención; los Ejemplos 10-32 se proporcionan solamente como referencia y/o comparación.

40 Mediciones por HPLC de muestras de moxonidina se realizaron utilizando el sistema HPLC, equipado con una columna Phenomenex Luna 5 $\mu$  C8(2) (4,6 x 250 mm), y un detector de UV hecho funcionar a 230 nm. Los análisis se realizaron utilizando la siguiente fase móvil a un caudal de 1,2 ml/minuto. Eluyente A: ácido pentanosulfónico 10 mM, pH = 3,0 con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Eluyente B: acetonitrilo. Gradiente (A/B, v/v): 0 min (94/6), 4 min (94/6), 20 min (64/36), 50 min (64/36).

45 **Ejemplo de referencia 1 – Preparación de moxonidina mediante reacción de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (DMAIA) con 2,02 equivalentes de metóxido de sodio a la temperatura de ebullición**

50 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (10 g, 0,0347 mol) se mezcló con una disolución de metóxido de sodio (3,78 g, 0,07 mol, 2,02 equiv.) en 35 ml de metanol y se sometió a ebullición durante 2 horas. Después se añadió agua (100 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Un producto incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar moxonidina bruta que contenía 6,5% de impurezas (III) y 0,61% de impurezas (IV).

55 **Ejemplo de referencia 2 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con 2 equivalentes molares de carbonato de potasio a 47-52°C**

Carbonato de potasio (9,6 g, 0,0694 mol, 2 equiv. molares) se añadió a una suspensión de DMAIA (10 g, 0,0347

mol) en metanol (80 ml), y la mezcla se calentó a 47-52°C durante 5 horas. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron ácido acético (10 ml) y agua (70 ml). Después de agitar durante media hora, se añadió una disolución al 25% de hidróxido de sodio (10 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar moxonidina bruta que contenía 0,07% de impurezas (III) y 0,40% de impurezas (IV).

**Ejemplo 1 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con 1,1 equivalentes de metóxido de sodio a la temperatura ambiente**

Metóxido de sodio (solución al 25% en metanol, 7,7 ml, 0,0382 mol, 1,1 equiv.) se añadió a la temperatura ambiente a una suspensión de DMAIA (10 g, 0,0347 mol) en metanol (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se añadió agua (100 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Un producto incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y 2-propanol (3 x 10 ml) y se secó a 50°C durante una noche para dar 7,4 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 88,3%, con una pureza de 99,17% (mediante HPLC), que contenía 0,04% de impurezas (III) y 0,71% de impurezas (IV).

**Ejemplos 2-9**

Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 1, utilizando metóxido de sodio en metanol a diferentes condiciones de reacción o, alternativamente, utilizando otros disolventes distintos a metanol, según se representa en la Tabla 1

**Tabla 1- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con metóxido de sodio en metanol y otros disolventes**

Ej. n°	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
2	10(0,035)	MeOH (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,035, 1,0)	25	24	7,4 (88,3)	98,27	0,02	1,56
3	10(0,035)	MeOH (100)	CH <sub>3</sub> ONa (0,059, 1,7)	25	18	7,25 (86,5)	99,5	0,06	0,44
4	10(0,035)	MeOH (35)	CH <sub>3</sub> ONa (0,035, 1,0)	65	1,5	7,4 (88,3)	96,74	0,05	3,21
5	5 (0,017)	MeOH (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,016, 0,9)	0	48	3,25 (77,6)	98,55	-	1,45
6	5 (0,017)	MeOH (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,017, 1,0)	0	48	3,55 (84,7)	99,35	0,09	0,48
7	5 (0,017)	THF (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,019, 1,1)	25	30	3,2 (76,4)	92,48	0,10	7,44
8	5 (0,017)	Tolueno (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,019, 1,1)	25	30	2,8 (66,8)	94,76	0,20	4,86
9	5 (0,017)	DMSO (50)	CH <sub>3</sub> ONa (0,019, 1,1)	25	30	3,2 (76,4)	98,23	0,44	-

**Ejemplo 10 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con 1,0 equivalentes molar de carbonato de potasio**

Una mezcla de DMAIA (5 g, 0,0174 mol) y carbonato de potasio (2,4 g, 0,0174 mol, 1,0 equiv. molar) en metanol (40 ml) se calentó a 45-50°C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadieron ácido acético (4 ml) y agua (35 ml). Después de agitar durante media hora, se añadió una disolución al 25% de hidróxido de amonio (4 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 50°C durante una noche para dar 3,8 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 90,7%, con una pureza de 99,23% (mediante HPLC) que contenía 0,10% de impurezas (III) y 0,67% de impurezas (IV).

**Ejemplos 11-12**

Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 10, utilizando carbonato de potasio en metanol a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 2.

**Tabla 2 – Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con carbonato de potasio**

Ej . n°	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
11	5(0,017)	MeOH (40)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,017, 1,0)	65	3	3,8 (90,7)	99,0	1,0	-
13	5 (0,017)	MeOH (40)	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0,01, 0,6)	65	4	3,4 (81,1)	99,3	0,6	0,07

**Ejemplo 13 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con 1,5 equivalentes de disolución acuosa al 47% de hidróxido de sodio**

Una mezcla de DMAIA (5 g, 0,0174 mol) y disolución acuosa al 47% de hidróxido de sodio (1,25 g, 0,026 mol, 1,5 equiv.) en metanol (40 ml) se agitó a 40-50°C durante 10 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (50 ml). Después de agitar durante una hora, un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y 2-propanol (3 x 10 ml) y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar 3,7 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 88,3%, con una pureza de 99,52% (mediante HPLC), que contenía 0,04% de impurezas (III) y 0,44% de impurezas (IV).

**Ejemplos 14-16**

Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 13, utilizando disolución de hidróxido de sodio en metanol a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 3.

**Tabla 3- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con disolución de hidróxido de sodio**

Ej . n°	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
14	5(0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de NaOH al 47% (0,019, 1,1)	25	24	3,7 (88,3)	98,54	-	1,46
15	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de NaOH al 47% (0,023, 1,3)	55-60	5	3,7 (88,3)	99,47	0,08	0,45
16	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de NaOH al 47% (0,019, 1,1)	65	2	3,4 (81,1)	98,86	0,13	1,01

**Ejemplo 17 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con 1,3 equivalentes de polvo de hidróxido de sodio de potasio al 85% a la temperatura ambiente**

Una mezcla de DMAIA (5 g, 0,0174 mol) y polvo de hidróxido de potasio al 85% (1,5 g, 0,0226 mol, 1,3 equiv.) en metanol (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Después, se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y 2-propanol (3 x 10 ml) y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar 3,7 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 88,3%, con una pureza de 99,49% (mediante HPLC), que contenía 0,10% de impurezas (III) y 0,50% de impurezas (IV).

**Ejemplos 18-19**

Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 17, utilizando polvo de hidróxido de potasio al 85% en metanol a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 4.

**Tabla 4- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con hidróxido de potasio sólido**

Ej. nº	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
18	5(0,017)	MeOH (40)	Polvo de KOH al 85% (0,019, 1,1)	25	30	3,5 (83,5)	98,21	0,02	1,77
19	5 (0,017)	MeOH (40)	Polvo de KOH al 85% (0,026, 1,5)	25	12	3,7 (88,3)	99,50	-	0,50

**Ejemplo 20 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con disolución acuosa al 45% de hidróxido de potasio a la temperatura ambiente**

Una mezcla de DMAIA (5 g, 0,0174 mol) y disolución acuosa de hidróxido de potasio (1,8 g, 0,029 mol, 1,7 equiv.) en metanol (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y 2-propanol (3 x 10 ml) y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar 3,7 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 88,3%, con una pureza de 99,45% (mediante HPLC), que contenía 0,03% de impurezas (III) y 0,52% de impurezas (IV).

**Ejemplos 21-25**

Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 20, utilizando hidróxido de potasio acuoso en metanol a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 5.

**Tabla 5- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con hidróxido de potasio acuoso**

Ej. nº	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
21	5(0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de KOH al 45% (0,023, 1,3)	65	3	3,6 (85,9)	99,34	0,19	0,47
22	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de KOH al 45%	65	2	3,4 (81,1)	98,28	0,20	1,52



			(0,019, 1,1)						
23	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de KOH al 45% (0,023, 1,3)	25	11	3,6 (85,9)	98,71	0,01	1,28
24	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de KOH al 45% (0,026, 1,5)	25	10	3,6 (85,9)	99,04	0,02	0,93
25	5 (0,017)	MeOH (40)	Disol. ac. de KOH al 45% (0,029, 1,7)	25	10	3,7 (88,3)	99,17	0,02	0,81

**Ejemplos 26-29**

- 5 Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 17, utilizando polvo de bicarbonato de sodio en metanol, opcionalmente con la adición de un pequeño volumen de agua (Ejemplo 29) a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 6.

**Tabla 6- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con bicarbonato de sodio**

10

Ej. nº	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
26	5 (0,017)	MeOH (40)	NaHCO <sub>3</sub> (0,017, 1,0)	65	14,5	3,6 (85,9)	98,71	0,56	0,65
27	5 (0,017)	MeOH (40)	NaHCO <sub>3</sub> (0,023, 1,3)	65	17,5	3,7 (88,3)	97,82	1,32	0,86
28	5 (0,017)	MeOH (40)	NaHCO <sub>3</sub> (0,026, 1,5)	40-50	24	2,9 (71,1)	97,85	1,87	0,14
29	5 (0,017)	MeOH (40), agua (2)	NaHCO <sub>3</sub> (0,029, 1,7)	65	6	3,7 (88,3)	98,59	0,28	1,13

**Ejemplos 30-31**

- 15 Se llevó a cabo la misma reacción que se proporciona en el Ejemplo 17, utilizando polvo de bicarbonato de potasio en metanol, opcionalmente con la adición de un pequeño volumen de agua (Ejemplo 31) a diferentes condiciones de reacción, según se representa en la Tabla 7.

**Tabla 7- Preparación de moxonidina bruta mediante reacción de DMAIA con bicarbonato de potasio**

Ej. nº	DMAIA g (mol)	Disolvente (ml)	Base (equiv. molar)	Temp. °C	Tiempo h	Rendimiento bruto g (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
30	5 (0,017)	MeOH (40)	KHCO <sub>3</sub> (0,026, 1,5)	65	9	3,6 (85,9)	99,39	0,53	0,08

31	5 (0,017)	MeOH (40), agua (2)	KHCO <sub>3</sub> (0,026, 1,5)	65	10	3,7 (88,3)	99,20	0,3 5	0,4 5
----	-----------	---------------------------	--------------------------------------	----	----	---------------	-------	----------	----------

**Ejemplo 32 – Preparación de moxonidina mediante reacción de DMAIA con una mezcla de hidróxido de potasio acuoso y carbonato de potasio sólido a la temperatura ambiente**

- 5 Una mezcla de DMAIA (5 g, 0,0174 mol) y disolución de hidróxido de potasio al 45% (0,023 mol, 1,3 equiv.) y carbonato de potasio sólido (0,004 mol, 0,2 equiv.) en metanol (40 ml) se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado incoloro se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 10 ml) y 2-propanol (3 x 10 ml) y se secó a 50°C durante una noche para proporcionar 3,6 g de moxonidina bruta con un rendimiento de 85,9%, con una pureza de 99,07% (mediante HPLC),  
10 que contenía 0,03% de impurezas (III) y 0,90% de impurezas (IV).

**Ejemplo 33 – Cristalización de moxonidina en DMSO**

- 15 Moxonidina bruta (2,0 g), que tenía una pureza de 99,12% y que contenía 0,03% de impurezas (III) y 0,85% de impurezas (IV), se mezcló con DMSO (10 ml) y se calentó hasta una temperatura de aproximadamente 90°C para obtener una disolución transparente. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y los cristales, así formados, se obtuvieron mediante filtración y se lavaron con 2-propanol frío y se secaron a presión reducida. Se obtuvieron 1,7 g de moxonidina cristalizada con un rendimiento de 85%, con una pureza mediante HPLC de 99,91%,  
20 y que contenía 0,02% de impurezas (III) y 0,06% de impurezas (IV).

La Tabla 8 contiene los resultados de la cristalización en diferentes disolventes.

**Tabla 8. Cristalización de moxonidina bruta en diferentes disolventes**

25

Ej. n°	Disolvente	Volumen, ml	Moxonidina bruta, g	Rendimiento (%)	Pureza, %	% de (III)	% de (IV)
34	1-propanol	48	2	85	99,61	0,04	0,30
35	2-propanol	80	2	80	99,35	0,03	0,62
36	1-butanol	52	2	85	99,70	0,05	0,25

30

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Un procedimiento para preparar moxonidina, que comprende:  
5            hacer reaccionar 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)amino- pirimidina (DMAIA) con metóxido de sodio a la temperatura ambiente en un            disolvente orgánico seleccionado de metanol, dimetilsulfóxido (DMSO) y mezclas de los mismos;  
              enfriar bruscamente la mezcla de reacción con agua;  
              aislar moxonidina; y  
10            opcionalmente, recristalizar moxonidina en un disolvente orgánico.
- 2.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se utilizan entre 0,9-1,7 equivalentes de metóxido de sodio con respecto a 1 equivalente de DMAIA.
- 3.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se añade agua a la mezcla de reacción después de completarse la reacción, y la moxonidina bruta se aísla a partir de la suspensión resultante mediante filtración, se lava con agua y 2-propanol y se seca.  
15
- 4.- El procedimiento de la reivindicación 1, en el que se obtiene moxonidina no cristalizada bruta en un rendimiento de al menos 88%.  
20
- 5.- El procedimiento de la reivindicación 4, en el que se obtiene moxonidina no cristalizada bruta en un rendimiento mayor que 90,5%.