



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 498/04
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

(11)

638 215

(21) Gesuchsnummer: 227/78

(22) Anmeldungsdatum: 10.01.1978

(30) Priorität(en): 04.02.1977 AT 738/77
05.12.1977 LU 78639

(24) Patent erteilt: 15.09.1983

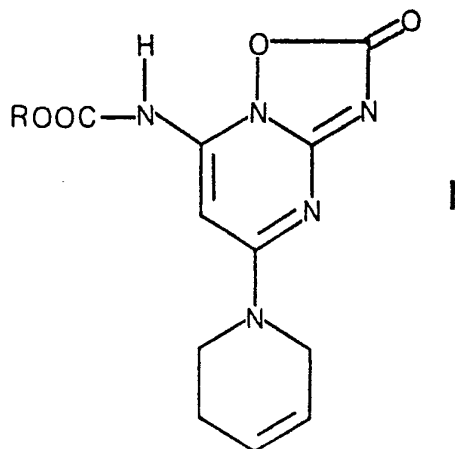
(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.09.1983

(73) Inhaber:
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel

(72) Erfinder:
Dr. Jean-Claude Muller, Rixheim (FR)
Dr. Henri Ramuz, Birsfelden

(54) Oxadiazolopyrimidin-Derivate.

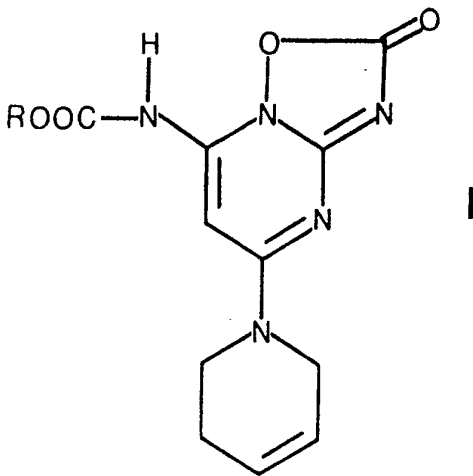
(57) Oxadiazolopyrimidinderivate der Formel



worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet, mit gefässerweiternden und/oder blutdrucksenkenden Eigenschaften, sowie Salze davon und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Oxadiazolopyrimidinderivate der allgemeinen Formel



worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet, sowie Salze davon.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R Alkyl bedeutet.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

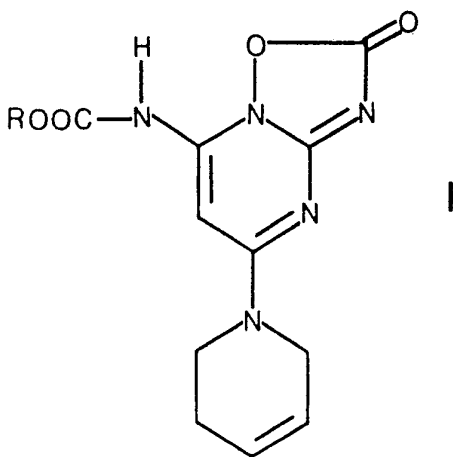
4. Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat als Verbindung nach Anspruch 1.

5. Äthyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat als Verbindung nach Anspruch 1.

6. Isobutyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat als Verbindung nach Anspruch 1.

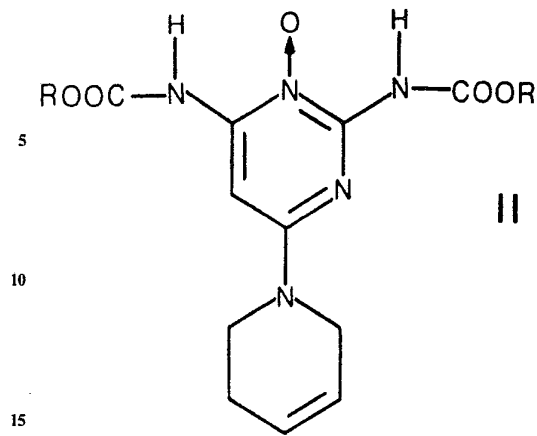
7. Präparate mit gefässerweiternden und/oder blutdrucksenkenden Eigenschaften, enthaltend ein Oxadiazolopyrimidinderivat der Formel I in Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon und einen Trägerstoff.

8. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazolopyrimidinderivaten der allgemeinen Formel



worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet, sowie von Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

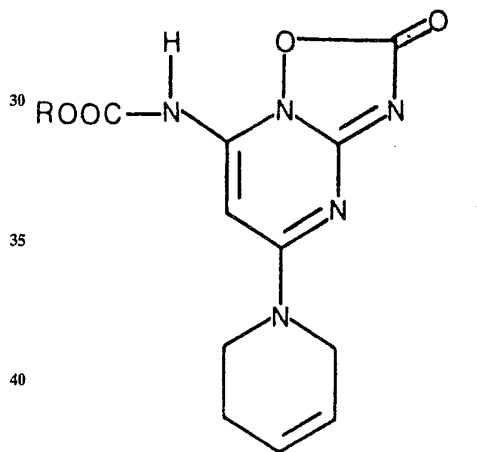
2



worin R die obige Bedeutung besitzt, cyclisiert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein Salz in ein anderes Salz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung von Oxadiazolopyrimidinderivaten der allgemeinen Formel

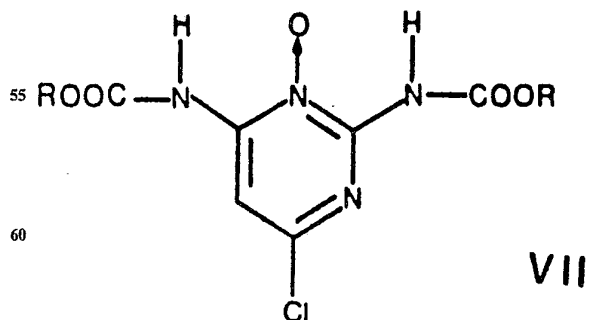
25



45

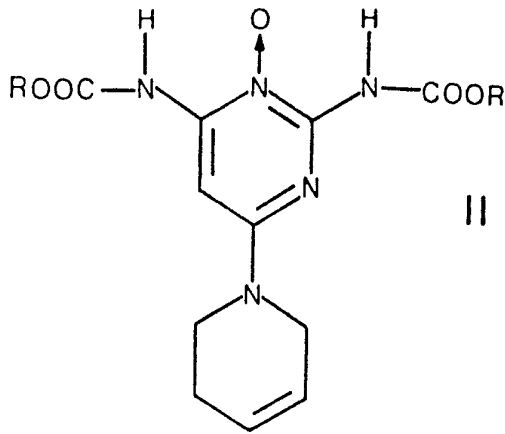
worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet, sowie von Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel

50



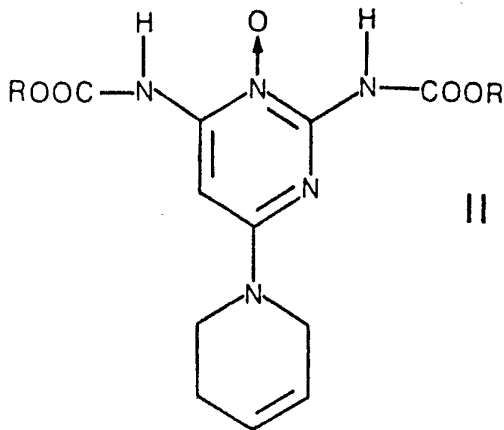
65

worin R die obige Bedeutung besitzt, mit 1,2,5,6-Tetrahydropyridin umgesetzt, eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel



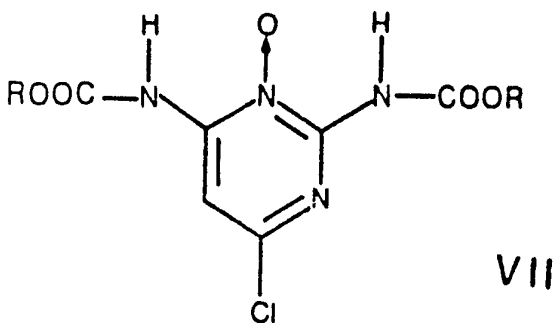
worin R die obige Bedeutung besitzt, cyclisiert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein Salz in ein anderes Salz überführt.

10. Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 8, bestehend aus den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



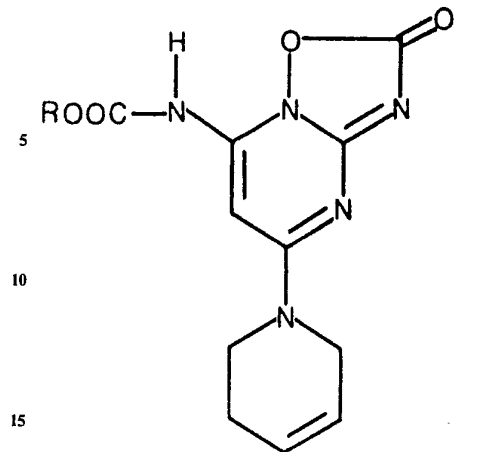
worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet.

11. Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 9, bestehend aus den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxadiazolopyriminderivate der allgemeinen Formel

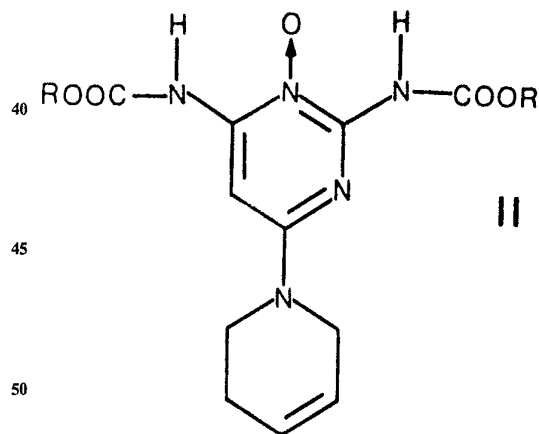


worin R Alkyl oder Alkoxyalkyl bedeutet, sowie Salze davon.

Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck «Alkyl» – allein oder in Kombination – bezieht sich auf geradkettige und verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1–8 Kohlenstoffatomen wie z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert. Butyl und dgl. «Alkoxy» bezieht sich auf Alkyläthergruppen, in denen der Ausdruck

«Alkyl» die obige Bedeutung besitzt. Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevorzugt, in denen R Alkyl bedeutet. Besonders bevorzugt sind diejenigen, in denen R Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet. Ganz besonders bevorzugt ist diejenige Verbindung der Formel I, worin R Methyl bedeutet, d.h. Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]-oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze können erfindungsgemäss so hergestellt werden, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



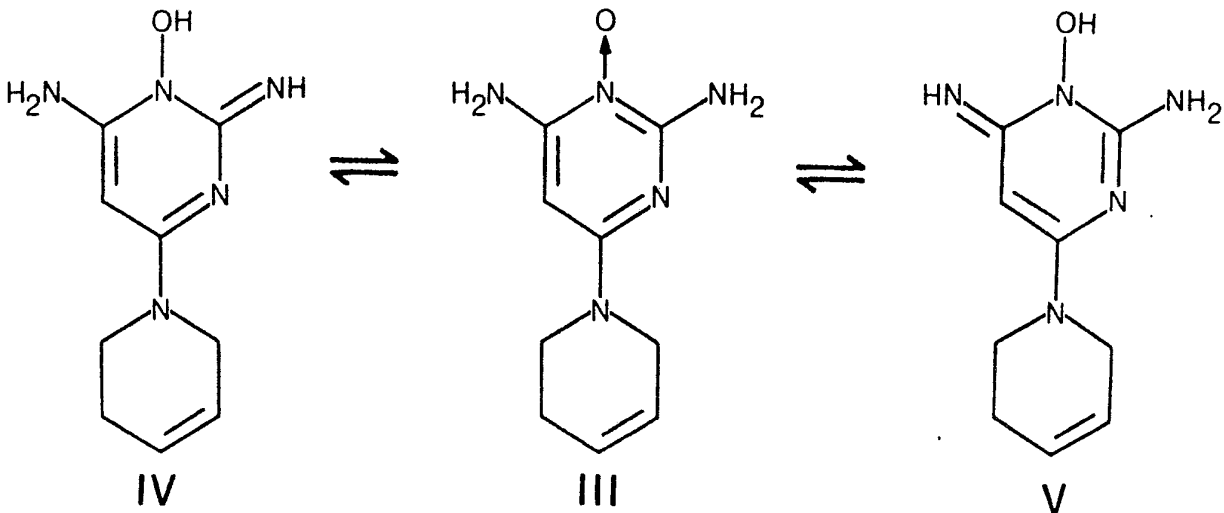
worin R die obige Bedeutung besitzt, cyclisiert und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz oder ein Salz in ein anderes Salz überführt.

Die Cyclisation einer Verbindung der Formel II erfolgt in an sich bekannter Weise durch Erhitzen auf eine Temperatur zwischen etwa 50° und 200°C, vorzugsweise zwischen etwa 100° und 150°C. Die Reaktion kann in Abwesenheit oder Gegenwart eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchgeführt werden. Wird die Reaktion in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch durchgeführt, so kommen als Lösungsmittel aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Alkohole wie Butanol oder Isobutanol, Äther wie Dibutyläther, Dioxan oder Diäthylenglykoldimethyläther, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dgl. oder Gemische davon in Frage. Es ist klar, dass man ent-

weder ein Lösungsmittel verwenden kann, dessen Siedepunkt höher liegt als die Reaktionstemperatur, oder dass man ein im weiter oben angegebenen Temperaturbereich siedendes Lösungsmittel bei dessen Rückflusstemperatur verwenden kann. Vorzugsweise wird die Reaktion unter Verwendung von Dimethylformamid oder Toluol als Lösungsmittel durchgeführt. Die Reaktionszeit hängt von der verwendeten Reaktionstemperatur ab und liegt zwischen etwa ¼ und 18 Stunden. Arbeitet man im bevorzugten Temperaturbereich zwischen etwa 100° und 150°C, so beträgt die Reaktionszeit etwa ¼ bis 12 Stunden, vorzugsweise ¼ bis 2 Stunden. Verwendet man einen Alkohol als Lösungsmittel, so ist es klar, dass man – will man keine Umesterung herbeiführen – den Alkohol verwenden muss, der der Alkohol-Komponente im verwendeten Ausgangsmaterial entspricht. In einer anderen, besonders bevorzugten Ausführungsform wird die Reaktion in Gegenwart einer Base durchgeführt, wodurch die Reaktionstemperatur wesentlich tiefer gehalten werden kann. In diesem Falle arbeitet man bevorzugt bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 80°C, zweckmässig bei der Raumtemperatur. Geeignete Basen sind anorganische Basen wie Alkalihydroxyde, z.B. Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, Erdalkalihydroxyde, z.B. Bariumhydroxyd oder Calciumhydroxyd,

Carboxyde, Carbonate, z.B. Kaliumcarbonat oder Natriumcarbonat, oder Bicarbonate, z.B. Natriumbicarbonat, oder organische Basen wie Dimethylamin, Triäthylamin, Äthyl-diisopropylamin und dgl. Arbeitet man in Gegenwart einer Base, so wird die Reaktion in einem geeigneten inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die weiter oben genannten Lösungsmittel in Frage. Verwendet man eine anorganische Base, so arbeitet man zweckmässig in einem wasserhaltigen Lösungsmittelgemisch bzw. in Gegenwart von Wasser in einem Zweiphasensystem wie z.B. Methylenchlorid/Wasser. Will man die weiter oben erwähnte Umesterung mit Absicht herbeiführen, so arbeitet man vorzugsweise in Gegenwart einer Base.

Die Ausgangsstoffe der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können beispielsweise durch Umsetzen von 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid bzw. der Tautomeren 6-Amino-4-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-imino-pyrimidin und 2-Amino-4-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-1,6-dihydro-1-hydroxy-6-imino-pyrimidin der Formeln

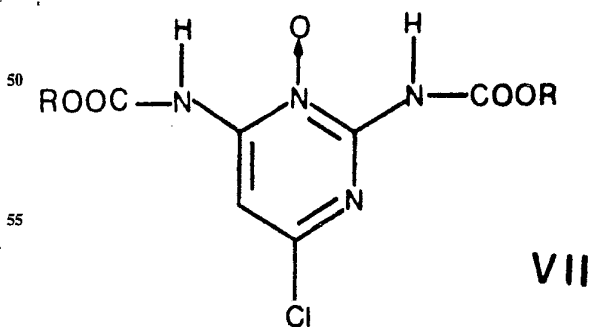


mit einem Chlorameisensäureester der allgemeinen Formel Cl-COOR

6-chlor-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxids der allgemeinen Formel VI

worin R die obige Bedeutung besitzt, hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch in Gegenwart eines säurebindenden Mittels. Für den vorliegenden Zweck geeignete Lösungsmittel sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, Äther wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Dimethylformamid und dgl. oder Gemische davon. Die Umsetzung kann auch in einem wasserhaltigen Lösungsmittel bzw. in Gegenwart von Wasser in einem Zweiphasensystem wie z.B. Methylenchlorid/Wasser durchgeführt werden. Als säurebindende Mittel kommen Basen wie Triäthylamin, Äthyl-diisopropylamin, Dimethylamin, Pyridin, Alkalihydroxyde und dgl. in Frage. Wird die Umsetzung in Gegenwart einer flüssigen Base durchgeführt, so kann diese auch als Lösungsmittel dienen. Die Umsetzung wird zweckmässig bei Temperaturen zwischen etwa -10°C und Raumtemperatur durchgeführt, vorzugsweise zwischen etwa 0° und 10°C.

Gemäss einem Alternativverfahren können die Ausgangsstoffe der Formel II auch durch Umsetzen eines Dialkyl



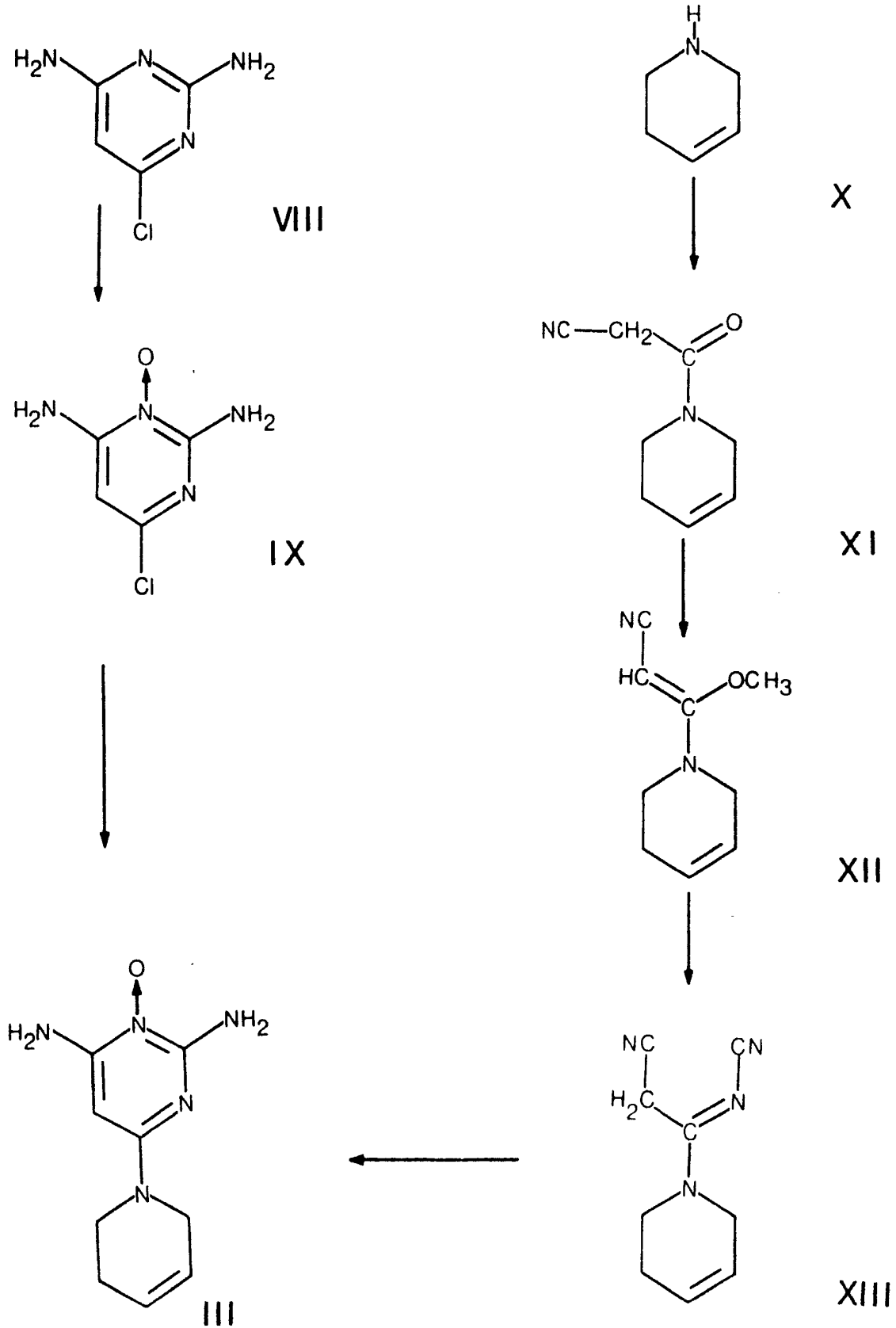
worin R die obige Bedeutung besitzt, mit 1,2,5,6-Tetrahydropyridin hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch. Für den vorliegenden Zweck geeignete Lösungsmittel sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol oder Xylol und dgl. oder Gemische davon. Die Umsetzung wird vorzugsweise in einer Inertgasatmosphäre, bevorzugt unter Argon

oder Stickstoff, bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C durchgeführt, vorzugsweise bei der Raumtemperatur. Man kann anstelle eines inerten Lösungsmittels auch überschüssiges 1,2,5,6-Tetrahydropyridin verwenden.

Die Verbindung der Formel III bzw. deren Tautomere der

Formeln IV und V kann in Analogie zur Herstellung bekannter Verbindungen hergestellt werden. Zwei Herstellungsverfahren sind im nachfolgenden Schema I skizziert. Bezüglich der genauen Reaktionsbedingungen wird auf den s Beispielteil verwiesen.

Schema I



Die Verbindungen der Formel VII sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Sie können durch Umsetzen von 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid der Formel IX mit einem Chlorameisensäureester der obigen Formel VI hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt unter den für die Umsetzung der Verbindung der Formel III bzw. deren Tautomere der Formeln IV und V mit einem Chlorameisensäureester der Formel VI angegebenen Reaktionsbedingungen.

Die Verbindungen der Formel I können in Salze übergeführt werden, beispielsweise durch Behandlung mit einer anorganischen Base, wie einem Alkalihydroxyd, beispielsweise Natriumhydroxyd oder Kaliumhydroxyd, einem Erdalkalihydroxyd, beispielsweise Calciumhydroxyd, oder mit einer organischen Base, wie einem Monoalkylamin, z.B. Methylamin, einem Dialkylamin, z.B. Dimethylamin, einem Trialkylamin, z.B. Triäthylamin, eine basische Aminosäure, z.B. Arginin, Piperidin, einem Azabicyclooctan- oder -nonan, z.B. 3-Azabicyclo[3.2.1]octan oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan und dgl. Salze der Verbindungen der Formel I können auch durch Umsalzen eines geeigneten Salzes hergestellt werden. Von den Salzen der Verbindungen der Formel I sind die pharmazeutisch verwendbaren bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren Salze besitzen langanhaltende wertvolle gefässerweiternde und/oder blutdrucksenkende Eigenschaften und können somit zur Behandlung gefässbedingter Hypertonien oder auch als Vasodilatoren bei peripheren Durchblutungsstörungen Anwendung finden.

Die blutdrucksenkende Wirkung kann nach folgender Methode an wachen, spontan hypertonen Ratten bestimmt werden:

Der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz werden vor Substanzgabe zweimal gemessen. Die Substanzgabe erfolgt mittels Schlundsonde zweimal täglich, morgens und nachmittags. Beide Parameter werden 1, 3, 6 und 24 Stunden nach der Applikation gemessen und die prozentualen Veränderungen zu den Kontrollwerten berechnet.

Der systolische Blutdruck wird indirekt an der Schwanzarterie der Ratte nach der Methode von Gerold et al. gemessen (Helv. Physiol. Acta 24: 58-69, 1966; Arzneimittelforschung 18: 1285-1287, 1968).

Die gefässerweiternde Wirkung kann nach folgender Methode an wachen, chronisch implantierten Hunden bestimmt werden:

Weibliche Schäferbastardhunde von ca. 25 kg Körpergewicht werden unter sterilen Kautelen mit einer elektromagnetischen Flowprobe und einem Gefäßkonstriktor um die abdominale Aorta implantiert. Der Nullfluss wird durch Abklemmen des Gefäßes mittels des Occluders bestimmt. Die Herzfrequenz, vom pulsartigen Flow getriggert, und der Aortenflow werden kontinuierlich während der ersten drei Stunden nach Substanzgabe und nach 6, 24, 48 und 72 Stunden aufgezeichnet, wobei der Hund jeweils zur Messung ruhig, aber nicht sediert in einer Versuchsboxe liegt. Die Substanzen werden, in Gelatinekapseln gefüllt, oral verabreicht.

In den nachfolgenden beiden Tabellen sind die erhaltenen Resultate zusammengestellt, wobei jeweils die maximalen prozentualen Abweichungen von den Kontrollwerten sowie die Wirkungsdauer in Stunden, welche als Mittelwerte aus 5 (Ratte) bzw. 3 (Hund) Versuchen berechnet wurden, angegeben sind.

Tabelle I

Verbindung	Dosis mg/kg p.o.	Δ %	Blutdruck Wirkungsdauer in Stunden	Δ %	Herzfrequenz Wirkungsdauer in Stunden
5 A	1	-10	24	-11	>24
	3	-24	>24	+9	>6
	10	-25	>24	+22	>24
	30	-43	>24	+22	>24
10 B	1	-5	>6	-16	>24
	3	-27	>24	+16	>24
	10	-31	>24	+16	>24
	30	-43	>24	+23	>24
15 C	3	+9	>24	-5	>24
	10	-20	>24	+12	>24
	30	-19	>24	-7	>3
	100	-29	>24	+16	>24

Tabelle II

Verbindung	Dosis mg/kg p.o.	Δ %	AABF Wirkungsdauer in Stunden	Δ %	Herzfrequenz Wirkungsdauer in Stunden
25 A	0,3	+51	48	+16	48
	1	+80	72	+21	<48
	3	+206	>72	+47	>72
30 B	1	+29	48	+33	>48
	3	+140	>72	+76	>72
	10	+140	≥72	+60	>72
35 C	1	+21	>24	+3	6
	3	+51	>24	+8	24
	10	+88	>24	+19	>24
	30	+111	>48	+29	>72

- 45 A = Äthyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat
 B = Isobutyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat
 C = Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat

Die Verfahrensprodukte und deren pharmazeutisch verwendbare Salze können als Heilmittel z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen inerten Trägermaterial, wie z.B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline usw. enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Die tägliche Dosis bei oraler Verabreichung liegt zwischen etwa 10 und 500 mg; bei i.v.-Verabreichung zwischen etwa 1 und 50 mg. Die angegebenen Dosierungen sind jedoch nur

als Beispiele zu verstehen und können je nach der Schwere des zu behandelnden Falles und nach Ermessen des behandelnden Arztes abgeändert werden.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Alle Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben. Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

Beispiel 1

50 g (0,171 Mol) Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid werden unter Argon-Atmosphäre in 300 ml Dimethylformamid unter Rühren während 30 Minuten auf 140° erhitzt. Das Dimethylformamid wird unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Man erhält Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 213–215° (Zers.).

Das als Ausgangsmaterial verwendete Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid kann wie folgt hergestellt werden:

A) 144,5 g (1 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin werden in 2000 ml Äthanol suspendiert. Unter Rühren wird die Suspension auf 35° erwärmt (ca. 15 Minuten), wobei der grösste Teil des Stoffes in Lösung geht. Dieses Gemisch wird dann auf 6–8° abgekühlt, und bei dieser Temperatur werden innerhalb von 40 Minuten 175 ml (ca. 1 Mol) 40% Peressigsäure in Eisessig zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung noch 30 Minuten bei 6–8° gerührt. Danach lässt man das Gemisch auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt während 3 Stunden bei dieser Temperatur. Darauf gibt man 2000 ml Petroläther hinzu, lässt 1 Stunde weiterrühren und lässt das Gemisch über Nacht stehen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, mit 200 ml Petroläther nachgewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet, wobei man 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid erhält. Umkristallisation liefert analysenreines Produkt vom Schmelzpunkt 193°.

Das 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid kann auch folgendermassen hergestellt werden:

75 g (0,52 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin werden bei 35° in 150 ml Äthanol gelöst. Diese Lösung wird auf –10° abgekühlt und eine Lösung von 100 g (0,57 Mol) 3-Chlorperbenzoesäure in 500 ml Äthanol innerhalb von 1 Stunde langsam zugetropft. Man rührt die Suspension anschliessend während 7 Stunden bei –10° und lässt sie über Nacht bei 5° stehen. Die Suspension wird mit 24 g Natriumhydroxyd in 100 ml Wasser neutralisiert. Das feste Material wird abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert, wobei man reines 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid erhält.

155 g (0,967 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid werden unter Argon-Atmosphäre mit 640 ml o-Xylol und 260 ml (2,83 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin vermischt und gerührt. Diese Mischung wird dann 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt, wobei die Innentemperatur von 115° auf 123° steigt. Die Mischung wird dann auf 5° abgekühlt und mit 40 g Natriumhydroxyd in 400 ml Wasser versetzt und 1 Stunde bei 5° gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit 200 ml Wasser gewaschen und aus 3000 ml Wasser umkristallisiert, wobei man reines 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid vom Schmelzpunkt 263–265° (Zers.) erhält.

45 g (0,218 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden in 600 ml Methylenchlorid mit 90 ml Triäthylamin vermischt und auf 5° abgekühlt. Unter Rühren werden 90 ml (1,14 Mol) Chlorameisensäuremethylester zugetropft. Die Mischung wird 30 Minuten bei 5° und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird sie mit 100 ml Methanol versetzt und anschliessend mit

400 ml Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methanol liefert Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid, Smp. 202–203°. Diese Verbindung kann auch wie folgt hergestellt werden:

20 g (0,0965 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden in 100 ml Methylenchlorid und 200 ml Wasser suspendiert und gerührt. Unter Kühlung werden gleichzeitig 25 ml (0,317 Mol) Chlorameisensäuremethylester in 50 ml Methylenchlorid und 30 ml 28%ige Natronlauge zugetropft, so dass der pH-Wert zwischen 7,5 und 8,5 gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension noch 1 Stunde gerührt, und der gebildete Niederschlag anschliessend abfiltriert. Das Filtrat wird mit Methylenchlorid gewaschen und danach mit dem Niederschlag vereinigt. Das ganze wird aus Methylenchlorid/Methanol umkristallisiert, wobei man Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid erhält, Smp. 202–206° (Zers.).

B) 56 g (0,349 Mol) 2,4-Diamino-6-chlorpyrimidin-3-oxid in 500 ml Dimethylformamid und 100 ml Triäthylamin werden auf 0° abgekühlt. Unter Rühren tropft man danach innerhalb einer Stunde 80 ml (1,015 Mol) Chlorameisensäuremethylester zu. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch während 48 Stunden gerührt. Danach wird der Niederschlag abfiltriert und in einem Gemisch von 2500 ml Methylenchlorid und 500 ml Methanol aufgeschlämmt und während 80 Minuten gerührt. Der unlösliche Rückstand wird abfiltriert und getrocknet, wobei man reines Dimethyl 6-chlor-2,4-pyrimidindicarbamat-3-oxid, Smp. 204° (Zers.), erhält.

Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingengt, wobei weiteres reines Material gewonnen wird.

Eine Suspension von 10 g (0,036 Mol) Dimethyl 6-chlor-2,4-pyrimidindicarbonat-3-oxid in 40 ml Methylenchlorid wird mit 20 ml (0,22 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin versetzt und unter Argon-Atmosphäre während 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus einem Gemisch von Methylenchlorid und Methanol umkristallisiert, wobei man reines Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid erhält, Smp. 203°.

Beispiel 2

83 g (1 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin werden unter Argon mit 113 g (1 Mol) Cyanessigester vermischt und auf 110° erhitzt, wobei das gebildete Äthanol laufend abdestilliert wird. Nach 18 Stunden wird die Mischung unter vermindertem Druck destilliert, wobei man N-(2'-cyanoacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin vom Schmelzpunkt 58–59° erhält.

Eine Lösung von 25 g (0,167 Mol) N-(2'-cyanoacetyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin und 32,2 g (0,218 Mol) Trimethyloxoniumtetrafluorborat in 230 ml trockenem Methylenchlorid wird 20 Stunden unter Argon-Atmosphäre gerührt. Danach wird sie auf eine kalte Lösung von 31,8 g Kaliumcarbonat in 34,5 ml Wasser gegossen und 30 Minuten bei 0° gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit einer Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird unter Argon-Atmosphäre in 150 ml Äthanol gelöst. Die Lösung wird danach mit 6 g Cyanamid versetzt, über Nacht gerührt und anschliessend mit 5 g Hydroxylaminhydrochlorid und 15 g Kaliumcarbonat versetzt. Die Mischung wird 35 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die ausgefallenen Salze werden abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, und der Rückstand aus Wasser kristallisiert, wobei man 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid vom Schmelzpunkt 262–266° (Zers.) erhält.

Beispiel 3

In analoger Weise wie in Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

A) Aus 25 g (0,071 Mol) Diäthyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid das Äthyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 205° (Zers.).

B) Aus 40,7 g (0,1 Mol) Diisobutyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid das Isobutyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 201–203° (Zers.).

C) Aus 3,1 g (7,61 mMol) Dibutyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid das Butyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 188–189° (Zers.).

D) Aus 8 g (0,0154 Mol) Dioctyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid das Octyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 170° (Zers.).

E) Aus 10 g (0,0243 Mol) Bis-(2-methoxyäthyl) 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid das (2-Methoxyäthyl) 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat, Smp. 194–196° (Zers.).

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Dicarbamate können wie folgt hergestellt werden:

A) 30 g (0,145 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid in 400 ml Methylenchlorid werden mit 65 ml Äthyl-diisopropylamin vermischt und auf 5° abgekühlt. Die Mischung wird danach unter Rühren mit 70 ml (0,735 Mol) Chlorameisensäureäthylester versetzt und 30 Minuten bei 5° und anschliessend 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Methylenchlorid extrahiert, mit 200 ml Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Umkristallisation aus Äthanol liefert Diäthyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid vom Schmelzpunkt 154–155°.

B) 20,7 g (0,1 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden mit 250 ml Methylenchlorid und 35 ml Triäthylamin vermischt und auf 5° abgekühlt. Unter Rühren werden 40 ml (0,308 Mol) Chlorameisensäureisobutylester zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird 15 Minuten bei 5° und anschliessend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird dann mit 200 ml Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird eingedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Man erhält Diisobutyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid, Smp. 137–139° (Zers.).

C) 20 g (0,0965 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden mit 250 ml Methylenchlorid und 35 ml Triäthylamin vermischt, gerührt und auf 5° abgekühlt. Diese Mischung wird mit 45 ml (0,345 Mol) Chlorameisensäurebutylester versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das erhaltene Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen, mit Methylenchlorid extrahiert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei man Dibutyl 6-[3,6-

dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid vom Schmelzpunkt 131–132° erhält.

D) 10 g (0,0484 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden in 150 ml Methylenchlorid und 20 ml Triäthylamin suspendiert. Die Suspension wird auf 5° abgekühlt, und unter Rühren werden 28 g (0,145 Mol) Chlorameisensäureoctylester zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird während 30 Minuten weiter gekühlt und danach 10 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Methylenchlorid/Äthanol umkristallisiert, wobei man 15 Dioctyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid vom Schmelzpunkt 64° erhält.

E) 10 g (0,0484 Mol) 2,4-Diamino-6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden in 150 ml Methylenchlorid 20 und 30 ml Triäthylamin bei 5° gerührt und mit 20 ml (0,173 Mol) Chlorameisensäure-2-methoxyäthylester versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Wasser gewaschen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden unter 25 vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand aus Diäthyläther umkristallisiert, wobei man Bis-(2-methoxyäthyl) 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2,4-pyrimidin-dicarbamat-3-oxid vom Schmelzpunkt 126–128° erhält.

30

Beispiel 4

32,3 g (0,1 Mol) Dimethyl 6-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]pyrimidin-3-oxid werden in einem Gemisch von Methylenchlorid und 3%iger Natronlauge während 3 35 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase sauer gestellt, wobei man Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat vom Schmelzpunkt 210–212° erhält.

40

Beispiel 5

2 g (6,9 mMol) Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat 45 werden in Acetonitril aufgeschlämmt und mit 1,6 g 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan in 20 ml Acetonitril versetzt. Es entsteht zunächst eine klare Lösung, wobei jedoch sehr rasch das entsprechende 3-Azabicyclo[3.2.2]nonansalz ausfällt, dessen Struktur durch Röntgenstrukturanalyse bestätigt wurde. 50 Durch Umkristallisation erhält man das reine Salz vom Schmelzpunkt 164–168°.

Beispiel 6

3 g (10,5 mMol) Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat 55 werden in 2N Natronlauge gelöst und stehen gelassen. Beim Abkühlen fällt das entsprechende Natriumsalz aus, das aus Acetonitril und Wasser umkristallisiert wird und welches sich ab 145° zu zersetzen beginnt.

Beispiel A

Herstellung von Tabletten folgender Zusammensetzung:

I	{	Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-	
		2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-	
		7-carbamat mikronisiert	20,0 mg
		Milchzucker pulv.	40,0 mg
		Maisstärke weiss	24,9 mg

II	{ Diocetylatriumsulfosuccinat Maisstärke weiss Wasser	0,1 mg	gemischt. Diese Mischung wird noch während kurzer Zeit mit Phase IV gemischt. Die Kapselmischung wird zu je 150 mg in Kapseln Grösse 2 gefüllt.
		5,0 mg	
		q.s.	
III	Maisstärke weiss	6,0 mg	
IV	{ Talk Magnesiumstearat	3,0 mg	
		1,0 mg	
		<u>100,0 mg</u>	

Die Stoffe der Phase I werden gesiebt und gemischt. Diese Mischung wird mit dem Maisstärkekleister II befeuchtet und geknetet. Die feuchte Masse wird granuliert, getrocknet und auf eine geeignete Korngrösse zugerüstet. Phase III wird beigemischt. Diese Mischung wird noch während kurzer Zeit mit Phase IV gemischt.

Die pressfertige Mischung wird zu Tabletten à 100 mg von 7 mm Durchmesser mit Bruchrille verpresst.

Beispiel B

Herstellung von Tabletten folgender Zusammensetzung:

I	{ Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat mikronisiert Milchzucker pulv. Maisstärke weiss	200,0 mg
		42,9 mg
		50,0 mg
II	{ Diocetylatriumsulfosuccinat Maisstärke weiss Wasser	0,1 mg
		20,0 mg
		q.s.
III	Maisstärke weiss	30,0 mg
IV	{ Talk Magnesiumstearat	3,5 mg
		<u>350,0 mg</u>

Die Stoffe der Phase I werden gesiebt und gemischt. Diese Mischung wird mit dem Maisstärkekleister II befeuchtet und geknetet. Die feuchte Masse wird granuliert, getrocknet und auf eine geeignete Korngrösse zugerüstet. Phase III wird beigemischt. Diese Mischung wird noch während kurzer Zeit mit Phase IV gemischt.

Die pressfertige Mischung wird zu Tabletten à 350 mg von 11 mm Durchmesser mit Bruchrille verpresst.

Beispiel C

Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung:

I	{ Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat mikronisiert Milchzucker pulv.	20,0 mg
		48,0 mg
II	{ Maisstärke Wasser	5,0 mg
		q.s.
III	{ Milchzucker krist. Maisstärke	50,0 mg
		15,0 mg
IV	{ Talk Magnesiumstearat	10,0 mg
		<u>150,0 mg</u>

Die Stoffe der Phase I werden gesiebt und gemischt. Diese Mischung wird mit dem Maisstärkekleister II befeuchtet und geknetet. Die feuchte Masse wird granuliert, getrocknet und auf eine geeignete Korngrösse zugerüstet. Phase III wird bei-

Beispiel D

Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung:

I	{ Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat mikronisiert Milchzucker pulv.	200,0 mg
		50,0 mg
II	{ Maisstärke Wasser	15,0 mg
		q.s.
III	{ Milchzucker krist. Maisstärke	50,0 mg
		20,0 mg
IV	{ Talk Magnesiumstearat	10,0 mg
		<u>350,0 mg</u>

Die Stoffe der Phase I werden gesiebt und gemischt. Diese Mischung wird mit dem Maisstärkekleister II befeuchtet und geknetet. Die feuchte Masse wird granuliert, getrocknet und auf eine geeignete Korngrösse zugerüstet. Phase III wird beigemischt. Diese Mischung wird noch während kurzer Zeit mit Phase IV gemischt.

Die Kapselmischung wird zu je 350 mg in Kapseln Grösse 1 gefüllt.

Beispiel E

Man stellt eine wässrige Tropfensuspension folgender Zusammensetzung her:

35	Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat mikronisiert	0,1 g
	Natriumbenzoat	0,035 g
	Saccharin-Natrium	0,015 g
40	Acrylsäurepolymerisat	0,1-1,0 g
	Saccharose	3,5 g
	Citronensäure	0,025 g
	Polyxyäthylen-stearat	0,002-0,01 g
	Natriumhydroxid	q.s.
45	Aroma	q.s.
	Lebensmittelfarbstoff	q.s.
	Wasser entsalzt	ad 10,0 ml

Beispiel F

Man stellt eine wässrige Tropfensuspension folgender Zusammensetzung her:

50	Methyl 5-[3,6-dihydro-1(2H)-pyridyl]-2-oxo-2H-[1,2,4]oxadiazolo[2,3-a]pyrimidin-7-carbamat mikronisiert	1,0 g
	Natriumbenzoat	0,035 g
	Saccharin-Natrium	0,015 g
55	Acrylsäurepolymerisat	0,05-0,5 g
	Saccharose	3,5 g
	Citronensäure	0,025 g
	Polyxyäthylen-stearat	0,002-0,01 g
	Natriumhydroxid	q.s.
	Aroma	q.s.
65	Lebensmittelfarbstoff	q.s.
	Wasser entsalzt	ad 10,0 ml