

4 0 4 5 9 2



P - 51.368

Case 1/414

Memoria descriptiva

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE _____
SUBCLASE _____

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

Int. Cl.: C07D

con domicilio en Ingelheim am Rhein, República
Federal Alemana.

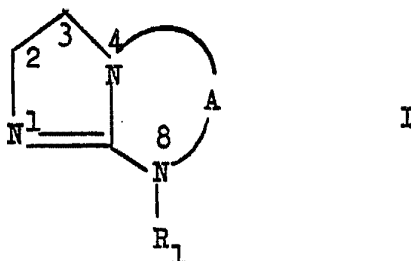
por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
2,3-DIHIDRO-OXO-IMIDAZO[1,2-a]-PIRIMIDINAS"
(Clase Internacional C07d)

404592



El presente invento concierne a nuevos compuestos heterociclicos de la fórmula general

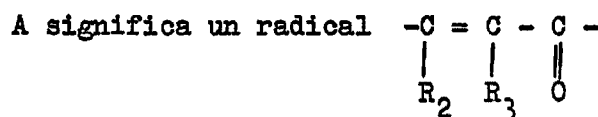
5



10 en donde

R_1 significa un radical fenilo o bencilo no sustituido o sustituido desde una hasta tres veces por grupos metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano o metoxi; y

15



20

en donde al menos uno de los radicales R_2 ó R_3 designa un grupo $-(CH_2)_n-N$ (where n is 0 to 3) and $-N$ (where N is a ring) represents an alcoholamino, dialcoholamino, piperidino, piperazino, morfolino o pirrolidino y el otro de los radicales R_2 y R_3 es un grupo metilo o etilo, así como sus sales por adición de ácido.

25

Los compuestos de acuerdo con el invento consisten por consiguiente en 2,3-dihidro-8-(bencil/fenil susti-

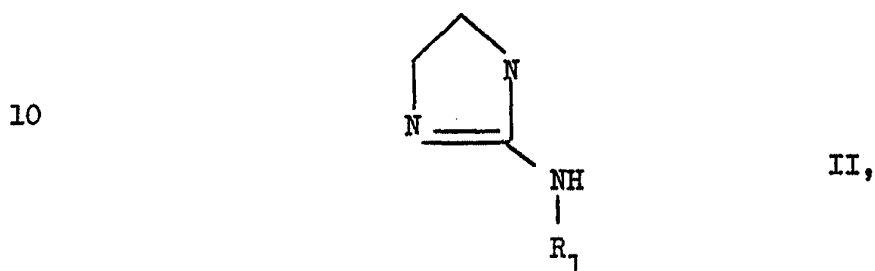
404592



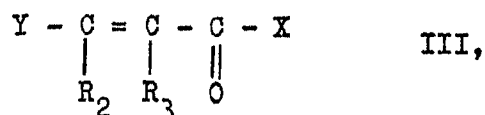
tuido)-5-(o 7)-oxo-imidazo[1,2-a]pirimidinas, estando el grupo oxo-(ceto-) contiguo o bien al átomo N₄ o bien al átomo N₈.

La preparación de los compuestos de la fórmula I se efectúa por

Reacción de una bencil/fenil-amino-imidazolina-(2) de la fórmula



en la que R₁ es como se ha definido arriba, con un derivado de ácido acrílico de la fórmula



20 en la que R₂ y R₃ tienen los significados arriba citados y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos hidroxilo, alcoxi, alcoholitio, amino, alcoholamino o dialcoholamino con hasta 4 átomos de carbono o cloro, bromo o yodo.

25 Es sabido que en el caso de reacciones en siste-

404592



mas bis-nucleófilos ambivalentes el disolvente utilizado
ejerce una influencia decisiva en lo que se refiere al trans-
curso de la reacción. Por lo tanto, dependiendo del disol-
vente utilizado, se pueden preparar a deseo o bien compues-
5 tos 5-oxo o bien compuestos 7-oxo de la fórmula I. Así, por
ejemplo, las 2-amino-imidazolininas de la fórmula II reaccio-
nan con alfa-cloro-beta-cloro-carbonil-enaminas en disol-
ventes próticos polares tales como por ejemplo metanol, pa-
ra formar las 5-oxo-imidazo[1,2-a]pirimidinas; en disolven-
10 tes apróticos no polares o polares tales como por ejemplo
metanol resultan, por el contrario, las 7-oxo-imidazo[1,2-a]-
pirimidinas isómeras. Dependiendo de los significados de X
e Y en el derivado de ácido acrílico de la fórmula III tam-
bién se puede trabajar sin disolvente.

15 El esclarecimiento de la estructura de los nue-
vos compuestos de acuerdo con el invento se hace posible
tanto por espectrometría de masas con base a la fragmenta-
ción diferente y en cada caso específica, como también por
evaluación de los espectros de IR y de RMN. Así, por ejem-
20 plo, las 5-oxo-imidazo[1,2-a]pirimidinas ($R_2 = -(CH_2)_n-$
 $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, $n=0$) muestran para el margen de las oscilaciones
de valencia polares de $>CO$ y $>C=C<$ bandas caracte-
rísticas a 1610 cm^{-1} y 1.640 cm^{-1} , y los compuestos del ti-
po de los compuestos 7-oxo ($R_2 = -CH_2)_n -N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$; $n=0$) muestran
25 por el contrario bandas a 1575 cm^{-1} y 1.620 cm^{-1} .

404592



Las temperaturas en las reacciones se establecen por un lado dependiendo del significado de los radicales X e Y en los derivados de ácido acrílico de la fórmula III y por otro lado dependiendo del radical R_1 de las 2-amino-
5 -imidazolinas de la fórmula II. De modo enteramente general, puede decirse que las reacciones con 2-fenilamino-
-imidazolinas exigen temperaturas más elevadas que correspondientes reacciones con 2-bencil-amino-imidazolinas. El margen de temperaturas llega desde -5 hasta +170°C.

10 Normalmente, las reacciones están terminadas en corto tiempo, y muchas reacciones ya lo están después de aproximadamente 15 a 60 minutos.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento pueden ser transformados de manera usual en sus sa
15 les por adición de ácido fisiológicamente compatibles. Acidos apropiados para la formación de sales son por ejemplo ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fluorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácidos orgánicos ta
20 les como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caproico, ácido caprínico, ácido valérico, ácido iso valérico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido
25 para-hidroxibenzoico, ácido para-aminobenzoico, ácido ftálico



404592

co, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metansulfónico, 8-cloroteofilina y similares.

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 terapéuticas. Actúan como reguladores sobre el sistema nervioso central, pudiéndose observar en la mayor parte de los compuestos un efecto de disminución de la presión sanguínea, que puede estar acompañado por un efecto sedante analgésico o inhibidor de la secreción de jugos estomacales.

Los compuestos de la fórmula general I así como sus sales por adición de ácido pueden ser administrados por vía oral, enteral o incluso parenteral. La dosificación para la administración por vía oral se encuentra entre 0,5 y 50 mg. Los compuestos de la fórmula I o sus sales por adición de ácido pueden emplearse también con sustancias activas de otro tipo. Formas de administración galénicas apropiadas son por ejemplo tabletas, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones o polvos; en este caso, para su preparación, pueden encontrar utilización las sustancias auxiliares, excipientes, disgregantes o lubricantes galénicas usualmente utilizadas o sustancias para lograr un efecto de liberación retardada. La preparación de dichas formas de administración galénicas se efectúa de modo usual según los métodos de producción conocidos.

404592

-8



Los siguientes ejemplos explican el invento pero sin limitarlo.

Ejemplo 1.

5 6-etil-8-(4-cloro-2-metilfenil)-5-dimetilamino-2,3-dihidro-
-7-oxo-imidazo/1,2-a/pirimidina.

5 g (0,024 moles) de 2-(4-cloro-2-metilfenilamino)-
-2-imidazolina son disueltos conjuntamente con 10 ml de tri-
etilamina en 250 ml de benceno absoluto y la solución es lle-
vada a la temperatura de reflujo. A la solución caliente se
10 añade gota a gota en el espacio de 15 minutos, con buene agi-
tación, una mezcla de 5 g (105%) de cloruro de alfa-etil-be-
ta-cloro-beta-dimetilamino-acriloilo y 100 ml de benceno ab-
soluta. Después de haberse añadido totalmente la alfa-cloro-
-enamina se calienta posteriormente durante aproximadamente
15 10 minutos más y a continuación se concentra hasta sequedad
en el evaporador rotatorio. El residuo remanente es disuel-
to en ácido clorhídrico diluido (aproximadamente 1 N) y la
solución en ácido clorhídrico es extraída varias veces con
éter. En este caso pasan las impurezas al éter. Después de
20 tratamiento con carbón activo, la fase acuosa en ácido
clorhídrico es alcalinizada con lejía de sosa diluida y la
imidazo/1,2-a/pirimidina precipitada es filtrada con suc-
ción. Se lava con un poco de agua y se seca. Rendimiento:
3,8 g correspondientes a 47,7% de la teoría.

25 P. de f. 215°C. El compuesto es puro según la cro

404592



matografía en capa delgada.

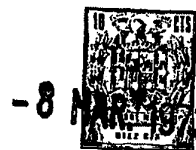
Ejemplo 2.

6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-5-morfolino-2,3-dihidro-7-oxo-
-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

5 4,6 g (0,02 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-
-2-imidazolina son disueltos conjuntamente con 5 ml de tri
etilamina en 250 ml de benceno absoluto y la solución es
calentada a la temperatura de reflujo. A la solución calien
te se añade gota a gota en el espacio de 5 minutos una mez
10 cla de 5 g (110%) de cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-
-morfolinoacrilóilo y 50 ml de benceno absoluto. Se agita
posteriormente durante algún tiempo más y la mezcla de reac
ción se concentra hasta sequedad en vacío. El residuo sól
do remanente es disuelto en HCl diluido y la solución en
15 ácido clorhídrico es extraída varias veces con éter. Los ex
tractos en éter son desechados. Después de tratamiento con
carbón activo, la solución en ácido clorhídrico es alcalini
zada con lejía de sosa diluida y la nueva imidazo/1,2-a/pi-
rimidina precipitada es filtrada con succión. Después del
20 lavado con agua y del secado en la estufa de secado en va
cío se obtienen 5,1 g del compuesto, que corresponden a
65,8% de la teoría. P. de f.: 299-300°C.

25 La sustancia es pura según análisis y en la cro
matografía en capa delgada se comporta de modo homogéneo en
varios sistemas de cromatografía en capa delgada.

404592



Análogamente a los Ejemplos 1 y 2 se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 3.

5 6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-5-dimetil-amino-2,3-dihidro-7-oxo-imidazo/1,2-a7pirimidina.

Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-dimetilamino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 34% de la teoría y un punto de fusión de 215-10 -216°C.

Ejemplo 4.

6-etil-8-(2-cloro-6-metilfenil)-5-morfolino-2,3-dihidro-7-oxo-imidazo/1,2-a7piridimina.

15 Partiendo de 2-(2-cloro-6-metilfenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 42,3% de la teoría y un punto de fusión de 255-256°C.

Ejemplo 5.

20 6-etil-8-(2,6-dietilfenil)-5-morfolino-2,3-dihidro-7-oxo-imidazo/1,2-a7pirimidina.

Partiendo de 2-(2,6-dietilfenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba indicado con un 25 rendimiento de 31,4% de la teoría y un punto de fusión de

404592



136-137°C.

Ejemplo 6.

6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-5-piperidino-2,3-dihidro-7-oxo-
-imidazo/1,2-a7pirimidina.

5 Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazoli
na-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-
-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un ren
dimiento de 69% de la teoría y un punto de fusión de 256-
-258°C.

10 Ejemplo 7.

6-etil-8-(2-trifluorometilfenil)-5-dimetilamino-2,3-dihidro-
-7-oxo-imidazo/1,2-a7pirimidina.

15 Partiendo de 2-(2-trifluorometilfenilamino)-imi-
dazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-dimetil
amino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un
rendimiento de 41% de la teoría y un punto de fusión de
145°C.

Ejemplo 8.

20 6-etil-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-dimetilamino-2,3-dihidro-
-5-oxo-imidazo/1,2-a7pirimidina.

25 4 g (0,019 moles) de 2-(4-cloro-2-metilfenilami-
no)-2-imidazolina son disueltos en una mezcla de 8 ml de
trietilamina y 50 ml de metanol absoluto y se añade a la so
lución gota a gota, en el espacio de 45 minutos, con agita-
ción, a 0°C, una mezcla de 5 g (aproximadamente 130%) de clo



404592

ruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-dimetilamino-acrilolilo y 70 ml de cloroformo anhidro (enfriamiento con hielo). Después de esto la mezcla de reacción es concentrada hasta se quedad por evaporación en vacío y el residuo oleoso es di-
5 suelto en ácido clorhídrico diluido 1 N. Después de extraer varias veces con éter la solución en ácido clorhídrico (los extractos en éter son desechados) se purifica con carbón ac- tivo y después de la correspondiente neutralización con le- ja de sosa diluida se extrae fraccionadamente con éter a diferentes valores de pH.
10

Los extractos en éter que contienen la nueva sus- tancia (comprobación mediante cromatograma en capa delgada) son reunidos, secados sobre Drierite y concentrados hasta se- quedad en vacío. La imidazo/1,2-a/pirimidina oleosa que queda como residuo cristaliza después de algún tiempo.
15

Rendimiento: 1,7 g (correspondientes a 27,8% de la teoría). P. de f: 101-102°C.

En el cromatograma en capa delgada la sustancia se manifiesta como pura.

20 De modo análogo a como se describe en el Ejemplo 8, se sintetizaron las sustancias de los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 9.

25 6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-7-dimetilamino-2,3-dihidro-5-
-oxo-imidazo/1,2-a/piridimina.

404592



Partiendo de cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-dimetilamino-acrililoilo y 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) se obtuvo el anterior compuesto con un rendimiento de 25,5% de la teoría y un punto de fusión de 161-162°C.

5 Ejemplo 10.

6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-7-morfolino-2,3-dihidro-5-oxo-
-imidazo/1,2-a7pirimidina.

10 Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililoilo se obtuvo el compuesto arriba indicado con un rendimiento de 26,3% de la teoría y un punto de fusión de 208-209°C.

Ejemplo 11.

15 6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-7-piperidino-2,3-dihidro-5-
-oxoimidazo/1,2-a7pirimidina.

Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-piperidino-acrililoilo se obtuvo el compuesto arriba indicado con un rendimiento de 55% y un punto de fusión de 198-200°C.

20 Ejemplo 12.

8-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-piperi-
dinoetil)-imidazo/1,2-a7pirimidina.

25 6,9 g (0,03 moles) de 2-(2,6-diclorofenilamino)-2-imidazolina son calentados a 160-170°C durante 4 1/2 horas, con agitación, conjuntamente con 14 g de éster etílico

404592



de ácido alfa-(2-piperidinoetil)-acetoacético. Después del enfriamiento se mezcla con aproximadamente 200 ml de éter y se purifica la solución sobre carbón activo. A partir de la solución en éter, de color pardo claro débil, se separan después de algún tiempo en la nevera cristales ligeramente coloreados de amarillo de la anterior imidazo/1,2-a/pirimidina, que son filtrados con succión y lavados con éter. Después del secado se obtiene un rendimiento de 3,3 g, correspondientes a 27,0% de la teoría.

10 P. de f.: 178-180°C. La sustancia es pura según cromatografía en capa delgada.

Ejemplo 13.

2,3-dihidro-8-(2-metilbencil)-7-metil-5-oxo-6-(2-piperidinoetil)-imidazo/1,2-a/pirimidina.

15 5,7 g (0,03 moles) de 2-(2-metilbencilamino)-2-imidazolina son calentados a reflujo (114-118°C) durante 3 horas en 30 ml de n-butanol conjuntamente con 9,05 g (125%) de éster etílico de ácido alfa-(2-piperidinoetil)-acetoacético. Después de esto se concentra hasta sequedad en vacío y el aceite que queda como residuo es mezclado con 200 ml de éter. Después de purificación sobre carbón activo de la solución en éter se enfría en baño de hielo durante varias horas. Después de terminada la cristalización se filtra con succión, se lava posteriormente con éter y se seca en la estufa de secado en vacío. El rendimiento es

20

25

- 8 MAR 1976

404592

de 5,5 g correspondientes a 50,1% de la teoría. P. de f. 125-127°C.

Ejemplo 14.

5 8-(2,6-diclorobencil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-piperidinoetil)-imidazo[1,2-a]pirimidina.

6,1 g (0,025 moles) de 2-(2,6-diclorobencilamino)-2-imidazolina son calentados a 115°C durante 3 horas en 30 ml de n-butanol con 9,05 g (150%) de éster etílico de ácido alfa-(2-piperidinoetil)-acetoacético. Luego la mezcla de
10 reacción es concentrada hasta sequedad en vacío y el aceite que queda como residuo es disuelto en aproximadamente 500 ml de ácido clorhídrico diluido. Para su purificación, la solución en ácido clorhídrico es extraída varias veces con éter y los extractos en éter son desechados. Después de
15 esto se extrae con éter fraccionadamente con diferentes valores de pH (neutralización con lejía de sosa diluida) y los extractos en éter que contienen la nueva sustancia (comprobación según el cromatograma en capa delgada) son reunidos
20 y secados sobre Drierite. Después de la eliminación del éter en el evaporador rotatorio quedan 2,0 g (correspondientes a 19,0% de la teoría) de la nueva imidazo[1,2-a]pirimidina pura de punto de fusión 168-170°C.

De modo correspondiente a los Ejemplos 12 a 14 se sintetizaron los siguientes compuestos:



404592

Ejemplo 15.

8-(2,6-diclorobencil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-morfolinoetil)-imidazo/1,2-a/pirimidina.

5 Partiendo de 2-(2,6-diclorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-morfolinoetil)-acetocético se preparó el compuesto arriba indicado con un rendimiento de 17% de la teoría y un punto de fusión de 165°C.

Ejemplo 16.

10 8-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-morfolinoetil)-imidazo/1,2-a/pirimidina.

15 Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-morfolinoetil)-acetocético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 12,3% y un punto de fusión de 173-175°C.

Ejemplo 17.

8-(2-clorobencil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-piperidinoetil)-imidazo/1,2-a/piridimina.

20 Partiendo de 2-(2-clorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-piperidinoetil)-acetocético se preparó el compuesto con un rendimiento de 65% y un punto de fusión de 155-157°C.

Ejemplo 18.

25 8-(2-clorobencil)-6-(2-dietilaminoetil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-imidazo/1,2-a/pirimidina.

404592



Partiendo de 2-(2-clorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-dietilaminoetil)-acetocético se preparó el compuesto con un rendimiento de 37,4% de la teoría y un punto de fusión de 112-113°C.

5

Ejemplo 19.

6-(2-dietilaminoetil)-8-(2,6-diclorobencil-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

Partiendo de 2-(2,6-diclorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-dietilaminoetil)-acetocético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 26,2% de la teoría y un punto de fusión de 101-102°C.

10

Ejemplo 20.

6-(2-dietilaminoetil)-8-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

15

Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-dietilaminoetil)-acetocético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 42,5% de la teoría y un punto de fusión de 163,5-165,5°C.

20

Ejemplo 21.

8-(2-clorobencil)-2,3-dihidro-6-(2-dimetilaminoetil)-7-metil-5-oxo-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

25

Partiendo de 2-(2-clorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-dimetilaminoetil)-

404592



-acetoacético se preparó el compuesto con un rendimiento de 41,2% de la teoría y un punto de fusión de 121-122°C.

Ejemplo 22.

5 8-(2-clorobencil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-pirrolidinoetil)-imidazo/1,2-a7pirimidina.

Partiendo de 2-(2-clorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-pirrolidinoetil)-acetoacético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 47% de la teoría y un punto de fusión de 10 125-127°C.

Ejemplo 23.

2,3-dihidro-8-(4-metoxi-bencil)-7-metil-5-oxo-6-(2-pirrolidinoetil)-imidazo/1,2-a7pirimidina.

15 Partiendo de 2-(4-metoxibencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-pirrolidinoetil)-acetoacético se preparó el compuesto con un rendimiento de 45,5% de la teoría y un punto de fusión de 82-84°C.

Ejemplo 24.

20 8-(2,6-dietilfenil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(2-pirrolidinoetil)-imidazo/1,2-a7pirimidina.

Partiendo de 2-(2,6-dietilfenilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(2-pirrolidinoetil)-acetoacético se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 43% en forma de aceite. El picrato funde a 25 189-192°C.

404592



Ejemplo 25.

8-(2-clorobencil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(3-piperidino-n-propil)-imidazo/1,2-a/7pirimidina.

5 Partiendo de 2-(2-clorobencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(3-piperidinopropil)-acetoacético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 34% de la teoría y un punto de fusión de 97-99°C.

Ejemplo 26.

10 8-bencil-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(3-piperidino-n-propil)-imidazo/1,2-a/7pirimidina.

15 Partiendo de 2-(bencilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(3-piperidino-n-propil)-acetoacético se obtuvo el compuesto arriba indicado con un rendimiento de 29% de la teoría, en forma de aceite. El picrato funde con descomposición a 203-206°C.

Ejemplo 27.

8-(2,6-diclorofenil)-2,3-dihidro-7-metil-5-oxo-6-(3-piperidino-n-propil)-imidazo/1,2-a/7pirimidina.

20 Partiendo de 2-(2,6-diclorofenilamino)-imidazolina-(2) y éster etílico de ácido alfa-(3-piperidino-n-propil)-acetoacético se preparó el compuesto arriba citado con un rendimiento de 90% de la teoría y un punto de fusión de 139-140°C.



404592

Ejemplo 28.

6-etil-8-(4-bromo-2,6-diclorofenil)-5-morfolino-2,3-dihidro-7-oxo-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

5 Partiendo de 2-(2,6-dicloro-4-bromo-fenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 39,4% de la teoría y un punto de fusión de 231-233°C.

Ejemplo 29.

10 6-etil-8-(2,5-difluorofenil)-2,3-dihidro-5-morfolino-7-oxo-imidazo/1,2-a/ piridimina.

15 Partiendo de 2-(2,5-difluorofenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 46,0% de la teoría y un punto de fusión de 238-240°C.

Ejemplo 30.

6-etil-8-(4-cianofenil)-2,3-dihidro-5-morfolino-7-oxo-imidazo/1,2-a/ pirimidina.

20 Partiendo de 2-(4-cianofenilamino)-imidazolina-(2) y cloruro de alfa-etil-beta-cloro-beta-morfolino-acrililo se obtuvo el compuesto arriba citado con un rendimiento de 24,7% de la teoría y un punto de fusión de 245-246°C.



404592

Ejemplos de formulación.

Ejemplo A: Tabletas:

	6-etil-8-(2,6-diclorofenil)-5-dimetil-amino-	
	-2,3-dihidro-7-oxo-imidazo[1,2-a]pirimidina	15 mg
5	Lactosa	30 mg
	Fécula de maíz	30 mg
	Acido silícico coloidal	1 mg
	Estearato de magnesio	4 mg
		<hr/>
	En total	80 mg

10

Preparación:

La sustancia activa es mezclada con una parte de las sustancias auxiliares, es amasada a fondo con engrudo de almidón y es granulada con ayuda de un tamiz de manera usual. El granulado es mezclado con el resto de las sustancias auxiliares y es comprimido para formar tabletas cada una de 80 mg de peso.

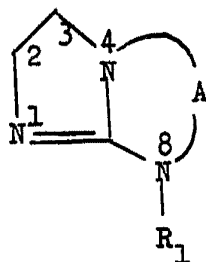
15

Ejemplo B: Grageas.

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

25

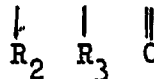
404592



I,

5

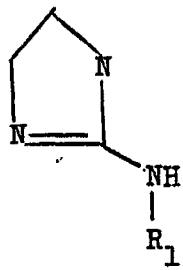
en la que R_1 significa un radical fenilo o bencilo no sustituido o sustituido desde una hasta tres veces por grupos metilo, etilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, ciano o metoxi; y A significa un radical $-C = C - C -$, en don-



de al menos uno de los radicales R_2 o R_3 designa un grupo $-(CH_2)_n-N$, en donde n significa los números enteros 0 a 3, y $-N$ significa un grupo alcoholamino, dialcoholamino, piperidino, piperazino, morfolino o pirrolidino y el otro de los radicales R_2 y R_3 es un grupo metilo o etilo, así como de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque se hace reaccionar una bencil/fenilamino-imidazolina-(2) de la fórmula

23.2.73

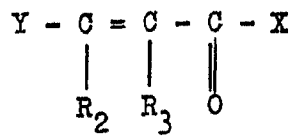
Handwritten signature



II,

5

en la que R₁ es como se ha definido arriba, con un derivado de ácido acrílico de la fórmula



III,

10

en la que R₂ y R₃ poseen los significados arriba citados y X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, significan grupos hidroxilo, alcoxi, alcoholitio, amino, alcoholamino o dialcoholamino con hasta 4 átomos de carbono o cloro, bromo o yodo; y eventualmente se transforman los compuestos en sus sales por adición de ácido.

15

2ª.- Procedimiento para la preparación de 2,3-dihidro-oxo-imidazo[1,2-a]pirimidinas.

20

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

23.2.73

404592



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

Madrid, - 8 MAR. 1973

P.A.

23.2.73
AMC/