

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
			4.73787		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			29 SET. 1978		

5 MAR. 1979

(RAN 4019/76-001)

PATENTE DE INVENCION

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

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	A 745/77		4 F ebrero de 1977		Austria
	78640		5 Diciembre de 1977		Luxemburgo

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	52	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7D		nº 466.590
					del 3 de Febrero 1978

54	TITULO DE LA INVENCION
	"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE OXADIAZO-LOPIRIMIDINA"

71	SOLICITANTE (ES)
	F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea (Suiza)

72	INVENTOR (ES)
	Jean-Claude MULLER Henri Ramuz

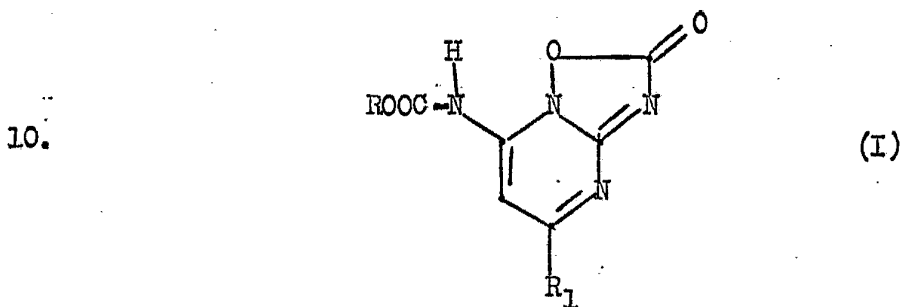
73	TITULAR (ES)
	F. HOFFMANN-LA ROCHE Y CIE. S .A.

74	REPRESENTANTE
	D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Propiedad Industrial

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolopirimidina.

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



en donde

15. R representa un grupo de alquilo, alcoxilalquilo, 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 cuando R representa un grupo de haloalquilo, aralquilo o arilo, R₁ puede representar también el grupo de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, y sus sales.
- 20.
25. 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 substituido 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 más 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 R₁ 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 R₁ representa el grupo piperidínico.

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

Los compuestos de la fórmula I muy especialmente preferidos son:

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

- carbamato de metilo,
5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-
-carbamato de isobutilo y
5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-
5. -carbamato de butilo.

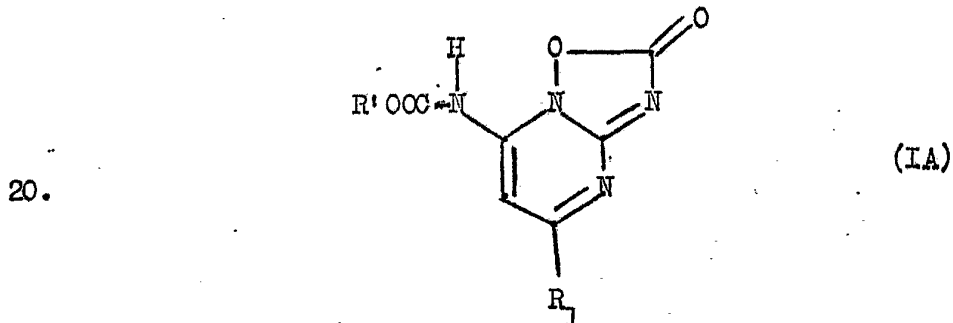
De conformidad con el procedimiento proporcionado por el presente invento los derivados de oxadiazolopirimidina antes citados (o sea los compuestos de la fórmula I y sus sales) se preparan trans-esterificando un compuesto
10. de la fórmula I con un alcohol de la fórmula general



en donde

- R' representa un grupo alquílico, alcoxilalquílico
haloalquílico, aralquílico o arílico, pero es
15. distinto de R,

para obtener un compuesto de la fórmula general



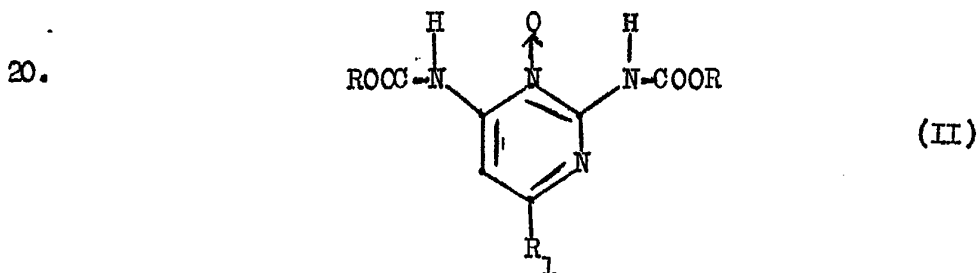
en donde

- R' tiene el significado antes indicado,
25. y, si se desea convirtiendo un compuesto resultante de la fórmula I en una sal o convirtiendo una sal en una sal distinta.

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, tetrahydrofurano o éter dimetilico 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.
- 5.
- 10.
- 15.

Los materiales de partida de la fórmula I son nuevos y pueden prepararse, por ejemplo utilizando un compuesto de la fórmula general



en donde

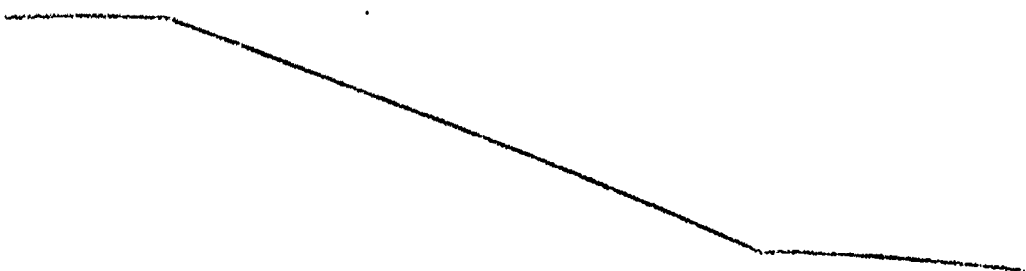
- 25.
- R y R₁ tienen el significado antes indicado.

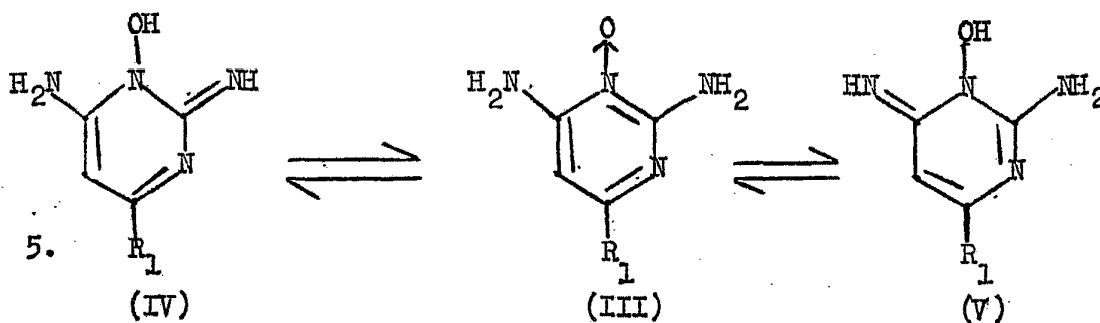
La ciclización de un compuesto de la fórmula II se lleva a cabo en forma de por sí conocida mediante calentamiento a una temperatura comprendida entre alrededor de 50° y 200°C de preferencia entre alrededor de 100°C y

- 150°C. La ciclización puede llevarse a cabo en ausencia o presencia de un disolvente o mezcla de disolventes. Cuando la ciclización se lleva a cabo en presencia de un disolvente o mezcla de disolventes puede utilizarse en calidad de
5. disolvente hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno o xileno, hidrocarburos clorados tal como cloroformo, alcoholes tal como butanolo isobutanol, éteres tal como éter dibutílico, dioxano o éter dimetílico de dietilenglicol, dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y similares o sus
 10. mezclas. Se apreciará que puede 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 reflujo. La ciclización se lleva a cabo, de preferencia, utilizando en calidad de disolvente dimetilformamida o tolueno. El tiempo
 15. de ciclización depende de la temperatura con que se lleve 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
 20. está 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
 25. material de partida 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 cicli-

- zación se lleva a cabo, de preferencia, a una temperatura comprendida entre alrededor de 0°C y 80°C, convenientemente a la temperatura del ambiente. Las bases apropiadas son bases inorgánicas tal como hidroxidos alcalinos (por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico), hidroxidos 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, etildisopropilamina y similares. Cuando se utiliza una base la ciclización se lleva a cabo en un disolvente inerte apropiado o mezcla de disolventes.
- 5.
- 10.

- En calidad de disolvente pueden utilizarse los disolventes anteriormente 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 intencional, la ciclización se efectúa, preferentemente, en presencia de una base.
- 15.
- 20.

- Los compuestos de partida de la fórmula II son nuevos, y pueden prepararse, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula III o un tautómero respectivo de la fórmula IV o V
- 25.
- 



en donde

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



en donde

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 cloroformico 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, otil-diisopropilamina, dimetilamina, piridina, hidróxidos alcalinos y similares. Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de una base líquida ésta puede servir también disolvente. La reacción se lleva a cabo, convenientemen-

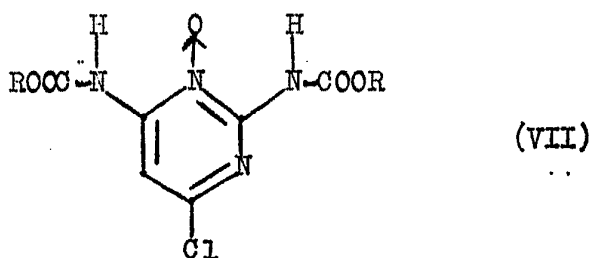
15.

20.

25.

te, a una temperatura comprendida entre alrededor de -10°C y la temperatura del ambiente, de preferencia entre alrededor de 0°C y 10°C .

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



en donde

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



en donde

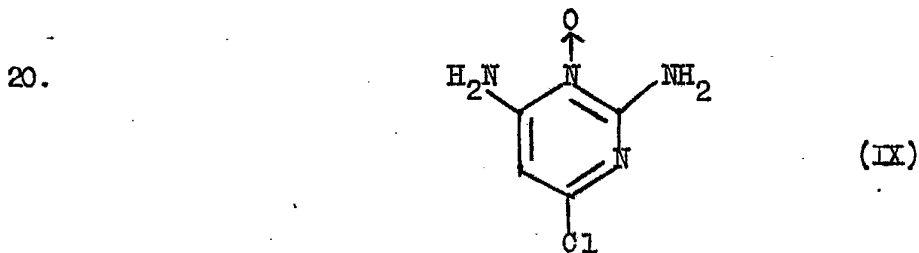
R₁ tiene el significado antes indicado.

20. 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 cloroforno, hidrocarburos aromáticos, tal como tolueno y xileno y similares
25. 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 II en donde R₁ 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



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 com-

puesto de la fórmula III o un tautómero respectivo de la fórmula IV o V con un éster de ácido cloroformico 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 sódico o potásico) o un hidróxido alcalino-térreo (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, 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.

- Los derivados de oxadiazolopirimidina proporcionados 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.

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

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

5. 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).
- 10.

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):

15.

TABLA

COMPUESTO	DOSIS EN mg/kg p.o	PRESION SANGUINEA Δ %	DURACION DE LA ACTIVIDAD EN HORAS	FRECUENCIA CARDIACA %	DURACION DE LA ACTIVIDAD EN HORAS
20. A	3	-26	>24	+15	>24
	10	-35	>24	+20	>24
B	1	-11	>24	-5	>24
	10	-32	>24	+21	>24
25. C	3	-22	>24	-15	>24
	10	-29	>24	+13	>24
D	10	-15	>24	+12	6
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
5. 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
- E = 5-[3,6-dihidro-1(2H)-piridil]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de bencilo.
- 10.

- 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 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 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 farmacéuticos pueden esterilizarse y/o contener
- 15.
- 20.
- 25.
- coadyuvantes tal como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulgentes, sales para variar la presión osmótica o amortiguadores.

Asimismo pueden contener todavía otras 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 dosis

5. se ofrecen solo a título de ejemplo y pueden alterarse según la severidad del estado que deba tratarse y según el juicio del facultativo.

- El ejemplo que sigue ilustra el procedimiento proporcionado por el presente invento. Los puntos de fusión en el ejemplo no están corregidos.
- 10.

EJEMPLO

- 2,0 g (6,9 mmol) de 5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de metilo se calientan en reflujo en 100 cc de n-butanol con 50 mg de sodio bajo atmósfera de argón. Al cabo de 6 horas se acidifica la solución con ácido clorhídrico y se evapora. Después de separación cromatográfica se obtienen 3-óxido de 6-piperidín-2,4-pirimidin-dicarbamato de dibutilo de punto de fusión 187-190°C y 5-piperidín-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo [2,3-a]pirimidin-7-carbamato de butilo de punto de fusión 187-190°C.
- 15.
- 20.

El 5-piperidino-2-oxo-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-dicarbamato de dietilo utilizado como material de partida puede prepararse como sigue:

25. Se enfrían 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

5. 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 da 3-óxido de 6-piperidino-2,4-pirimidin-dicarbamato de dietilo de punto de fusión 161^o-162^oC.

10. 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-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pirimidin-7-carbamato de etilo puro de punto de fusión 209^o-210^oC (descomposición).

15. EJEMPLO A

Se preparan pastillas que contienen los ingredientes siguientes:

20.	{	5-piperidino-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]- pirimidin-7-carbamato de butilo (micro-	
I		nizado)	20,0 mg
		Lactosa (en polvo)	40,0 mg
		Almidón de maíz (blanco)	24,9 mg
25.	{	Sulfosuccinato sódico de dioctilo	0,1 mg
II		Almidón de maíz (blanco)	5,0 mg
		Agua	c. s.
	III	Almidón de maíz (blanco)	6,0 mg
	{	Talco	3,0 mg
		IV	Estearato de magnesio
			<hr style="width: 100%; border: 0.5px solid black;"/> 100,0 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. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve período adicional. La mezcla lista para prensa se comprime en pastillas con un peso de 100 mg, un diámetro de 7 mm y una ranura para fragmentación.

EJEMPLO B

10. Se preparan pastillas 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)	42,9 mg
		{ Almidón de maíz (blanco)	50,0 mg
	II	{ Sulfosuccinato sódico de dioctilo	0,1 mg
		{ Almidón de maíz (blanco)	20,0 mg
		{ Agua	c.s.
20.	III	{ Almidón de maíz (blanco)	30,0 mg
	IV	{ Talco	3,5 mg
		{ Estearato de magnesio	3,5 mg
			<hr/> 350,0 mg

25. 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. Se adiciona la fase III. Se combina la mezcla resultante con la fase IV durante un breve tiempo. La mezcla lista para prensa se com-

primas en pastillas con un peso de 350 mg, un diámetro de 11 mm y una ranura para fragmentación.

EJEMPLO C

Se preparan cápsulas conteniendo los ingredien-

5. tes 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
10.	II	{ 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
15.		Estearato de magnesio	2,0 mg
			<hr/> 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 añade. 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 mezcla obtenida se envasa en cápsulas (tamaño 2) conteniendo cada una 150 mg.

EJEMPLO D

25. Se preparan cápsulas conteniendo los ingredientes siguientes:

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
5.	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, 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 350 mg.

15. EJEMPLO E

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

10 mg por 1 cc

20.	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.
	Polimerizado de ácido acrílico	0,1-1,0 g.
25.	Sacarosa	3,5 g.
	Acido cítrico	0,025 g.
	Estearato de polioxetileno	0,002-0,01 g.
	Hidróxido sódico	c. s.
	Aroma	c. s.

Colorante para alimentos c.s.
Agua desionizada hasta 10,0 cc

EJEMPLO F.

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

100 mg por 1 cc

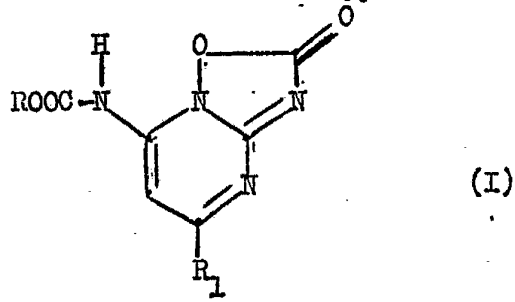
5-piperidino-2-
-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]-
pirimidin-7-carbamato de butilo (micro-
10. nizado) 1,0 g
Benzoato sódico 0,035 g
Sacarina sódica 0,015 g
Polimerizado de ácido acrílico 0,05-0,5 g
Sacarosa 3,5 g
15. Ácido cítrico 0,025 g
Estearato de polioxietileno 0,002-0,01 g
Hidróxido sódico c.s.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

= . =

REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento se de-
claran nuevas y de propia invención las siguientes reivin-
dicaciones.

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



5.

en donde

R representa un grupo de alquilo, alcoxi-alquilo, 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

10.

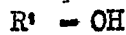
cuando R representa un grupo de haloalquilo, aralquilo o arilo, R₁ puede representar también el

15.

grupo de 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo,

y sus sales, cuyo procedimiento comprende trans-esterificar un compuesto de la fórmula I con un alcohol de la fórmula general

20.

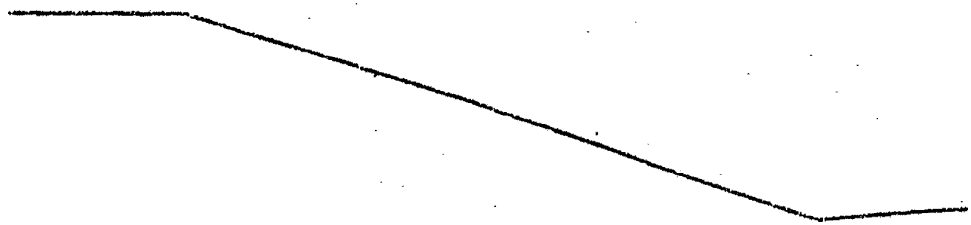


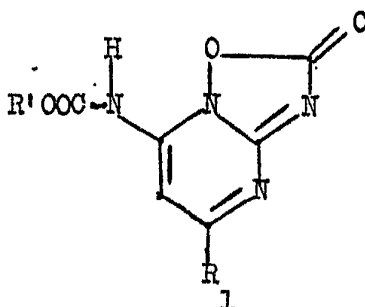
en donde

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

25.

para obtener un compuesto de la fórmula general





(IA)

5.

en donde

R' tiene el significado antes indicado en esta reivindicación,

10. y, si se desea convertir un compuesto resultante de la fórmula I en una sal o convertir una sal en una sal distinta.

2. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo, alcoxilalquilo, 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 grupo de alquilo.

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

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque R₁ representa un grupo de piperidino o azabicyclononilo.

6. Un procedimiento, de conformidad con cual-

quiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque R representa un grupo de alquilo conteniendo 1-4 átomos de carbono y R₁ representa el grupo de piperidino o 3-azabicyclo[3,2,2]non-3-ilo.

5. 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.
10. 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.
15. 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.
20. 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.
25. 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. Un procedimiento para la preparación de derivados de oxadiazolopirimidina.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 24 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 SET. 1978

P.a.

JAYME ISERN

p. p.

~~Firmado: JOSE F. NIETO~~