

ESPAÑA

20 JUL. 1976

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

RAN 4019/76

ES	11	466590	12	A1
	21			
	22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

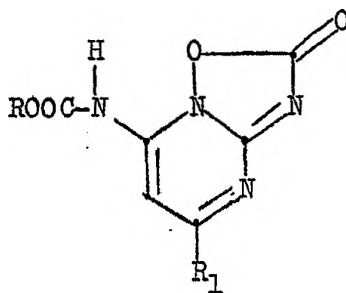
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
A 745/77 78640.	4 Febrero 1977 5 Diciembre 1977	Austria Luxemburgo
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXADIAZOLOPI RIMIDINA"		
71 SOLICITANTE (S)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
BASILEA (Suiza)		
72 INVENTOR (ES)		
Jean-Claude Muller Henri Ramuz		
73 TITULAR (ES)		
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial		

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a derivados de oxadiazolopirimidina. Mas particularmente el invento se refiere a derivados de oxadiazolopirimidina, a un procedimiento para su preparación y a las preparaciones farmacéuticas que los contienen.

Los derivados de oxadiazolopirimidina proporcionados por el presente invento son compuestos de la fórmula general

10



(I)

15

en donde

R Representa un grupo de alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aralquilo o arilo y

20 R₁ representa un grupo de dialquilamino, 4-alquil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, piperidino, azabicyclononilo, azabicyclooctilo, 3-pirrolin-1-ilo, 3-hidroxi-1-piperidinilo o 4-hidroxi-1-piperidinilo o cuando R representa un grupo de haloalquilo, aralquilo o arilo, R₁ puede representar también el gru

25

po de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, y sus sales.

El término "alquilo" utilizado en esta descripción, solo o en combinación, significa grupos hidrocarbónicos saturados de cadena lineal y ramificada conteniendo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario y similares. El término "alcoxilo" significa grupos de éter alquílico en donde la fracción "alquilo" tiene el significado antes indicado. El término "haloalquilo" significa grupos en donde se ha sustituido uno o mas de los átomos de hidrógeno por "halógeno". El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. El término "arilo" significa un grupo aromático mononuclear o dinuclear conteniendo hasta 12 átomos de carbono en donde uno o mas átomos de hidrógeno pueden estar substituidos por alquilo, alcoxilo o halógeno tal como, por ejemplo, fenilo, halofenilo, metoxifenilo, naftilo y similares. El término "aralquilo" significa un grupo arilalquílico tal como bencilo, fenetilo y similares.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en donde R representa un grupo alquílico, especialmente un grupo alquílico conteniendo 1-4 átomos de carbono.

Además se prefieren también los compuestos de la fórmula I en donde R_1 representa un grupo de piperidino o azabicyclononilo, preferentemente 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo. Especialmente se prefieren los compuestos de la fórmula I en donde R_1 repre-

senta el grupo piperidínico.

De cuanto antecede se apreciará que se pre-
fieren, especialmente, los compuestos de la fórmula I en donde
R representa un grupo alquílico conteniendo 1-4 átomos de car-
bóno y R₁ representa el grupo de piperidino o 3-azabicyclo-
[3.2.2]non-3-ilo.

Los compuestos de la fórmula I muy especial-
mente preferidos son:

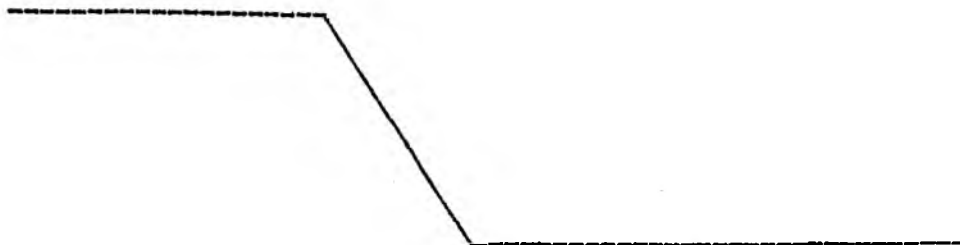
5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-car-
bamato de metilo,

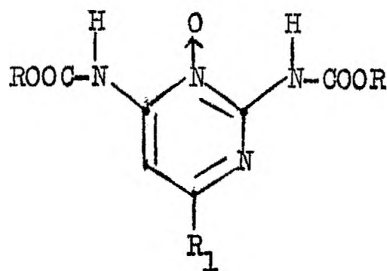
5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-car-
bamato de isobutilo y

5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-car-
bamato de butilo.

De conformidad con el procedimiento propor-
cionado por el presente invento los derivados de oxadiazolo-
pirimidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula
I y sus sales) se preparan

(a) ciclizando un compuesto de la fórmula
general





(II)

5

en donde

R tiene el significado antes indicado,

10

o bien

(b) trans-esterificando un compuesto de la fórmula I con un alcohol de la fórmula general



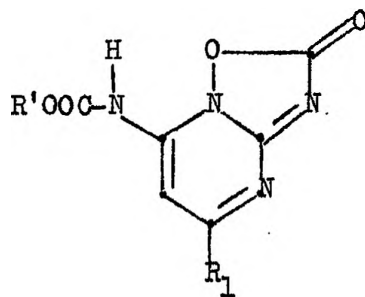
en donde

15

R' representa un grupo alquílico, alcoxiálqulico, haloalquílico, aralquílico o arílico, pero es distinto de R,

para obtener un compuesto de la fórmula general

20



(IA)

25

en donde

R' tiene el significado antes indicado,

y, si se desea;

(c) convirtiendo un compuesto resultante de
5 la fórmula I en una sal o convirtiendo una sal en una sal dis-
tinta.

La ciclización de un compuesto de la fórmula
II se lleva a cabo en forma de por sí conocida mediante calen-
tamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 50°
10 y 200°C, de preferencia entre alrededor de 100°C y 150°C.
La ciclización puede llevarse a cabo en ausencia o presencia
de un disolvente o mezcla de disolventes. Cuando la cicliza-
ción se lleva a cabo en presencia de un disolvente o mezcla
de disolventes puede utilizarse en calidad de disolvente hidro-
15 carburos aromáticos tal como benceno, tolueno o xileno, hidro-
carburos clorados tal como cloroformo, alcoholes tal como bu-
tanol o isobutanol, éteres tal como éter dibutílico, dioxano o
éter dimetílico de dietilenglicol, dimetilformamida, sulfóxido
de dimetilo y similares o sus mezclas. Se apreciará que puede
20 utilizarse un disolvente cuyo punto de ebullición sea superior
a la temperatura de ciclización o un disolvente que hierva en
la gama de temperatura antes citada a su temperatura de refluj-
jo. La ciclización se lleva a cabo, de preferencia, utilizan-
do en calidad de disolvente dimetilformamida o tolueno. El -
25 tiempo de ciclización depende de la temperatura con que se lle-

ve a cabo la ciclización y se encuentra entre alrededor de 1/4 de hora y 18 horas. Cuando la ciclización se lleva a cabo a una temperatura en la gama de temperatura preferida de entre alrededor de 100°C y 150°C, el tiempo de ciclización es

5 tá comprendido entre alrededor de 1/4 de hora y 12 horas, de preferencia 1/4 de hora y 2 horas. Cuando se utiliza un alcohol en calidad de disolvente se apreciará que si debe evitarse una trans-esterificación el alcohol debe corresponder al componente alcohólico presente en el material de partida

10 utilizado. En otra modalidad especialmente preferida la ciclización se lleva a cabo en presencia de una base, en cuyo caso la temperatura puede mantenerse sustancialmente inferior. En esta modalidad, la ciclización se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C

15 y 80°C, convenientemente a la temperatura del ambiente. Las bases apropiadas son bases inorgánicas tal como hidroxidos alcalinos (por ejemplo hidróxido sódico e hidróxido potásico), hidróxidos alcalinotérreos (por ejemplo hidróxido de bario e hidróxido de calcio), carbonatos (por ejemplo carbonato potásico y carbonato sódico) y bicarbonatos (por ejemplo bicarbonato sódico) y bases orgánicas tal como dimetilamina, trietilamina, etildiisopropilamina y similares. Cuando se utiliza

20 una base la ciclización se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado o mezcla de disolventes.

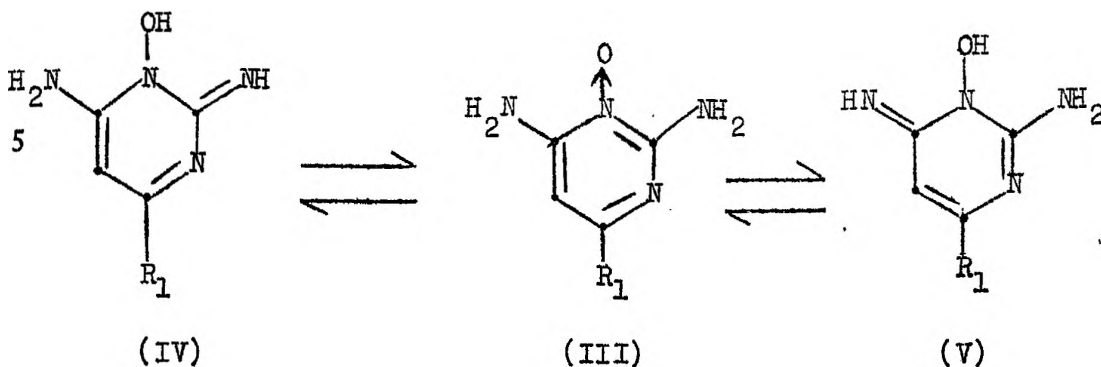
25 En calidad de disolvente pueden utilizarse los disolventes an

teriormente referidos.. Cuando se utiliza una base inorgánica la ciclización se lleva a cabo, convenientemente, en una mezcla de disolventes conteniendo agua o en presencia de agua en un sistema bifásico tal como, por ejemplo, cloruro de metileno/agua. Cuando se desea llevar a cabo una trans-esterificación intencionada, la ciclización se efectúa, preferentemente, en presencia de una base.

La trans-esterificación de un compuesto de la fórmula I se lleva a cabo en forma de por sí conocida haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con un alcohol a una temperatura comprendida entre alrededor de 25°C y 150°C. La trans-esterificación se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de una base. Las bases apropiadas para este fin son alcoholatos alcalinos, hidróxidos alcalinos, carbonatos y similares. Se apreciará que cuando se utiliza un alcoholato éste corresponde al alcohol que se utiliza. La trans-esterificación se lleva a cabo en un disolvente orgánico inerte, tal como un hidrocarburo aromático (por ejemplo benceno o xileno), un éter (por ejemplo dioxano, tetrahidrofurano o éter dimetílico de etilenglicol) dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares. Cuando el alcohol utilizado es líquido a la temperatura de la reacción el alcohol en exceso puede servir también como el medio de reacción.

Los materiales de partida de la fórmula II son nuevos y forman también parte del presente invento. Pueden prepararse, por ejemplo haciendo reaccionar un compues-

to de la fórmula III o un tautómero respectivo de la fórmula IV o V



10 en donde

R_1 tiene el significado antes indicado, con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula general



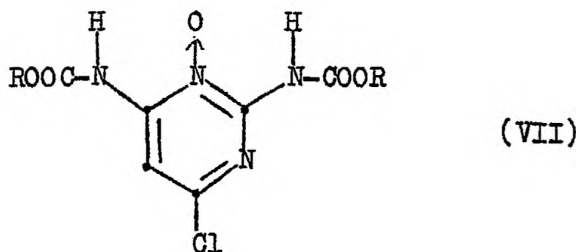
en donde

15 R tiene el significado antes indicado.

La reacción de un compuesto de la fórmula III o de un tautómero respectivo de la fórmula IV o V con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula VI se lleva a cabo en un disolvente inerte o mezcla de disolventes en presencia de un agente aceptor de ácido. Los disolventes apropiados para la presente finalidad son hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno y cloroformo, éteres tal como éter dietílico, tetrahidrofurano y dioxano, dimetilformamida y similares o sus mezclas. La reacción puede llevarse a cabo también en un disolvente conteniendo agua o en presencia de agua

en un sistema bifásico tal como, por ejemplo, cloruro de metileno/agua. Ejemplos de agentes aceptores de ácido son bases tal como trietilamina, etildiisopropilamina, dimetilamina, piridina, hidróxidos alcalinos y similares. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base líquida ésta puede servir también como disolvente. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, a una temperatura comprendida entre alrededor de -10°C y la temperatura del ambiente, de preferencia entre alrededor de 0°C y 10°C .

Alternativamente los materiales de partida de la fórmula II pueden prepararse también haciendo reaccionar un 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato dialquílico de la fórmula general



20

en donde

R tiene el significado antes indicado, con una amina de la fórmula general



25

en donde

R_1 tiene el significado antes indicado.

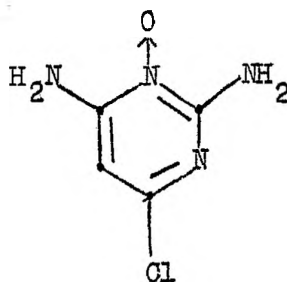
La reacción de un 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dialquilo de la fórmula VII con una amina de la fórmula VIII se lleva a cabo en un disolvente inerte o mezcla de disolventes. Los disolventes apropiados para la presente finalidad son hidrocarburos clorados tal como cloruro de metileno y cloroformo, hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y xileno y similares o sus mezclas. La reacción se lleva a cabo, de preferencia, bajo la atmósfera de un gas inerte, de preferencia argón o nitrógeno, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 50°C, de preferencia a la temperatura del ambiente. En lugar de un disolvente inerte puede utilizarse también un exceso de amina de la fórmula VIII. Los materiales de partida de la fórmula III en donde R_1 representa el grupo de 3-hidroxi-1-piperidinilo o 4-hidroxi-1-piperidinilo se preparan, de preferencia, según este procedimiento alternativo, puesto que, en el caso de procedimientos que parten de compuestos de la fórmula III o sus tautómeros de las fórmulas IV y V, puede también carbamoylarse el grupo hidroxílico, lo que, evidentemente, reducirá el rendimiento del material de partida de la fórmula II deseado.

Los compuestos de la fórmula III y sus tautómeros de las fórmulas IV y V son conocidos o pueden prepararse en analogía a la preparación de compuestos conocidos.

Los compuestos de la fórmula VII son nuevos

y pueden prepararse haciendo reaccionar 3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina de la fórmula

5



(IX)

10 con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula VI anterior.

La reacción de 3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina de la fórmula IX con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula VI se lleva a cabo bajo las condiciones anteriormente descritas para la reacción de un compuesto de la fórmula
15 III o un tautómero respectivo de la fórmula IV o V con un éster de ácido clorofórmico de la fórmula VI.

Los compuestos de la fórmula I pueden ser convertidos en sales; por ejemplo mediante tratamiento con una base inorgánica, como un hidróxido alcalino (por ejemplo, hidróxido
20 sódico o potásico) o un hidróxido alcalinotérreo (por ejemplo, hidróxido cálcico), o con una base orgánica, como una monoalquilamina (por ejemplo, metilamina), una dialquilamina (por ejemplo, dimetilamina), una trialquilamina (por ejemplo, trietilamina), un aminoácido básico (por ejemplo, arginina), piperidina,
25 un azabicyclooctano o -nonano [por ejemplo 3-azabicyclo[3.2.1]

octano o 3-azabicyclo[3.2.2]nonano] y similares. También pueden prepararse sales de los compuestos de la fórmula I por doble descomposición de una sal apropiada. Entre las sales de los compuestos de la fórmula I se prefieren las farmacéuticamente aceptables.

5

Los derivados de oxadiazolopirimidina proporcionadas por el presente invento poseen propiedades valiosas y persistentes de vasodilatación y/o de hipotensión y en consecuencia pueden utilizarse para el tratamiento de hipertensiones de condicionamiento vascular o también como vasodilatadores en los trastornos de la irrigación periférica.

10

La acción hipotensora puede determinarse en ratas vígiles espontáneamente hipertensas por el método siguiente:

15

Antes de la administración de la sustancia de prueba se miden 2 veces la presión sistólica y la frecuencia cardíaca. La administración de la sustancia se realiza mediante sonda esofágica, dos veces al día, por la mañana y por la tarde. Ambos parámetros se miden 1, 3, 6 y 24 horas después de la administración y se calculan las variaciones porcentuales respecto a los valores de control. La presión sistólica de la sangre se mide indirectamente en la arteria de la cola de la rata por el método de Gerold y colaboradores (Helv. Physiol. Acta 24: 58-69, 1966; Arzneimittelforschung 18: 1285-1287, 1968).

20

25

En la tabla que sigue se han compendiado los - resultados obtenidos, ofreciéndose en cada caso las discrepancias porcentuales máximas respecto a los valores de control, así como la duración de la actividad en horas (calculado como el valor medio de 5 experimentos):

5

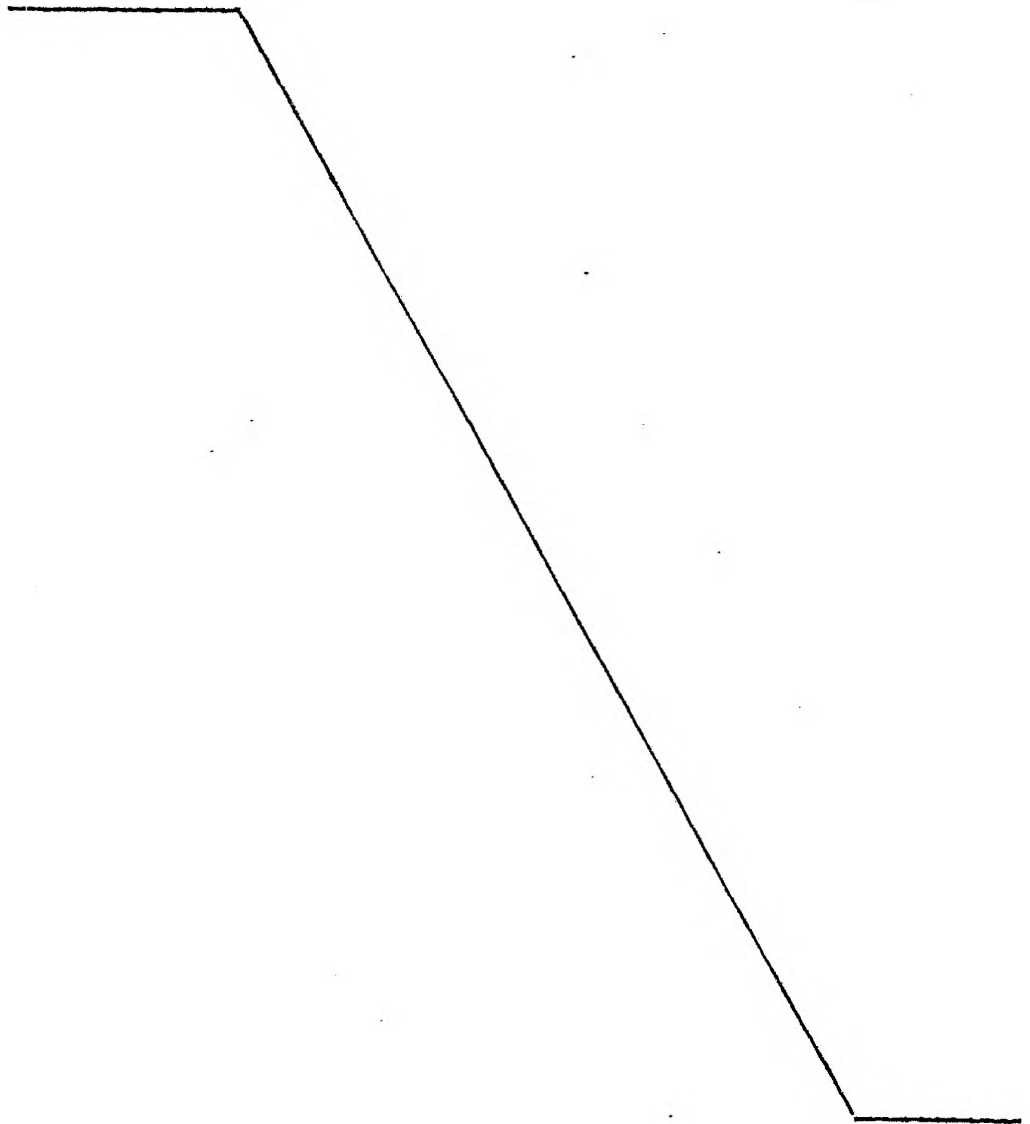


TABLA 1

COMPUESTO	DOSIS EN mg/kg p.o	PRESION SANGUINEA DURACION DE Δ % LA ACTIVIDAD EN HORAS	FRECUENCIA CARDIACA DURACION DE Δ % LA ACTIVIDAD EN HORAS
5	A	3	-26 >24 +15 >24
		10	-35 >24 +20 >24
	B	1	-11 >24 -5 >24
		10	-32 >24 +21 >24
10	C	3	-22 >24 -15 >24
		10	-29 >24 +13 >24
	D	10	-15 >24 +12 6
15	E	10	-8 <24 -6 <24
		30	-18 >24 +10 6

A = 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-7-carbamato de etilo

B = 5-piperidino-2-oxo-2H/[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-7-carbamato de isobutilo

20 C = 5-piperidino-2-oxo-2H/[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-7-carbamato de butilo

D = 5-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo

25 E = 5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de bencilo.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables en farmacia pueden utilizarse como medicamentos; por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con

5. un material de vehículo farmacéutico compatible. Este material de vehículo puede ser un material de vehículo inerte orgánico o inorgánico apto para administración enteral o parenteral, tal como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de
10. magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etc. Los preparados farmacéuticos pueden adoptar forma sólida (por ejemplo de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o forma líquida (por ejemplo de soluciones, suspensiones o emulsiones); Los preparados
15. farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener coadyuvantes tal como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.

Asimismo pueden contener todavía otras

20. sustancias de valor terapéutico.

La dosificación diaria, en el caso de administración oral, oscila entre alrededor de 10 mg y 500 mg y en el caso de administración intravenosa entre alrededor de 1 mg y 50 mg. Sin embargo, se apreciará que estas

25. dosis se ofrecen solo a título de ejemplo y pueden alte-

rarse según la severidad del estado que deba tratarse y según el juicio del facultativo.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por el presente invento. Los puntos

5. de fusión en los ejemplos no están corregidos.

EJEMPLO 1.

Se tratan, bajo atmósfera de argón, 4,5 g (13 mmol) de 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo con 60 cc de tolueno y se calienta la mezcla en reflujo durante 12 horas. Después del enfriamiento de la mezcla se separa por filtración el precipitado y se recristaliza en éter, con lo que se obtiene 5-piperidino-2-oxo-2H- $\left[1,2,4\right]$ oxadiazolo $\left[2,3-a\right]$ pirimidin-7-carbamato de etilo puro de punto de fusión 209^o-210^oC (descomposición).

10.

15.

De modo análogo,

a partir de 4 g (10 mmol) de 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de diisobutilo se obtuvo 5-piperidino-2-oxo-2H- $\left[1,2,4\right]$ oxadiazolo $\left[2,3-a\right]$ pirimidin-7-carbamato de isobutilo de punto de fusión 188^o-190^oC; a partir de 10,6 g (26 mmol) de 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dibutilo se obtuvo 5-piperidino-2-oxo-2H- $\left[1,2,4\right]$ oxadiazolo $\left[2,3-a\right]$ pirimidin-7-carbamato de butilo de punto de fusión 187^o-190^oC; y a partir de 12 g (0,0253 mol) de 3-óxido de 6- $\left[3,6\right]$ -dihidro-

20.

25.

-1(2H)-piridil/7-2,4-pirimidin-dicarbamato de dibencilo se obtuvo 5- $\sqrt{3,6}$ -dihidro-1(2H)-piridil/7-2-oxo-2H- $\sqrt{1,2,4}$ oxadiazolo/2,3-a/pirimidin-7-carbamato de bencilo de punto de fusión 218°C.

5. El 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

- Se enfrian hasta 5°C, con agitación, 8 g de 6-amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-piperidino-1-pirimidina en 100 cc de cloruro de metileno y 20 cc de trietilamina. Se trata la mezcla con 20 cc de éster etílico de ácido clorofórmico. Se agita la mezcla a 5°C durante 30 minutos y luego a la temperatura del ambiente durante 18 horas. Se extrae la mezcla con 100 cc de cloruro de metileno, se lava con 50 cc de agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora bajo presión reducida. La recristalización del residuo en cloruro de metileno/éter dá 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo de punto de fusión 161°C-162°C.

- De modo análogo, utilizando éster butílico de ácido clorofórmico se obtiene 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de punto de fusión 187°C-190°C; y utilizando éster isobutílico de ácido clorofórmico se obtiene

3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de diisobutilo de punto de fusión 138^o-139^oC.

El 3-óxido de 6-[3,6-dihidro-1(2H)piridil]-2,4-pirimidin-dicarbamato de dibencilo utilizado asimismo

5. como material de partida puede prepararse como sigue:

A) Se suspenden 144,5 g (1 mol) de 2,4-diamino-6-cloropirimidina en 2000 cc de etanol. La suspensión,

mientras se agita, se calienta hasta 35^oC (unos 15 minutos), pasando la mayor parte del material a

10. solución. Luego se enfría la mezcla hasta 6^o-8^oC y, a esta temperatura, se instilan, en el curso de 40 minutos,

175 cc (alrededor de 1 mol) de ácido peracético

al 40% en ácido acético glacial. Después de

completada la adición se agita la mezcla a 6^o-8^oC

15. durante otros 30 minutos. Luego se deja calentar

la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se agita

a esta temperatura durante 3 horas. Se adicionan luego

2000 cc de éter de petróleo, se deja en agitación la

mezcla durante 1 hora y luego se deja reposar durante

20. una noche. Se separa por filtración el precipitado

segregado, se vuelve a lavar con 200 cc de éter de

petróleo y se seca bajo presión reducida, obteniéndose

3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina. La recristali-

zación dá producto analíticamente puro de punto de fusión

25. 193^oC.

- B) Se disuelven 75 g (0,52 mol) de 2,4-diamino-6-cloropirimidina en 1500 cc de etanol a 35°C. Se enfría la solución hasta -10°C y se instila lentamente, en el curso de 1 hora, una solución de 100 g (0,57 mol) de ácido 3-cloro-*perbenzoico* en 500 cc de etanol.
5. Se agita subsiguientemente la suspensión a -10°C durante 7 horas y se deja reposar a 5°C durante una noche. Se neutraliza la suspensión con 24 g de hidróxido sódico en 100 cc de agua. Se separa por filtración el material sólido y se recristaliza en etanol, obteniéndose 3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina pura.
- 10.

- Se mezclan 155 g (0,967 mol) de 3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina, bajo atmósfera de argón, con 640 cc de *o*-xileno y 260 cc (2,83 mol) de 1,2,5,6-tetrahidropiridina y se agita la mezcla. Luego se calienta la mezcla hasta reflujo durante 30 minutos, elevándose la temperatura interna de 115° a 123°C. Luego se enfría la mezcla hasta 5°C. se trata con 40 g de hidróxido sódico en 400 cc de agua y se agita a 5°C durante 1 hora. Se separa por filtración el precipitado formado, se lava con 200 cc de agua y se recristaliza en 3000 cc de agua, obteniéndose 3-óxido de 2,4-diamino-6- $\sqrt{3,6}$ -dihidro-1(2H)- $\sqrt{\text{piridil}}/\text{pirimidina}$ pura de punto de fusión 263°-265°C (descomposición).
- 15.
- 20.

25. Se suspenden 20 g (0,0965 mol) de 3-óxido

- de 2,4-diamino-6-[2,3-dihidro-1(2H)-piridil]pirimidina en 250 cc de cloruro de metileno y 50 cc de N-etildiisopropilamina y se enfría la mezcla hasta 5°C. Durante 30 minutos se instilan 50 cc (0,352 mol) de éster bencílico
5. de ácido clorofórmico y luego se vuelve a agitar la mezcla a la temperatura del ambiente durante 15 horas. A continuación se instilan 200 cc de agua, se separan las dos fases y se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno. Se combinan las fases orgánicas, se secan sobre carbonato
10. potásico y se evaporan a 30°C bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en éter/etanol, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2,4-pirimidin-dicarbamato de dibencilo de punto de fusión 172°C.
15. EJEMPLO 2.
- 1 g (32 mmol) de 3-óxido de 6-dimetilamino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo se calienta a 140°C durante 30 minutos en 10 cc de N,N-dimetilformamida bajo atmósfera de argón. Se enfría la solución y se
20. evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recristaliza el residuo cristalino en cloruro de metileno/etanol, con lo que se obtiene 5-dimetilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo puro de punto de fusión 230-240°C.
25. El 3-óxido de 6-dimetilamino-2,4-pirimidin-

-dicarbamato de dietilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

- Se enfria hasta 5°C, mientras se agita,
5. 4 g (23,8 mmol) de 6-amino-1,2-dihidro-1-hidroxi-2-imino-4-dimetilamino-1-pirimidina en 100 cc de cloruro de metileno y 15 cc de trietilamina. Se trata la mezcla con 10 cc de éster etílico de ácido clorofórmico y se agita a la temperatura del ambiente durante 16 horas. A continuación se extrae la mezcla con 100 cc de cloruro de metileno, se lava con 60 cc de agua, se seca sobre carbonato potásico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se recrystaliza en éter, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-dimetilamino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo de punto de fusión 237^o-238^oC.
10. EJEMPLO 3.
15. Se suspenden 4,1 g (10,4 mmol) de 3-óxido de 6-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo en 50 cc de dimetilformamida y se calienta a 140°C durante 30 minutos bajo atmósfera de argón.
20. Después de enfriar la solución se separa la dimetilformamida por destilación, bajo presión reducida, y se filtra el residuo sobre gel de sílice. La elución con cloroformo y etanol da 5-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo de punto de fusión 210^o-215^oC (descomposición).
- 25.

Se obtiene producto analíticamente puro mediante recristalización en cloruro de metileno/éter.

El 3-óxido de 6- $\overline{[3}$ -azabicyclo $\overline{[3.2.2}$ non-3- $\overline{11}$ -2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo utilizado como

5. material de partida puede prepararse como sigue:

4 g de 3'-óxido de 3-(2',4'-diamino-6'-
-pirimidinil)-3-azabicyclo $\overline{[3.2.2}$ nonano se enfrían hasta 5°C mientras se agita en 150 cc de cloruro de metilo y 10 cc de trietilamina. Luego se trata la mezcla
10. con 8 cc de éster etílico de ácido clorofórmico, se agita a 5°C durante 30 minutos y a continuación a la temperatura del ambiente durante una noche. Se lava la solución con 120 cc de agua, se extrae con 200 cc de cloruro de metileno, se seca sobre carbonato potásico y se evapora
15. bajo presión reducida. La recristalización del residuo en cloruro de metilo/éter da 3-óxido de 6- $\overline{[3}$ -azabicyclo $\overline{[3.2.2}$ non-3- $\overline{11}$ -2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo de punto de fusión 158°C.

EJEMPLO 4

20. Se calienta a 120°C, durante 20 minutos y bajo atmósfera de argón, 10 g (0,018 mol) de 3-óxido de 6- $\overline{[3}$,6-dihidro-1(2H)-piridil]-pirimidin-dicarbamato de bis(2-tri-cloroetilo) en 100 cc de dimetilformamida. Luego se evapora
25. la solución bajo presión reducida y se cromatografía el residuo, con lo que se obtiene 5- $\overline{[3}$,6-dihidro-1(2H)-piridil]-

-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de (2-tricloroetilo) de punto de fusión 205^o-207^oC (descomposición).

5. El material de partida puede prepararse como sigue:

Se suspenden 10 g (0,0484 mol) de 3-óxido de 2,4-diamino-6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-pirimidina en 100 cc de cloruro de metileno y 20 cc de etildiisopropilamina. Se enfría la suspensión hasta 0^oC y, mientras se agita, se instilan 20 cc de éster tricloroetílico de ácido clorofórmico. Luego se agita la mezcla a 5^oC durante 3 horas. A continuación se instilan cautamente 100 cc de agua. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio y se separa por 15. destilación el disolvente bajo presión reducida. El residuo se recristaliza en etanol, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2,4-pirimidin-dicarbamato de bis (2-tricloroetilo) de punto de fusión 210^oC (descomposición).

20. EJEMPLO 5.

Se disuelven 5 g (0,015 mol) de 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en 200 cc de cloruro de metileno y se mezcla con 100 cc de agua. Mientras se agita vigorosamente se ajusta la mezcla con 25. hidróxido sódico concentrado a pH 12,5 y se agita a este

pH durante 3 horas. Se separan las dos fases y se ajusta la fase acuosa a pH 4 con ácido clorhídrico concentrado.

Se separa por filtración el precipitado blanco resultante, se lava con agua, se pre-seca ligeramente y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-7-carbamato de metilo puro de punto de fusión 210^o-214^oC (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

Se enfría hasta 0^oC 56 g (0,349 mol) de 3-óxido de 2,4-diamino-6-cloropirimidina en 500 cc de dimetilformamida y 100 cc de trietilamina. Mientras se agita durante una hora se instilan 80 cc (1,015 mol) de éster metílico de ácido clorofórmico. Después de completada la adición se agita la mezcla durante 48 horas. Se separa por filtración el precipitado, se suspende en una mezcla de 2500 cc de cloruro de metileno y 500 cc de metanol y se agita durante 30 minutos. Se separa por filtración el residuo insoluble, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo puro de punto de fusión 204^oC, (descomposición). Se lava la fase orgánica con agua y se concentra, con lo que se obtiene una cantidad adicional de material puro.

Se trata una suspensión de 7,5 g (0,027 mol)

de 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en 35 cc de cloruro de metileno con 14,5 cc (0,146 mol) de piperidina y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. Se separa por filtración el precipitado blanco formado y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo de punto de fusión 202°C (descomposición).

10. EJEMPLO 6.

Se suspenden 4,5 g (0,0145 mol) de 3-óxido de 6-(3-pirrolin-1-il)-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en una mezcla de 200 cc de cloruro de metileno y 200 cc de agua. Se ajusta la suspensión a pH 12,5 con hidróxido sódico concentrado y se agita a este pH durante 3 horas. Se separan luego las dos fases y se ajusta la fase acuosa a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el precipitado blanco segregado, se pre-seca y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 5-(3-pirrolin-1-il)-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de metilo de punto de fusión 230°C-234°C (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

25. Se trata una suspensión de 12,5 g (0,045 mol)

de 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en 100 cc de cloruro de metileno con 15 g (0,217 mol) de 3-pirrolina y se agita la mezcla a la temperatura del ambiente bajo atmósfera de argón durante 26 horas. Se separa por filtración el precipitado blanco formado y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-(3-pirrolin-1-il)-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo de punto de fusión 206°C (descomposición).

10. EJEMPLO 7.

Se suspenden 3,1 g (9 mmol) de 3-óxido de 6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2,4-pirimidin-dicarbamato racémico de dimetilo en 100 cc de cloruro de metileno y 100 cc de agua. Se ajusta la suspensión con hidróxido sódico concentrado a pH 12,6 y se agita a este pH durante 3 horas y media. Luego se separan las dos fases y se ajusta la fase acuosa a pH 3,2 con solución de ácido clorhídrico concentrado. Se separa por filtración el precipitado blanco segregado, se pre-seca y se recristaliza en cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 5-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxo-2H- $\left[1,2,4\right]$ -oxadiazolo $\left[2,3-a\right]$ pirimidin-7-carbamato racémico de metilo puro de punto de fusión 250°C-260°C (descomposición).

El material de partida puede prepararse como sigue:

Se trata una suspensión de 2,5 g (9 mmol) de 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en 100 cc de cloruro de metileno con 10 g (99 mmol) de 4-hidroxi-piperidina y se agita a la temperatura del ambiente bajo atmósfera de argón durante 70 horas. Se separa por filtración el precipitado segregado y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol, con lo que se obtiene 3-óxido de 6-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2,4-pirimidin-dicarbamato racémico de dimetilo de punto de fusión 265^o-266^oC.

EJEMPLO 8

Se suspenden 5,6 g (0,0172 mol) de 3-óxido de 6-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2,4-pirimidin-dicarbamato racémico de dimetilo en 100 cc de cloruro de metileno y 100 cc de agua. Se ajusta la suspensión con hidróxido sódico concentrado a pH 12,7. Se agita la mezcla durante 1 hora, se separan luego las dos fases y se ajusta la fase acuosa a pH 3 con ácido clorhídrico concentrado, segregándose un precipitado blanco. Se separa por filtración este precipitado y se recristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol con lo que se obtiene 5-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato racémico de metilo puro de punto de fusión 244^o-247^oC (descomposición).

El material de partida puede prepararse como

sigue:

- Se trata una suspensión de 5,2 g (0,019 mol) de 3-óxido de 6-cloro-2,4-pirimidin-dicarbamato de dimetilo en 300 cc de cloruro de metileno con 12,4 g (0,12 mol)
5. de 3-hidroxi-piperidina y se agita durante 60 horas bajo atmósfera de argón. Luego se separa por filtración el residuo y se concentra el filtrado, segregándose un precipitado blanco. Este precipitado se separa por filtración y se re-cristaliza en una mezcla de cloruro de metileno y metanol,
 10. con lo que se obtiene 3-óxido de 6-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2,4-pirimidin-dicarbamato racémico de dimetilo puro de punto de fusión 255°C (descomposición).

Los ejemplos que siguen ilustran los preparados farmacéuticos que contienen los derivados de oxadiazolopiridina proporcionados por el presente invento:

EJEMPLO A

Se preparan pastillas que contienen los ingredientes siguientes:

- | | | | | |
|-----|----|---|--|---------|
| 20. | I | { | 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-
pirimidin-7-carbamato de butilo (micro- | |
| | | | nizado) | 20,0 mg |
| | | | Lactosa (en polvo) | 40,0 mg |
| | | | Almidón de maíz (blanco) | 24,9 mg |
| | | | } | |
| | | | Sulfosuccinato sódico de dioctilo | 0,1 mg |
| 25. | II | { | Almidón de maíz (blanco) | 5,0 mg |
| | | | Agua | c.s. |

IV	{	Talco	3,5 mg
		Estearato de magnesio	<u>3,5 mg</u>
			350,0 mg

Se tamizan y mezclan los ingredientes de

5. la fase I. Se humedece la mezcla con la pasta de almidón de maíz, fase II y se amasa. Se granula la masa húmeda, se seca y se convierte en un tamaño granular apropiado. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo. La
10. mezcla lista para prensa de comprime en pastillas con un peso de 350 mg, un diámetro de 11 mm y una ramura para fragmentación.

EJEMPLO C.

Se preparan cápsulas conteniendo los ingre-

15. dientes siguientes:

I	{	5-piperidino-2-oxo-	
		-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-7-	
		-carbamato de butilo (micronizado)	20,0 mg
		Lactosa (en polvo)	48,0 mg
20.	{	Almidón de maíz	5,0 mg
		Agua	c.s.
III	{	Lactosa (cristalina)	50,0 mg
		Almidón de maíz	15,0 mg
IV	{	Talco	10,0 mg
25.		Estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
			150,0 mg

Se tamizan y mezclan los ingredientes de la fase I. Se humedece la mezcla con la pasta de almidón de maíz, fase II y se amasa. Se granula la masa húmeda, se seca y se convierte en un tamaño granular apropiado.

5. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo. La mezcla obtenida se envasa en cápsulas (tamaño 2) conteniendo cada una 150 mg.

EJEMPLO D.

10. Se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

15.	I	{	5-piperidino-2-oxo-	
			-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-	
			-carbamato de butilo (micronizado)	200,0 mg
			Lactosa, (en polvo)	50,0 mg
	II	{	Almidón de maíz	15,0 mg
			Agua	c.s.
	III	{	Lactosa (cristalina)	50,0 mg
			Almidón de maíz	20,0 mg
20.	IV	{	Talco	10,0 mg
			Estearato de magnesio	<u>5,0 mg</u>
				350,0 mg

Se tamizan y mezclan los ingredientes de la fase I. Se humedece la mezcla con la pasta de almidón de maíz, fase II y se amasa. Se granula la masa húmeda,

25.

se seca y se convierte en un tamaño granular apropiado. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo. La mezcla obtenida se envasa en cápsulas (tamaño 1) conteniendo cada una

5 350 mg.

EJEMPLO E.

Se prepara una suspensión acuosa para gotas conteniendo los ingredientes siguientes:

		<u>10 mg por 1 cc</u>
10	5-piperidino-2-oxo-	
	-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-pirimidin-	
	-7-carbamato de butilo (micronizado)	0,1 g.
	Benzoato sódico	0,035 g.
	Sacarina sódica	0,015 g.
15	Polimerizado de ácido acrílico	0,1-1,0 g.
	Sacarosa	3,5 g.
	Acido cítrico	0,025 g.
	Estearato de polioxoetileno	0,002-0,01 g.
	Hidróxido sódico	c.s.
20	Aroma	c.s.
	Colorante para alimentos	c.s.
	Agua desionizada	hasta 10,0 cc

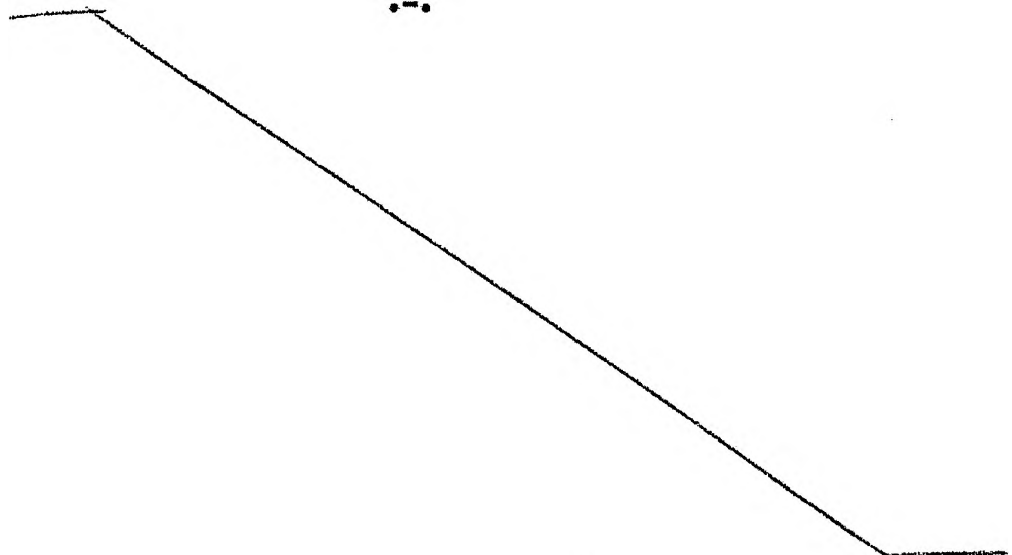
EJEMPLO F.

Se prepara una suspensión acuosa para gotas conteniendo los ingredientes siguientes:

25

100 mg por 1 cc

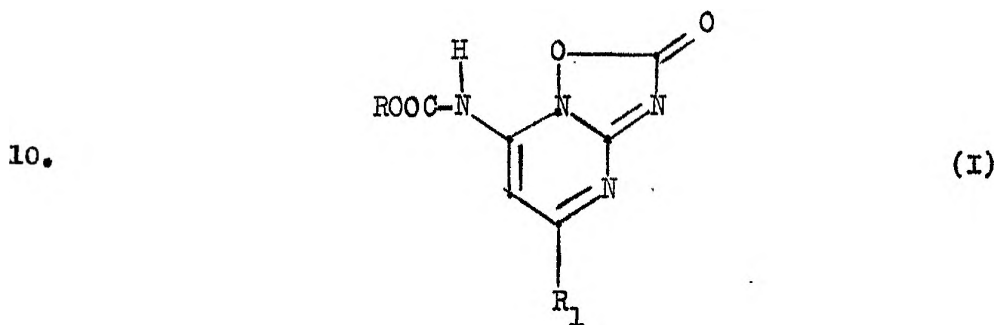
5-piperidino-2-	
-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-	
pirimidin-7-carbamato de butilo (micro-	
nizado)	1,0 g
Benzoato sódico	0,035 g
Sacarina sódica	0,015 g
Polimerizado de ácido acrílico	0,05-0,5 g
Sacarosa	3,5 g
Acido cítrico	0,025 g
Estearato de polioxietileno	0,002-0,01 g
Hidróxido sódico	c.s.
Aroma	c.s.
Colorante para alimentos	c.s.
Agua desionizada	hasta 10,0 cc



REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones:

5. 1.- Un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolopirimidina de la fórmula general

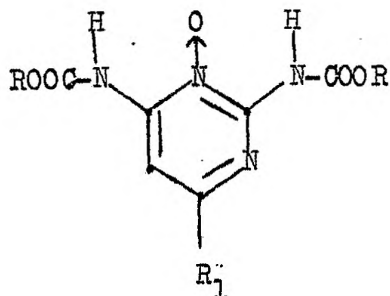


en donde

15. R representa un grupo de alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aralquilo o arilo y
- R₁ representa un grupo de dialquilamino, 4-alquil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, piperidino, azabicyclononilo, azabicyclooctilo, 3-pirrolin-1-ilo, 3-hidroxi-1-piperidinilo o 4-hidroxi-1-piperidinilo o
20. cuando R representa un grupo de haloalquilo, aralquilo o arilo, R₁ puede representar también el grupo de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo,
25. y sus sales, cuyo procedimiento comprende

(a) ciclizar un compuesto de la fórmula general

5.



(II)

en donde

10. R y R_1 tienen el significado antes indicado en esta reivindicación,

o bien

(b) trans-esterificar un compuesto de la fórmula I con un alcohol de la fórmula general

15.



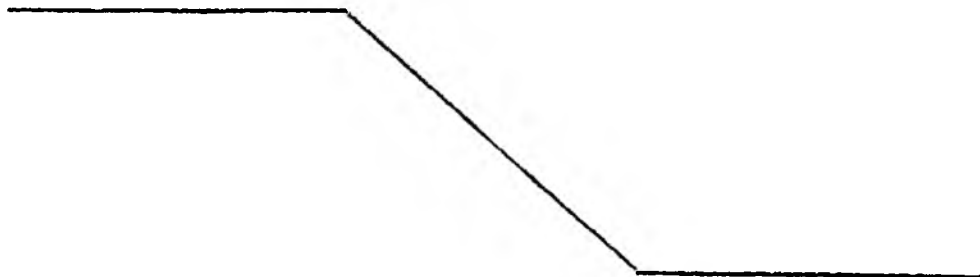
en donde

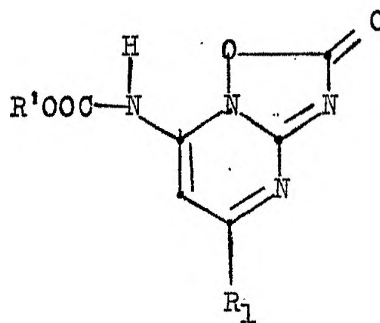
R' representa un grupo de alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aralquilo o arilo pero es distinto de R ,

20.

para obtener un compuesto de la fórmula general

25.





5.

en donde

10. R' tiene el significado antes indicado en esta reivindicación,

y, si se desea,

(c) convertir un compuesto resultante de la fórmula I en una sal o convertir una sal en una sal distinta.

15. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, aralquilo o arilo y R₁ representa un grupo de dialquilamino, 4-alquil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, piperidino, azabicyclononilo o azabicyclooctilo o, cuando R representa un grupo de haloalquilo, aralquilo o arilo, R₁ puede representar también el grupo de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo.

20.

3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque R representa un

25.

grupo de alquilo.

4.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo conteniendo 1-4 átomos de carbono.

5. 5.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R_1 representa un grupo de piperidino o azabicyclononilo.

10. 6.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo conteniendo 1-4 átomos de carbono y R_1 representa el grupo de piperidino o 3-azabicyclo[3.2.2]non-3-ilo.

15. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo.

8.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de isobutilo.

20. 9.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara el 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de butilo.

25. 10.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque se prepara

5-[3-azabicyclo[3.2.2]non-3-il]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo.

11.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de bencilo.

12.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 5-dimetilamino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo.

13.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque se prepara 5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo-[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de (2-tricloroetilo).

14.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de metilo.

15.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 5-(3-pirrolin-1-il)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de metilo.

16.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 5-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-

-7-carbamato racémico de metilo.

17.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara 5-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxo-2H/1,2,4/oxadiazolo-[2,3-a]pirimidin-7-carbamato racémico de metilo.

18.- Procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolopirimidina de la fórmula I tal como se ha definido en la reivindicación 1 de conformidad con lo que se ha descrito particularmente en cuanto antecede, especialmente con referencia a los ejemplos precedentes 1 a 8.

19.- Procedimiento para la preparación de composiciones con propiedades vasodilatadoras y/o hipotensoras, caracterizado porque se mezcla, en calidad de sustancia activa, un derivado de oxadiazolopirimidina de la fórmula I, como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal respectiva aceptable en farmacia, con vehículos sólidos o líquidos atóxicos, inertes y terapéuticamente compatibles, comunmente utilizados en dichas composiciones y/o excipientes.

20. Un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolopirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 40 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 3 de Febrero 1978

P.a.

JAIMESERN

P.P.

Firmado: JOSE F. NIETO