

AÑO 1958

Expediente núm. _____

K

24138



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCION** por 20 años, en España

a favor de

Società Farmaceutici Italia, de nacionalidad

italiana domiciliado en Milán (Italia),

calle de Via F. Turati, núm. 18

por:

• "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 5-HIDROXI-7-METIL-S-
-TRIAZOL(4,3-C)-PIRIMIDINAS",

Nº 6838

Agente Sr. JAIME ISERN MIRALLES.



241381

241381

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE 5-HIDROXI-7-METIL-s-
-TRIAZOL(4,3-c)-PIRIMIDINAS", a favor de la firma italiana
SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA, domiciliada en MILAN (Italia),
Via F. Turati, núm. 18.

= . =

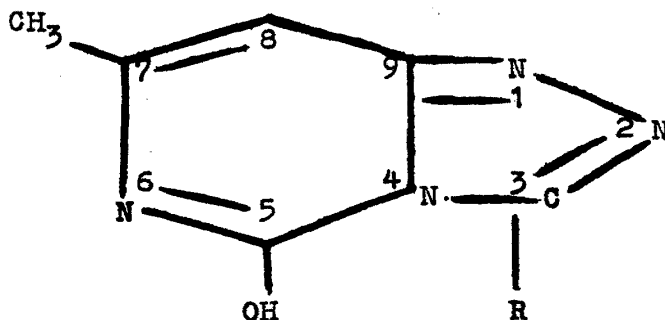
MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a una síntesis de
5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina, substituída
de modo variable en la posición 3 de la molécula.

Las sustancias que constituyen un objeto de la pre-
5. sente invención tienen la fórmula general



241381



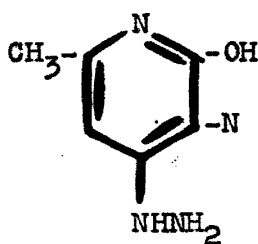
(1)

en la que R puede ser: hidrógeno
alkilo
carboxialkilo
arilo
carboxiarilo
SH.

5.

Las sustancias que constituyen el objeto de la presente invención no han sido conocidas nunca hasta la fecha en la literatura; son obtenidas de la 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina

10.



Substancia A

15.

El procedimiento que constituye otro objeto de la presente invención consiste en hacer reaccionar la substancia A con un ácido o cloruro de un ácido, o con un anhídrido, en presencia o en ausencia de una base a temperaturas comprendidas entre +20 y +120°C.

También se obtiene 2-hidroxi-4-metil-6-acil-hidrazino-



241381

-pirimidina que es un intermediario para la síntesis de las sustancias indicadas en el enunciado. Por ejemplo, calentando la sustancia A con ácido fórmico, se obtiene el derivado de formilo; tratando la sustancia A con anhídrido acético en ácido acético se prepara el derivado de acetilo; con anhídrido succínico y piridina el succinato, y con cloruro de benzoilo en suspensión de NaOH normal se obtiene el benzoato.

- 5.
- Para efectuar la síntesis de 5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidinas que constituyen un objeto de la presente invención, los derivados acílicos son ciclizados tratándolos a temperaturas comprendidas entre 200 y 300°C, en ausencia de disolventes. Por ejemplo, para preparar 5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina (en la que R es H), se calienta el derivado de formilo a 220-230°C durante una hora bajo atmósfera de CO₂; de modo similar se obtiene 5-hidroxi-3,7-dimetil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina (en la que R es CH₃) calentando el derivado de acetilo durante 5-10 minutos a 280°C.
- 10.
- 15.

20. Calentando el succinato durante algunos minutos a 280°C, se obtiene ácido 3- $\overline{\text{H}}$ hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina $\overline{\text{7}}$ -beta-propiónico (R es CH₂CH₂COOH). Su benzoato, cuando es calentado a 270-275°C durante 2-3 horas da 3-fenil-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina.

25. Las sustancias que constituyen un objeto de la presente invención pueden ser obtenidas directamente de la sustancia A sin aislar los derivados acílicos intermedios. De hecho, hirviendo la sustancia A con anhídrido ftálico en piridina durante 20 minutos se obtiene 3- $\overline{\text{5}}$ hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina $\overline{\text{7}}$ -o.benzoico (R es C₆H₄COOH, orto),
30. y haciendo reaccionar la sustancia A con disulfuro de carbono

241381



.4.

al punto de ebullición, se obtiene 3-mercapto-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina (R es SH).

5. Las sustancias que constituyen el objeto de la presente invención tienen una actividad sobre la circulación de la sangre y rebajan la presión arterial sistémica.

Además las mismas sustancias pueden ser empleadas como estabilizadores para emulsiones fotográficas.

10. Los siguientes ejemplos son facilitados para ilustrar la presente invención aunque sin limitar el alcance de la misma.

E J E M P L O 1.

2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina

15. Se calienta durante 1 hora en un baño de aceite mantenido a 115°C, 2 g de 2-hidroxi-4-metiltiopirimidina (obtenida según H,L. Wheeler, D,F. Mc Farland, Am.Chem. J., 42, 431 (1909)), y 2 g de hidrato de hidrazina al 50%.

Se produce un fuerte desprendimiento de metil-mercaptan a 80°C y la masa semiflúida se solidifica.

20. Después de enfriar la masa sólida blanca es aclarada con 10 cc de agua. La porción sólida es filtrada y lavada dos veces con agua.

25. El producto bruto, después de secado, pesa 1.75 g. Después de dos cristalizaciones de agua y decoloración con carbón, el producto 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina aparece como agujas brillantes, planas, blancas y menudas, con un punto de fusión de 265-266°C (con descomposición y efervescencia) (Fischer-John).

Se refluja 0.310 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina durante 4 horas con 20 cc de acetona.

30. Después de reposar durante 12 horas a temperatura am-



241381

5. biente, el precipitado es filtrado, lavado con acetona y secado. El producto bruto pesa 0.320 g. Después de cristalización de acetona el producto, esto es 2-hidroxi-4-metil-6-(2'-isopropiliden-hidrazino)-pirimidina, se presenta en forma de pequeños cristales blancos con un punto de fusión de 227-228°C (F.J.).

E J E M P L O 2.

5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina

10. Se refluja 1 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina durante 2 horas con 10 cc de ácido fórmico de 98 a 100%. La solución amarilla es evaporada en vacío y el residuo (1.1 g) es calentado a 220-230°C durante 1 hora, bajo atmósfera de CO₂.

15. El producto sólido es pulverizado finamente y sublimado en vacío (a 230°C bajo 1 mm Hg).

El sublimado es cristalizado de metilcellosolve y decolorado con carbón. El producto, 5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina, es obtenido en pequeños cristales brillantes con un punto de fusión de 270-271°C (F.J.).

20. E J E M P L O 3.

5-hidroxi-3,7-dimetil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina

25. Se disuelve 1 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina en 10 cc de ácido acético glacial que contiene 0.760 g de anhídrido acético. La solución es calentada ligeramente en un baño maría tibio a fin de disolver completamente la porción sólida. La solución es dejada reposar a temperatura ambiente durante 12 horas y luego secada por evaporación. El residuo aceitoso tratado con un poco etanol y éter etílico es transformado en un sólido blanco que es filtrado, lavado y



241381

secado. Se obtiene 1.150 g de un producto blanco pulverulento.

La sustancia, 2-hidroxi-4-metil-6-(2'-acetilhidrazino)-pirimidina funde casi completamente a unos 230°C, recristaliza a una temperatura de algunos grados más alta y funde de nuevo, definitivamente, a unos 275°C.

0.5 g de la 2-hidroxi-4-metil-6-(2'-acetilhidrazino)-pirimidina así obtenida, son calentados al punto de fusión (unos 280°C) durante 5-10 minutos.

La masa fundida, solidificada nuevamente por enfriamiento, es molida finamente y sublimada en vacío (a 240°C bajo 13 mm de Hg). Se obtiene de esta manera un producto blanco consistente en 5-hidroxi-3,7-dimetil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina con un punto de fusión de 275-276°C (F.J.).

E J E M P L O 4.

15. ácido 3-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina-7-beta-propiónico

Se hierve 1 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina durante 15 minutos con 0.8 g de anhídrido succínico y 25 cc de piridina anhidra.

20. Después de 12 horas el precipitado es filtrado y secado; su peso suma 1.520 g. El producto, o sea 2-hidroxi-4-metil-6-(2'-succinil-hidrazino)-pirimidina, funde a unos 230-231°C con una ligera efervescencia; se vuelve sólido inmediatamente y funde de nuevo definitivamente a unos 264°C.

25. Se calienta 0.5 g de 2-hidroxi-4-metil-1,6-(2'-succinil-hidrazino)-pirimidina a 270-280°C durante pocos minutos.

Después de enfriar, el producto fundido se vuelve otra vez sólido. Después de tres cristalizaciones de metil-

241381



.7.

cellosolve, se obtiene ácido 3- $\sqrt{5}$ -hidroxi-7-metil-s-triazol-(4,3-c)-pirimidina $\sqrt{7}$ -beta-propiónico, que es un producto pulverulento blanco de punto de fusión 280-282°C (fusión aceitosa) (F.J.).

5. E J E M P L O 5.

3-fenil-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina

Se suspende 3 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina en 75 cc de NaOH normal. Se añade 6 cc de cloruro de benzoilo y el todo es agitado a temperatura ambiente durante 10. 2 horas. Después de reposar durante media hora el precipitado es filtrado y, después de secado, pesa 4.65 g.

Después de cristalización de ácido acético diluído se obtiene 2-hidroxi-4-metil-6-(2'-benzoil-hidrazino)-pirimidina como cristales blancos que funden a 293-294°C y se vuelven 15. sólidos nuevamente a 295°C.

1 g del producto así obtenido es secado a 270-275°C bajo 15 mm de Hg durante 2 a 3 horas. El residuo es purificado por cristalización de ácido acético. Se obtiene 0.400 g de 3-fenil-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina como cristales blancos que no se funden a unos 300°C. 20.

E J E M P L O 6.

ácido 3- $\sqrt{5}$ -hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina $\sqrt{7}$ -o.ben-
zoico

25. Se refluja 1 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidina durante 20 minutos con 1.05 g de anhídrido ftálico y 25 cc de piridina anhidra.

Después de reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, el precipitado es filtrado; después de secarlo pesa 1.530 g.



241381

El producto es purificado por cristalización de dimetilformamida.

5. Se obtiene de esta manera un polvo blanco de 3-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina-7-o.benzóico, que tiene un punto de fusión mayor que 300°C (F.J.).

E J E M P L O 7.

3-mercapto-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina

10. Se refluja 1 g de 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-piridina durante 8 horas con 34 cc de piridina anhidra y 7 cc de disulfuro de carbono. Durante el reflujo se observa un desprendimiento de sulfuro de hidrógeno; y al mismo tiempo se forma un nuevo producto brillante y cristalino.

15. Después de reposar durante 12 horas a temperatura ambiente, el precipitado es filtrado y el producto bruto pesa 1.250 g después de secarlo.

El producto, 3-mercapto-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina es purificado por cristalización de metilcellosolve.

20. Las pequeñas agujas blancas y brillantes tienen un punto de fusión de 267-268°C (F.J.).

25. La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

= . =

241381

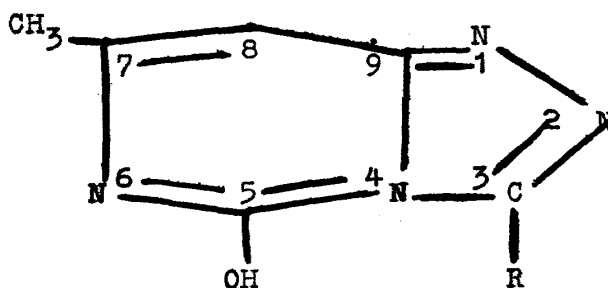


.9.

N O T A

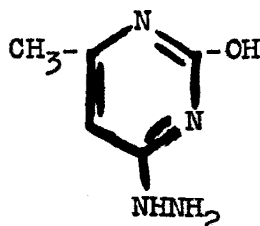
Descrito el objeto de la invención, se declaran nuevas las siguientes reivindicaciones, con prioridad francesa núm. 735.214 del 29 de marzo de 1.957:

1. Procedimiento para preparar 5-hidroxi-7-metil-
5. -s-triazol(4,3-c)-pirimidinas representadas por la fórmula estructural general



en la cual R es hidrógeno,
alkilo,
carboxialkilo,
10. arilo,
carboxiarilo,
SH,

caracterizado porque se hace reaccionar 2-hidroxi-4-metil-6-hidrazino-pirimidinas que tienen la fórmula



substancia A



241381

- con un ácido carboxílico o un cloruro de ácido, o con un anhídrido de ácido en presencia o ausencia de una base, a una temperatura que varía entre +20 y +120°C, y la 2-hidroxi-4-metil-6-acil-hidrazino-pirimidina así formada como intermediario,
5. es ciclizada calentándola a temperaturas de 200 a 300°C en ausencia de disolventes o, asimismo, en presencia de piridina al punto de ebullición.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como ácido carboxílico, o cloruro de un ácido,
10. o anhídrido de ácido, se emplea ácido fórmico, anhídrido acético, anhídrido succínico, cloruro de benzilo, anhídrido ftálico o disulfuro de carbono.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 para la obtención de 5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina
15. (R es H), caracterizado porque se calienta la sustancia A con ácido fórmico y evaporando a sequedad en vacío, calentando luego el residuo a 220-230°C durante 1 hora bajo CO₂.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de 5-hidroxi-3,7-dimetil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina
20. (R es CH₃), caracterizado porque se hace reaccionar la sustancia A con cantidades equimoleculares de anhídrido acético en ácido acético a temperatura ambiente, evaporando el disolvente y calentando el residuo a unos 280°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de ácido 3-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina-7-beta-propiónico, caracterizado porque se trata la
25. sustancia A con anhídrido succínico en pirimidina hirviente durante 15 minutos, filtrando el precipitado y calentándolo a 280°C durante unos minutos.
30. 6. Procedimiento según la reivindicación 1, para la



241381

obtención de 3-fenil-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina (R es C_6H_5), caracterizado porque se hace reaccionar la substancia A con cloruro de benzoilo suspendido en NaOH normal, filtrando el precipitado y calentándolo a $270-275^{\circ}C$

5. durante 2-3 horas.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de ácido 3-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina-7-o.benzoico (R es C_6H_4-COOH , orto), caracterizado porque se hierve la substancia A con anhídrido ftálico en piridina

10. durante 20 minutos.

8. Procedimiento según la reivindicación 1, para la obtención de 3-mercapto-5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidina (R es SH), caracterizado porque se calienta la substancia A con disulfuro de carbono en piridina durante 8

15. horas.

9. Procedimiento para la síntesis de 5-hidroxi-7-metil-s-triazol(4,3-c)-pirimidinas.

Según se describe y reivindica en la presente memoria, la cual consta de once hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

20.

Barcelona, para Madrid, a 28 de marzo de 1.958.

SOCIETA FARMACEUTICI ITALIA.

P. a.

JAI ME ISERN