

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 004**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2012** **E 12195263 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2738165**

54 Título: **Método mediante catálisis por transferencia de fase**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2017

73 Titular/es:

WÖRWAG PHARMA GMBH & CO. KG (100.0%)
Calwer Strasse 7
71034 Böblingen, DE

72 Inventor/es:

STANEVA, TINKA

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 608 004 T3

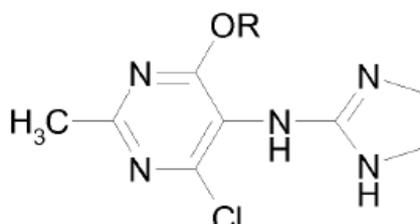
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Método mediante catálisis por transferencia de fase

5 Campo de la invención y estado de la técnica

[0001] La invención se refiere a un nuevo método para la preparación de un compuesto con la fórmula (I):



(I)

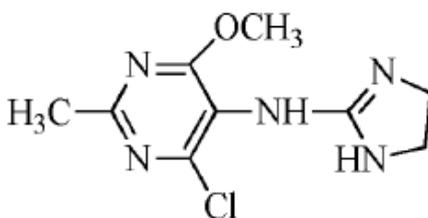
Esquema 1

10

donde R es un radical alifático y/o aromático.

[0002] Moxonidina (4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-metoxi-2-metil-pirimidin-5-amina) tiene la fórmula estructural (Ia) como se representa en el esquema 1 a continuación y se usa como fármaco antihipertensivo.

15



(Ia)

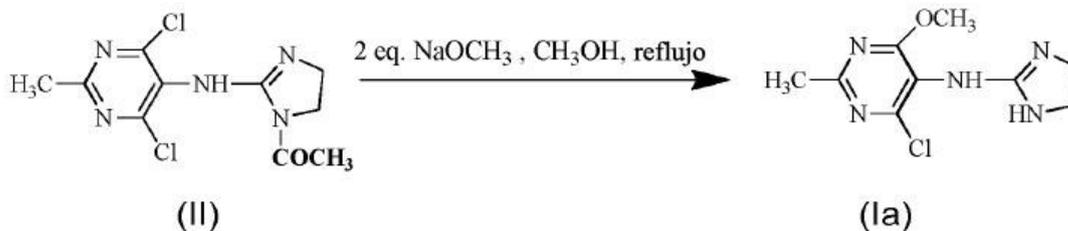
Esquema 1a

20

[0003] La Moxonidina fue aprobada para su uso en Alemania en 1991 y está disponible comercialmente actualmente en Europa, por ejemplo en Alemania, Austria y Reino Unido.

[0004] US 4,323,570 describe un método de preparación de Moxonidina (Ia) mediante la reacción de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)aminopirimidina de la fórmula (II) con aproximadamente 2 equivalentes de metóxido de sodio en metanol bajo reflujo, como se representa en el esquema 2.

25



Esquema 2

30

[0005] Sin embargo, esta preparación tiene el inconveniente principal de que el metóxido de sodio en ebullición es altamente corrosivo y tóxico. Además, de acuerdo con US 4,323,570, la Moxonidina se puede obtener por cristalización de nitrometano, que es también un reactivo tóxico.

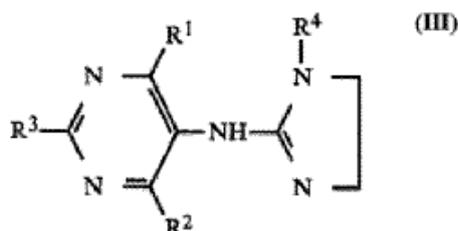
[0006] CZ 294 649 B6 describe un método de preparación de Moxonidina a partir de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)aminopirimidina por reacción de metanólisis utilizando una cantidad bimolar de carbonatos de metal alcalino, *exempli gratia* carbonato potásico a 47 °C a 52 °C o bicarbonato sódico a 65 °C.

5 [0007] EP 1 873 151 A1 describe un método mejorado para la preparación de Moxonidina con hidróxidos de metal alcalino, carbonatos y bicarbonatos usando condiciones más suaves (ambiente a temperatura de reflujo y bajo exceso molar de la base).

Por un lado, los hidróxidos de metal alcalino, los carbonatos y los bicarbonatos son menos corrosivos y tóxicos.

10 Por otro lado, la reacción se desarrolla en la suspensión y requiere adicionalmente disolución en ácido acético (para obtener una solución) y precipitación con hidróxido amónico.

[0008] DE 29 37 023 A1 describe 5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidinas sustituidas de fórmula general (III) como se representa en el esquema 3



15 Esquema 3

donde R₁, R₂ y R₃, que pueden ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alcoxi, alquiltio o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo con 3 a 5 átomos de carbono, donde al menos uno de los sustituyentes R¹, R² y R³ representa un grupo alquiltio o cicloalquilo, y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático o aromático de acilo, al igual que sus sales de adición de ácido aceptables fisiológicamente.

20 [0009] DE 28 49 537 A1 también describe 5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidinas sustituidas de fórmula general (III) como se representa en el esquema 3, donde R¹, R² y R³, que puede ser iguales o diferentes, representan un átomo de hidrógeno o halógeno, un grupo alcoxi o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alifático o aromático de acilo al igual que sus sales de adición de ácido aceptables fisiológicamente.

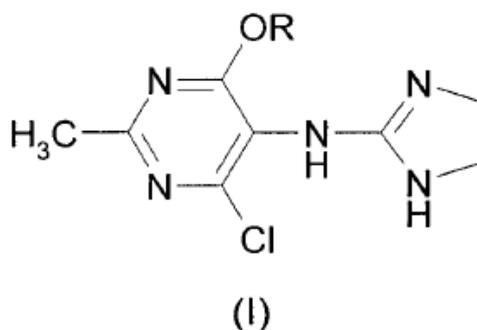
30 [0010] WO 2009/112954 A2 describe procesos para la preparación de compuestos de etilenglicol sulfonamida sustancialmente puros.

Objeto y solución

35 [0011] Visto lo anteriormente mencionado, el objeto subyacente la presente invención es proporcionar un método para la preparación de compuestos correspondientes a la fórmula (I), que en particular evita los inconvenientes conocidos del estado de la técnica utilizando el ejemplo de la Moxonidina.

40 [0012] Este objeto es resuelto por un método con las características de la reivindicación independiente 1. Las formas de realización preferidas se reflejan en las reivindicaciones dependientes 2 a 15. La redacción de todas reivindicaciones se hace en la presente por referencia explícita al contenido de la descripción.

[0013] La presente invención proporciona un método para la preparación de un compuesto con la fórmula (I):



donde R es un radical alifático y/o aromático.

[0014] El método está especialmente caracterizado en que se hace reaccionar 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y un alcohol en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

[0015] En otras palabras, la reacción entre 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y un alcohol se realiza mediante un catalizador de transferencia de fase, produciendo así un compuesto que tiene la fórmula (I).

[0016] En cuanto a la preparación de un compuesto con la fórmula, (I) sorprendentemente resultó que la aplicación de catálisis por transferencia de fase requiere condiciones de reacción significativamente menos fuertes y produce adicionalmente los compuestos deseados en altos rendimientos y altas purezas.

[0017] La catálisis por transferencia de fase en sí misma es una técnica prominente para la síntesis química.

A ese respecto, como ejemplo se hace referencia a Makosza, B. Serafinowa, Roczn.Chem., 39,1223 (1965); M. Makosza, W. Wawrzyewicz, Tetrahedron Lett., 4659 (1969); A. Brändström, K. Gustavii, Acta Chem. Scand., 23, 1215 (1969); C. M. Starks, J. Am. Soc., 93, 195 (1971); J. Jarrosse, C. R. Acad. Sci. Ser. C, 232, 1424 (1951)) y H. H. Freedman y R. A. Dubois, Tetrahedron Lett., 1975, 3251.

[0018] Sin embargo, hasta el momento, según el conocimiento del inventor, la catálisis de transferencia de fase no ha sido aplicada a la producción de un compuesto con la fórmula (I).

[0019] El inventor reprodujo los ejemplos 10 a 12 como se describe en EP 1 873 151 A1 y pudo confirmar que la preparación de Moxonidina se llevó a cabo en suspensión durante todo el tiempo de la reacción.

Además, tal y como se menciona al principio, pudo confirmarse que para el aislamiento de la Moxonidina fue necesario añadir ácido acético a medio de metanol para obtener una solución.

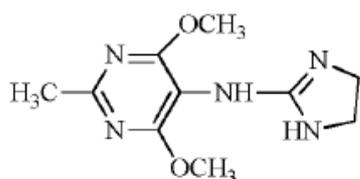
Sin embargo, bajo estas circunstancias, no pudo usarse metanol nuevamente y tuvo que ser desechado.

Además, resultó que para la precipitación de Moxonidina, la adición de hidróxido amónico fue necesaria.

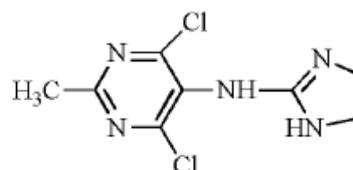
Además, si la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina inicial era coloreada, el producto final (Moxonidina) también era coloreado.

Para la decoloración de la Moxonidina fue necesario añadir carbón activado cuando todo estaba disuelto, calentar la solución durante alrededor de una media hora y luego filtrar.

Además, la Moxonidina obtenida así contuvo las impurezas 4,6-dimetoxi-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina de fórmula (IV) y 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina de fórmula (V) como se representa en el esquema 4 (y como se describe en los ejemplos de referencia 1, 2 y 3 de EP 1 873 151 A1 respectivamente) en una cantidad de 0,7 % a 1 %.



(IV)



(V)

Esquema 4

[0020] En cambio, la presente invención permite ventajosamente la preparación de compuestos que tienen la fórmula (I) de una manera particularmente viable económicamente, rápida, muy simple y respetuosa con el medio ambiente, así como una obtención de altos rendimientos, particularmente más del 90 % y una pureza muy distintiva, particularmente de más del 99,5 %.

[0021] Sin desear quedar limitado por ninguna teoría, el mecanismo subyacente el método según la presente invención se basa en que, mediante el catión del catalizador de transferencia de fase, se transfieren iones de alcoholato de una fase acuosa a una fase orgánica.

Los iones de alcoholato luego sustituyen los átomos de cloro en la posición 6 del anillo de pirimidina de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina basándose en una sustitución nucleofílica, produciendo de este modo compuestos que tienen la fórmula (I).

[0022] En una forma de realización preferida, el alcohol se usa en combinación con al menos otro disolvente orgánico que es no soluble o mezclable en agua.

En otras palabras, la reacción es preferiblemente llevada a cabo utilizando una mezcla de disolventes del alcohol y al menos otro disolvente orgánico que no es soluble o mezclable en agua.

[0023] El al menos otro disolvente orgánico se puede seleccionar del grupo consistente en cloruro de metileno, cloroformo, benceno, éter dietílico, diisopropiléter, éter de petróleo y mezclas de los mismos.

5 [0024] En una forma de realización preferida, el alcohol se usa en combinación con cloruro de metileno.

[0025] El sustituyente R de la fórmula (I) se puede seleccionar del grupo consistente en un radical alifático lineal (es decir no ramificado), un radical alifático ramificado, un radical alifático cíclico y un radical alifático halogenado.

10 [0026] El radical alifático puede además ser seleccionado del grupo consistente en radicales alquilo, radicales alqueno y radicales alquino.

[0027] Preferiblemente, R es un radical alquilo. Por ejemplo, R se puede seleccionar del grupo consistente en radical metilo, radical etilo, radical n-propilo, radical 2-propilo, radical n-butilo, radical tert. butilo, radical n-pentilo, radical n-hexilo, radical ciclohexilo, radical alilo, radical 3-butenilo, radical 2-propino, radical 3-butino, radical 2-butino, radical 4-pentino y combinaciones de los mismos.

[0028] Según una forma de realización especialmente preferida, R es un radical de metilo.

20 [0029] En combinación o alternativamente, R se puede seleccionar del grupo consistente en un radical aromático lineal (es decir no ramificado), en particular un radical aromático alquilo lineal, un radical aromático ramificado, en particular un radical aromático alquilo ramificado, un radical aromático cíclico, un radical nitrato aromático, un radical aromático halogenado y combinaciones de los mismos.

25 [0030] Además, R puede ser un radical con fracciones alifáticas y aromáticas.

[0031] Conforme a las formas de realización descritas en los párrafos precedentes, el alcohol usado para la reacción se puede seleccionar del grupo consistente en un alcohol alifático lineal (es decir no ramificado), un alcohol alifático ramificado, un alcohol alifático cíclico y un alcohol alifático halogenado.

30 [0032] El alcohol alifático puede además ser seleccionado del grupo consistente en alcohol, alqueno y alquino.

[0033] Preferiblemente, el alcohol es seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, tert. butanol, n-pentanol, n-hexanol, ciclohexanol, alcohol de alilo, 3-buten-1-ol, 2-propin-1-ol, 3-butin-1-ol, 2-butin-1-ol, 4-pentin-1-ol y combinaciones de los mismos.
El metanol es especialmente preferido.

40 [0034] En combinación o alternativamente, el alcohol se puede seleccionar del grupo consistente en un alcohol aromático lineal (es decir no ramificado), en particular un alcohol aromático alquilo lineal, un alcohol aromático ramificado, en particular un alcohol aromático alquilo ramificado, un alcohol aromático cíclico, un alcohol nitrato aromático, un alcohol aromático halogenado y combinaciones de los mismos.

[0035] Además, el alcohol puede tener fracciones alifáticas y aromáticas.

45 [0036] En una forma de realización preferida, el compuesto con la fórmula (I) es una 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-alcoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, en particular seleccionada del grupo consistente en 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-metoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-etoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-n-propoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-isopropoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-butoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-pentoxi-2-metil-pirimidin-5-amina, 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-hexoxi-2-metil-pirimidin-5-amina y 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-ciclohexoxi-2-metil-pirimidin-5-amina.

50 [0037] En una forma de realización especialmente preferida, el compuesto que se ha de preparar es Moxonidina (4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-metoxi-2-metil-pirimidin-5-amina), esto es, R de la fórmula (I) es un radical de metilo, y el alcohol es metanol que se hace reaccionar con 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina.

60 [0038] El catalizador de transferencia de fase es preferiblemente seleccionado del grupo consistente en sal de amonio cuaternario, sal de fosfonio, éter corona, éter corona aza, criptando, molécula acíclica análoga para corona éter, por ejemplo oligoetilenglicol y/o polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

[0039] Más específicamente, el catalizador de transferencia de fase se puede seleccionar del grupo consistente en sal de alquilamonio, sal de alquilarilamonio y mezclas de las mismas, particularmente del grupo consistente en sal de tetraalquilamonio, sal de trialquilarilamonio tal como sal de trialquilbenzilamonio y mezclas de las mismas.

65 [0040] En una forma de realización diferente o alternativa, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal

de amonio cuaternario que es seleccionado del grupo consistente en cloruro de tetrametilamonio, bromuro de tetrametilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, nitrato de tetrametilamonio, perclorato de tetrametilamonio, hexafluorofosfato de tetrametilamonio, tetrafluoroborato de tetrametilamonio, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, nitrato de tetraetilamonio, perclorato de tetraetilamonio, tetrafluoroborato de tetraetilamonio, p-toluensulfonato de tetraetilamonio, cloruro de trietilmetilamonio, bromuro de trietilmetilamonio, cloruro de trimetilpentilamonio, bromuro de trimetilpentilamonio, yoduro de trimetilpentilamonio, metosulfato de trimetilpentilamonio, cloruro de trimetilbenzilamonio, bromuro de trimetilbenzilamonio, yoduro de trimetilbenzilamonio, hidróxido de trimetilbenzilamonio, nitrato de trimetilbenzilamonio, hexafluorofosfato de trimetilbenzilamonio, bromuro de trimetilbutilamonio, bromuro de trimetiloctilamonio, bromuro de trimetidecilamonio, cloruro de trietilbenzilamonio, bromuro de trietilbenzilamonio, hidróxido de trietilbenzilamonio, tetrafluoroborato de trietilbenzilamonio, cloruro de trimetildodecilamonio, bromuro de trimetildodecilamonio, cloruro de trimetiltetradecilamonio, bromuro de trimetiltetradecilamonio, bromuro de trimetilhexadecilamonio, bromuro de dimetildi(n-decil)amonio, cloruro de dimetil-diestearilamonio, bromuro de dimetilhexadecilamonio, cloruro de tri(n-propil)benzilamonio, cloruro de tetra-n-propilamonio, bromuro de tetra-n-propilamonio, yoduro de tetra-n-propilamonio, hidróxido de tetra-n-propilamonio, hidrogenosulfato de tetra-n-propilamonio, cloruro de tri-n-butilmetilamonio, bromuro de tri-n-butilmetilamonio, cloruro de tetra-n-butilamonio, bromuro de tetra-n-butilamonio, yoduro de tetra-n-butilamonio, hidróxido de tetra-n-butilamonio, nitrato de tetra-n-butilamonio, perclorato de tetra-n-butilamonio, acetato de tetra-n-butilamonio, fosfato de tetra-n-butilamonio, hexafluorofosfato de tetra-n-butilamonio, sulfato de hidrógeno de tetra-n-butilamonio, sulfato de tetra-n-butilamonio, trifluorometanosulfonato de tetra-n-butilamonio, cloruro de tri-n-butilbenzilamonio, bromuro de tri-n-butilbenzilamonio, yoduro de tri-n-butilbenzilamonio, yoduro de tetra-n-pentilamonio, bromuro de tetra-n-hexilamonio, yoduro de tetra-n-hexilamonio, perclorato de tetra-n-hexilamonio, bromuro de tetra-n-heptilamonio, yoduro de tetra-n-heptilamonio, tetra-n-octilamonium bromuro, yoduro de tetra-n-dodecilamonio, yoduro de tetra-n-octadecilamonio, cloruro de tri-n-octilmetilamonio (según está disponible comercialmente con el nombre Aliquat 336), cloruro de tri-n-nonilmetilamonio, cloruro de tri-n-decilmetilamonio, (1-hexadecilo) monohidrato de cloruro de piridina, (1-hexadecilo) monohidrato de bromuro de piridina y mezclas de los mismos.

[0041] En una forma de realización diferente o alternativa, el catalizador de transferencia de fase puede ser una sal de fosfonio seleccionada del grupo consistente en cloruro de bis(trifenilfosforaniliden)amonio, (bromuro de 1-hexadecil)tri-n-butilfosfonio, bromuro de tetra-n-butilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, yoduro de tetrafenilfosfonio, tetrafluoroborato de tetrafenilfosfonio, hexafluoroantimonato de tetrafenilfosfonio, (cloruro de trifenilmetil)trifenilfosfonio y mezclas de los mismos.

[0042] Un ejemplo para una mezcla adecuada de sales de amonio cuaternario es una mezcla de cloruro de tri-n-octilmetilamonio, cloruro de tri-n-nonilmetil-amonio y cloruro de tri-n-decilmetilamonio. Tal mezcla está comercialmente disponible bajo el nombre Adogen 464.

[0043] En una forma de realización diferente o alternativa, el catalizador de transferencia de fase puede ser un éter de corona seleccionado del grupo consistente en benzo-15-corona-5, benzo-18-corona-6,12-corona-4,15-corona-5,18-corona-6, ciclohexano-15-corona-5; dibenzo-18-corona-6,4'.4'',(5'')-di-tert-butildibenzo-18-corona-6, dicitlohexano-18-corona-6,2-hidroximetil-12-corona-4,2-hidroximetil-15-corona-5,2-hidroximetil-18-corona-6,4-nitrobenzo-15-corona-5,4-nitrobenzo-18-corona-6 y mezclas de los mismos.

[0044] En una forma de realización diferente o alternativa, el catalizador de transferencia de fase puede ser un éter corona aza seleccionado del grupo consistente en tetrahidrocloruro de 1,4,7,10-tetraazaciclododecano (tetrahidrocloruro de ciclono), 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano (cyclam), 1,4,8,11-tetrametil-1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano, 1,7,10,16-tetraoxa-4,13-diazaciclo-octadecano, 1,4,10,13-tetracia-7,16-diazaciclooctano y mezclas de los mismos.

[0045] En una forma de realización diferente o alternativa, el catalizador de transferencia de fase puede ser un oligoetilenoglicol y/o un polietilenglicol seleccionado del grupo consistente en pentaetileno glicol, hexaetileno glicol, polietilenglicol, en particular polietilenglicol 200, polietilenglicol 400, polietilenglicol 600 y/o polietilenglicol 1000, tris(3,6-dioxaheptil)amina (TDA-1) y mezclas de los mismos.

[0046] Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase se usa en una cantidad de 0,05 mol % a 5,0 mol%, en particular 0,3 mol % a 3,0 mol%, preferiblemente 0,1 mol % a 1,0 mol%, más preferiblemente 0,1 mol%, por un mol de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina.

[0047] En otra forma de realización, se disuelve 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina en una mezcla de disolventes del alcohol y preferiblemente al menos otro disolvente orgánico no soluble en agua para producir una solución orgánica. Con respecto al al menos otro disolvente orgánico, se hace referencia a la descripción precedente.

[0048] La 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina se puede usar por ejemplo con una pureza de 87 % (sin purificación adicional antes de su uso).

[0049] En otra forma de realización, una mezcla del alcohol y preferiblemente al menos otro disolvente orgánico (que sea insoluble en agua) se usa en una cantidad de 120 ml por 5 g de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina.

5 [0050] El catalizador de transferencia de fase es preferiblemente añadido a la solución orgánica tal y como se menciona en las formas de realización precedentes.

[0051] Sin embargo, también puede estar dentro del campo de la presente invención el proporcionar una solución orgánica que - desde el principio - contenga el catalizador de transferencia de fase, es decir, proporcionar una
10 solución orgánica que contenga desde el principio un catalizador de transferencia de fase junto con 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina, el alcohol y preferiblemente al menos otro disolvente orgánico que no es soluble en agua.

[0052] Alternativamente, también puede estar dentro del campo de la invención añadir el catalizador de transferencia de fase a una solución acuosa que será más detallada a continuación.

[0053] En otra forma de realización, la reacción entre la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y el alcohol se provoca en la presencia de una base inorgánica.

20 [0054] Preferiblemente, la base inorgánica es un hidróxido metálico, en particular seleccionado del grupo consistente en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo y mezclas de los mismos.

[0055] Más específicamente, la base inorgánica se puede seleccionar del grupo consistente en hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido bórico, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico,
25 hidróxido de estroncio y mezclas de los mismos.

[0056] Preferiblemente, la base inorgánica se proporciona en forma de una solución acuosa (es decir una solución acuosa que contiene la base inorgánica).

30 [0057] La solución acuosa puede contener la base inorgánica en una cantidad de 10 % en peso a 52 % en peso, en particular 20 % en peso a 51 % en peso, preferiblemente 40 % en peso a 50 % en peso, más preferiblemente 50 % en peso, respecto al peso total de la solución acuosa.

[0058] En otra forma de realización, la solución acuosa se añade a una solución orgánica tal y como se menciona en las formas de realización precedentes, donde la solución orgánica preferiblemente contiene adicionalmente el catalizador de transferencia de fase, formando así un sistema de dos fases de una fase orgánica y una fase acuosa.

[0059] En una forma de realización conveniente, la reacción se produce en la solución. Esto acelera de manera ventajosa la velocidad de reacción.

40 [0060] En otra forma de realización, se aplica calor para la preparación de los compuestos con la fórmula (I). Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a un rango de temperatura de 10 °C a 50 °C, en particular 18 °C a 40 °C, preferiblemente 30 °C a 35 °C.

45 [0061] En otra forma de realización, la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y el alcohol se hacen reaccionar durante 0,5 h a 5 h, en particular 1 h a 4 h, preferiblemente 2 h a 3 h.

[0062] Además, la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y el alcohol se pueden hacer reaccionar hasta completar el consumo de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)aminopirimidina y/o de productos derivados y productos intermedios no deseados, respectivamente, tal como 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (ver fórmula (V)).

[0063] Para ello, el progreso de la reacción puede ser monitoreado, en particular mediante cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) y/o cromatografía en capa fina (TLC).

55 [0064] Para detener la reacción, preferiblemente después de una conversión completa en el compuesto con la fórmula (I), la solución acuosa y la solución orgánica, en particular estando presentes como dos fases diferentes, es decir, como una fase orgánica y una fase acuosa de un sistema de dos fases, son separadas.

60 [0065] Después de la separación, la solución y fase acuosa, respectivamente, se pueden reutilizar ventajosamente, mientras que el disolvente(s) orgánico(s), es decir, el alcohol y preferiblemente al menos otro disolvente orgánico insoluble en agua, son preferiblemente eliminados, en particular evaporados, produciendo así un residuo del compuesto con la fórmula (I) como producto bruto.

65 [0066] Así, por ejemplo, la cantidad de una mezcla del alcohol y al menos otro disolvente orgánico insoluble en agua se puede reducir al 25%, respecto a la cantidad de disolvente originalmente aplicada.

[0067] Mientras que los disolventes orgánicos separados también pueden ser reutilizados ventajosamente, el residuo es típicamente sometido a más pasos de purificación y de aislamiento.

5 [0068] Preferiblemente, el residuo es suspendido, produciendo así un precipitado. Esto se puede conseguir añadiendo agua o un líquido acuoso. Preferiblemente se añade más agua que la cantidad prevista de compuesto purificado con la fórmula (I). Por ejemplo, se añade agua en un exceso de 10 o 15 partes divisibles.

[0069] Posteriormente, el precipitado se recoge mediante filtración.

10 [0070] Luego, el precipitado se puede lavar con agua o un líquido acuoso, preferiblemente hasta que el pH del filtrado es aproximadamente 7.

15 [0071] Luego, el precipitado es típicamente secado, por ejemplo mediante secado al vacío, proporcionando así un compuesto purificado y en particular cristalino con la fórmula (I).

[0072] Según una forma de realización especialmente preferida, el método según la presente invención comprende los pasos siguientes:

20 a) proporcionar una solución orgánica que contiene 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y una mezcla de disolventes de un alcohol y al menos otro disolvente orgánico que es insoluble en agua,

b) añadir un catalizador de transferencia de fase a la solución orgánica,

25 c) añadir una solución acuosa que contiene una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido metálico, a la solución orgánica con el catalizador de transferencia de fase, formando así un sistema bifásico de una fase orgánica y una fase acuosa,

d) opcionalmente, calentar el sistema bifásico,

e) separar la fase orgánica y fase acuosa,

30 f) eliminar, en particular evaporar, los disolventes orgánicos de la fase orgánica, produciendo así un residuo de compuesto bruto con la fórmula (I),

g) suspender el residuo, típicamente en agua o en un líquido acuoso, dando como resultado un precipitado,

h) recoger el precipitado mediante filtración,

i) opcionalmente, lavar el precipitado recogido, preferiblemente con agua o un líquido acuoso, y

35 j) secar el precipitado lavado, produciendo así un compuesto purificado y en particular cristalino con la fórmula (I).

[0073] En cuanto a otras características y ventajas respecto a la forma de realización que se describe en el párrafo precedente, se hace referencia en su totalidad a la descripción entera.

[0074] Finalmente, las ventajas de la presente invención debe ser resumidas nuevamente de la siguiente manera:

40 El método según la presente invención representa un método rápido y muy conveniente y suave que incluye un tratamiento final muy simple (sin la necesidad de prestar atención a condiciones laboriosas tales como condiciones anhidras) para la preparación de compuestos con la fórmula (I), preferiblemente en una forma cristalina y en particular incolora, con rendimiento y pureza elevados, en particular independientemente de si la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina es coloreada o no.

45 [0075] Preferiblemente, el método según la presente invención proporciona, en particular sin purificación adicional, compuestos con la fórmula (I) con purezas por encima de 95%, en particular por encima del 98%, preferiblemente por encima de 99%, más preferiblemente por encima de 99,5 %.

50 [0076] Otras características y ventajas de la invención serán más evidentes a partir de la descripción siguiente de formas de realización preferidas en la forma de ejemplos junto con el objeto de las reivindicaciones dependientes. Las características individuales se pueden realizar bien singularmente o separadamente en combinación en una forma de realización de la invención.

55 Las formas de realización preferidas sirven meramente para la ilustración y mejor comprensión de la invención y no debe entenderse que limiten de ninguna manera la invención.

Ejemplos

60 [0077] Las mediciones de HPLC de muestras de Moxonidina fueron realizadas usando el sistema HPLC, equipado con Lichrospher 60 RP-select B, 5 µm, 250 mm x 4 mm, columna, y un detector de UV accionado a 230 nm. Los análisis fueron realizados utilizando fase móvil consistente en 88 % de solución tampón de sal de sodio de ácido pentanosulfónico con pH = 3.5, ajustado con ácido sulfúrico diluido (H₂SO₄) y 12 % de acetonitrilo.

[0078] En lo que sigue, 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina se abrevia como DMAIA.

65 **Ejemplo 1** (referencia) - Preparación de Moxonidina por reacción de DMAIA con 1 equivalente molar de carbonato

potásico a 65 °C

[0079] Carbonato potásico (2,4 g, 0,0174 mol, 1 equivalente molar) se añadió a una suspensión de DMAIA (5,0 g, 0,0174 mol) en metanol (40 ml) y la mezcla fue calentada a 65 °C durante 3 horas.

5 Luego la mezcla reactiva fue enfriada a temperatura ambiente y se añadieron ácido acético (4 ml) y agua (35 ml). Después de agitación durante media hora, la mezcla reactiva fue concentrada a aproximadamente 1/4 del volumen. 25% de solución de hidróxido amónico (4 ml) fue añadido y la mezcla se agitó durante una hora. Un precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado a 50 °C para proporcionar 3,5 g de Moxonidina cruda en 83,45 % de rendimiento y en 94,84% de pureza.

10

Ejemplo 2 - Preparación de Moxonidina por catálisis por transferencia de fase

[0080] Se añadió hidróxido sódico (10 ml, 50 % de solución acuosa, 5,0 g, 0,125 mol) a una solución de DMAIA (5,0 g, 0,0174 mol, 87 % de pureza) en metanol (20 ml), cloruro de metileno (100 ml) y bromuro de tetra-n-butilamonio (0,32 g, 0,1 mol %).

15

La reacción fue ligeramente exotérmica y durante un cuarto de hora la temperatura alcanzó los 30 °C.

Luego la solución fue calentada a 35 °C durante 2 horas.

La fase acuosa fue separada por embudo y los disolventes de la fase orgánica fueron destilados.

20

El residuo fue suspendido en agua (50 ml) y el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua hasta pH ~7 del agua de lavado y secado a 50 °C.

El rendimiento de Moxonidina fue de 3,43 g (93,97%; hacia 87% de pureza de DMAIA) con una pureza de 99,91 %.

Ejemplos 3-16

25 [0081] La misma reacción, que se proporciona en ejemplo 2, se efectuó utilizando catalizadores diferentes y condiciones diferentes como se describe en las tablas 1 a 4.

30 Tabla 1 - Preparación de Moxonidina por reacción en concentración diferente de hidróxido sódico en fase acuosa

Nº	DMAIA [g] ([mol])	solv. ([ml])	NaOH [g/ml], % H ₂ O	T [°C]	t [h]	rendimiento bruto [g] ([%])	pureza [%]	IV [%]	V [%]
3	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	5/10,50	35	1,0	3,43 (94,02)	99,91	-	0,0 6
4	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	4/10,40	35	1,5	3,40 (93,20)	99,73	-	0,1 2
5	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	3/10,30	35	2,0	3,35 (91,83)	99,86	-	0,0 6
6	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	2/10,20	35	6,0	2,88 (78,95)	99,72	-	0,1 0

Tabla 2 - Preparación de Moxonidina por reacción con cantidad diferente de catalizador

Nº	DMAIA [g] ([mol])	solv. ([ml])	Catalizador ([mol %])	T. [°C]	t [h]	rendimiento bruto [g] ([%])	pureza [%]	IV [%]	V [%]
7	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TBAbR (0,075)	35	2,5	3,50 (95,94)	99,75	-	0,06
8	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TBAbR (0,005)	35	3,0	3,23 (88,54)	99,51	0,0 1	0,10

35

Tabla 3 - Preparación de Moxonidina por reacción sin calentamiento con 0,1 mol % de tetra-n-butilo bromuro de amonio y concentración diferente de hidróxido sódico

Nº	DMAIA [g] ([mol])	solv. ([ml])	NaOH [g/ml], % H ₂ O	T. [°C]	t [h]	rendimiento bruto [g] ([%])	pureza [%]	IV %	V%
9	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	5/10,50	30	1,0	3,50 (95,94)	99,42	0,16	0,0 5
10	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	4/10,40	30	2,5	3,44 (94,30)	99,52	0,04	0,0 6
11	4,35	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	3/10,30	30	6,0	3,36 (92,10)	99,72	-	0,1 2

(0,0151)	(100)								
----------	-------	--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 4- Preparación de Moxonidina por reacción con catalizadores diferentes en cantidad de 0,1 mol%

Nº	DMAIA [g] ([mol])	solv. ([ml])	Catalizador ([mol %])	T. [°C]	t [h]	rendimiento bruto [g] ([%])	pureza [%]	IV %	V%
12	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TBAJ (0,1)	35	3	3,51 (96,21)	99,70	0,0 7	0,09
13	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TEBACl (0,1)	35	2	3,44 (94,30)	99,66	0,0 2	0,14
14	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TEBABr (0,1)	35	2	3,47 (95,12)	99,69	0,0 8	0,10
15	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	MTOACl (0,1)	35	3,5	3,30 (90,46)	99,72	0,0 4	0,11
16	4,35 (0,0151)	MeOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	TBAHS (0,1)	35	2,5	3,44 (94,30)	99,73	-	0,13

5 [0082] La fase acuosa separada se puede usar una segunda vez, lo que reduce a la mitad el consumo de catalizador e hidróxido sódico.

[0083] La fase acuosa separada después del final de la reacción se puede usar una segunda vez sin cantidades nuevas de hidróxido sódico, agua y catalizador.

10 **Ejemplo 17** - Preparación de Moxonidina por catálisis por transferencia de fase usando fase acuosa una segunda vez

15 [0084] La fase acuosa separada se añadió a la solución de DMAIA (5,0 g, 0,0174 mol, 87% de pureza) en metanol (20 ml) y cloruro de metileno (100 ml).

20 La reacción fue ligeramente exotérmica y durante un cuarto de hora la temperatura alcanzó los 30 °C. Luego la solución fue calentada a 35 °C durante 6 horas. La fase acuosa fue separada por embudo y los disolventes de la fase orgánica fueron destilados. El residuo fue suspendido en agua (50 ml) y el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua hasta pH ~7 y secado a 50 °C. El rendimiento de la Moxonidina bruta fue de 3,47 g (95,12%; hacia 87% de pureza de DMAIA).

[0085] La mezcla de cloruro de metileno y metanol se puede reducir un 25 %.

25 **Ejemplo 18** - Preparación de Moxonidina por catálisis por transferencia de fase usando una cantidad un 25 % inferior de disolventes

30 [0086] Se añadió hidróxido sódico (10 ml, 50 % solución acuosa, 5,0 g, 0,125 mol) a una solución de DMAIA (5,0 g, 0,0174 mol, 87 % de pureza) en metanol (15 ml), cloruro de metileno (70 ml) y bromuro de tetra-n-butilamonio (0,32 g, 0,1 mol %). La reacción fue ligeramente exotérmica y durante un cuarto de hora la temperatura alcanzó los 30 °C. Luego la solución fue calentada a 35 °C durante 3 horas. La fase acuosa fue separada por embudo y los disolventes de la fase orgánica fueron destilados. El residuo fue suspendido en agua (50 ml) y el precipitado fue recogido por filtración, lavado con agua y secado a 50 °C. El rendimiento de la Moxonidina bruta fue de 3,56 g (97,58%; hacia 87% de pureza de DMAIA).

35 Ejemplos 19-21

Preparación de otras 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-alcoxi-2-metilpirimidin-5-aminas usando alcoholes diferentes como alcohol etílico, 2-propanol, n-butilo alcohol

40 [0087] Los experimentos fueron realizados siguiendo las condiciones del ejemplo 2. Otros detalles y los resultados obtenidos se representan en la tabla 5 a continuación:

Tabla 5 - Preparación de otras 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-alcoxi-2-metilpirimidin-5-aminas usando diferentes alcoholes

Nº	DMAIA [g] ([mol])	solv. ([ml])	NaOH [g/ml], % H ₂ O	T [°C]	t [h]	rendimiento bruto [g] ([%])
19	4.35 (0.0151)	EtOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	5/10,50	30	2.0	3.68 (95.35)
20	4.35 (0.0151)	2-PrOH (20) CH ₂ Cl ₂ (100)	5/10,50	30	3.5	3.86 (94.80)
21	4.35 (0.0151)	n-BuOH (20)	5/10,50	30	3.0	4.01 (93.65)

		CH ₂ Cl ₂ (100)				
--	--	---------------------------------------	--	--	--	--

La leyenda para las tablas 1-5 es como sigue:

	[0088]	
5	T	= temperatura
	t	= tiempo
	Solv.	= disolventes
	MeOH	= metanol
	EtOH	= etanol
10	N-BuOH	= n-butanol
	2-PrOH	= 2-propanol
	CH ₂ Cl ₂	= cloruro de metileno
	TBABr	= bromuro de tetra-n-butilamonio
	TBACJ	= yoduro de tetra-n-butilamonio
15	TEBABr	= bromuro trietil bencilamonio
	TEBACl	= cloruro de trietil-benzilamonio
	MTOACl	= cloruro de metil-trioctilamonio
	TBAHS	= hidrosulfato de tetra-n-butilamonio
20	IV	= 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina
	V	= 4,6-dimetoxi-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina

[0089] Además, el término "rendimiento bruto [g] ([%])" en las tablas 1 a 4 define el rendimiento bruto de la Moxonidina en g y %, respectivamente, mientras que el término "rendimiento bruto [g] ([%])" en la tabla 5 define el rendimiento bruto de las 4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-alcoxi-2-metilpirimidin-5-aminas particulares en g y %, respectivamente.

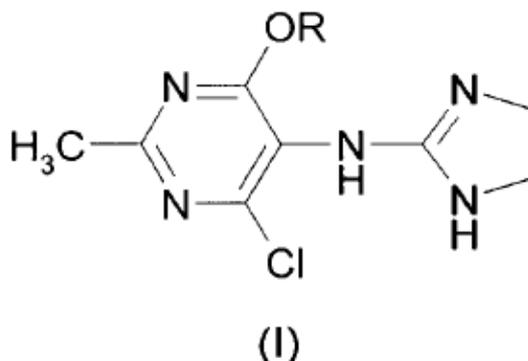
[0090] Además, el término "pureza [%]" en las tablas 1 a 4 define la pureza de la Moxonidina.

[0091] Además, el término "IV [%]" en las tablas 1 a 4 define el rendimiento de 4,6-dimetoxi-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (ver fórmula IV), mientras que el término "V [%]" en las tablas 1 a 4, define el rendimiento de 4,6-dicloro-2-metil-5-(2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina (ver fórmula V).

[0092] En resumen, el método según la invención proporciona el producto deseado predominantemente con un rendimiento más alto y en cualquier caso con una pureza más alta.

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de un compuesto con la fórmula (I):



5 donde R es un radical alifático y/o aromático, **caracterizado por el hecho de que** 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina y un alcohol se hacen reaccionar en presencia de un catalizador de transferencia de fase y de que el alcohol se usa en combinación con al menos otro disolvente orgánico.

10 2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado por el hecho de que** el alcohol se usa en combinación con al menos un disolvente orgánico insoluble en agua.

15 3. Método según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por el hecho de que** al menos otro disolvente orgánico es seleccionado del grupo consistente en cloruro de metileno, cloroformo, benceno, dietil éter, diisopropil éter, éter de petróleo y mezclas de los mismos.

20 4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el alcohol es seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, tert. butanol, n-pentanol, n-hexanol, ciclohexanol, alcohol de alilo, 3-buten-1-ol, 2-propin-1-ol, 3-butin-1-ol, 2-butin-1-ol, 4-pentin-1-ol y combinaciones de los mismos.

25 5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el compuesto es Moxonidina (4-cloro-N-(imidazolidin-2-ilideno)-6-metoxi-2-metilpirimidin-5-amina) y el alcohol es metanol que se hace reaccionar con 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina.

30 6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el catalizador de transferencia de fase es seleccionado del grupo consistente en sal de amonio cuaternario, en particular sal de alquilamonio y/o sal de alquilarilamonio, sal de fosfonio, éter corona, éter aza corona, criptando, molécula acíclica análoga a éter corona, por ejemplo oligoetileno glicol y/o polietilenglicol, y mezclas de los mismos.

35 7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** el catalizador de transferencia de fase se usa en una cantidad de 0,05 mol % a 5,0 mol%, en particular 0,3 mol % a 3,0 mol%, preferiblemente 0,1 mol%, por un mol de 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina.

40 8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina se disuelve en una mezcla de disolventes del alcohol y preferiblemente al menos otro disolvente orgánico no soluble en agua para producir una solución orgánica.

45 9. Método según la reivindicación 8, **caracterizado por el hecho de que** el catalizador de transferencia de fase se añade a la solución orgánica.

50 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** la reacción es posteriormente provocada en presencia de una base inorgánica.

45 11. Método según la reivindicación 10, **caracterizado por el hecho de que** la base inorgánica es un hidróxido metálico, en particular seleccionado del grupo consistente en hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo y mezclas de los mismos, más preferiblemente seleccionado del grupo consistente en hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, hidróxido bárico, hidróxido de magnesio, hidróxido cálcico, hidróxido de estroncio y mezclas de los mismos.

50 12. Método según la reivindicación 10 o 11, **caracterizado por el hecho de que** la base inorgánica se proporciona en forma de solución acuosa.

- 5 13. Método según la reivindicación 12, **caracterizado por el hecho de que** la solución acuosa contiene la base inorgánica en una cantidad de 10 % en peso a 52 % en peso, en particular 20 % en peso a 51 % en peso, preferiblemente 50 % en peso, respecto al peso total de la solución acuosa.
14. Método según la reivindicación 12 o 13, **caracterizado por el hecho de que** la solución acuosa se añade a la solución orgánica según la reivindicación 8, donde la solución orgánica contiene preferiblemente el catalizador de transferencia de fase, formando así una fase orgánica y una fase acuosa.
- 10 15. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende los pasos siguientes:
- a. proporcionar una solución orgánica con la 4,6-dicloro-2-metil-5-(1-acetil-2-imidazolin-2-il)-aminopirimidina, el alcohol y al menos otro disolvente orgánico insoluble en agua,
 - b. añadir un catalizador de transferencia de fase a la solución orgánica,
 - 15 c. añadir una solución acuosa que contiene una base inorgánica, preferiblemente un hidróxido metálico, a la solución orgánica con el catalizador de transferencia de fase, formando así un sistema bifásico de una fase orgánica y una fase acuosa,
 - d. opcionalmente, calentar el sistema bifásico,
 - e. separar la fase orgánica y la fase acuosa,
 - 20 f. eliminar, en particular evaporar, los disolventes orgánicos de la fase orgánica, produciendo así un residuo de producto bruto,
 - g. suspender el residuo, típicamente en agua o en un líquido acuoso, dando como resultado un precipitado,
 - h. recoger el precipitado mediante filtración,
 - i. opcionalmente, lavar el precipitado recogido, preferiblemente con agua o un líquido acuoso y
 - 25 j. secar el precipitado lavado, produciendo así el compuesto purificado y en particular cristalino que tiene la fórmula (I).