

275
PATENTE DE INVENCION
=====

I.C.I. Case No. PH.13748.

256101

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento de obtención de derivados de
pirimidina".

=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa,
residente en Imperial Chemical House, Millbank,
Londres, Inglaterra.

=====

Este invento se refiere a nuevos compuestos orgánicos y se relaciona más especialmente con nuevos derivados de pirimidina que poseen valiosas propiedades terapéuticas. Estos compuestos son útiles también como intermediarios en la preparación de derivados

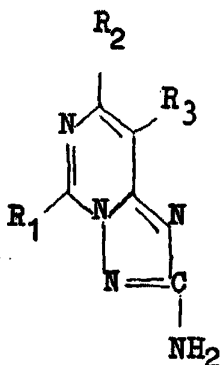
5.



256101

relacionados de g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina.

De acuerdo con este invento, se proporciona derivados de pirimidina, una forma tautomérica de los cuales tiene la fórmula



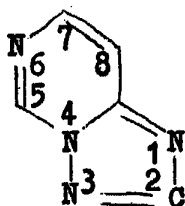
5. en la que R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o distintas, representan hidrógeno o radicales alquilo -que opcionalmente pueden estar sustituido por hidroxilo, alcoxilo o halógenos); radicales alkenilo o cicloalquilo; R_1 y R_2 que pueden ser iguales o distintos, representan radicales amino o mono- o di-alkilamino; R_1 representa un radical fenilo o alkililo; R_2 representa radicales alcoxilo o halógenos; R_3 representa un radical halógeno o R_2 y R_3 pueden unirse entre sí para formar un radical polimetilénico y las sales ácidas de adición del mismo.
- 10.
15. Los compuestos preferidos son aquellos en los que el sustituyente R_3 representa hidrógeno, y los sustituyentes R_1 y R_2 , iguales o distintos, representan radicales alquílicos. Constituyen compuestos especialmente valiosos, aquellos en los que el sustituyente R_3 representa hidrógeno y los sustituyentes R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, representan radicales metílicos, etílicos, n-propílicos o n-butílicos. Un compuesto valioso dotado de acción estimulante bronco-dilatadora
- 20.

256101



5. y estimulante de la respiración, es la 2-amino-5-n-propil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, y un compuesto valioso que posee acción contra la artritis reumatoide es la 2-amino-5,7-di-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina. Otros compuestos valiosos dotados de acción bronco dilatadora son la 2-amino-5-n-propil-7-n-butil- y la 2-amino-5-n-propil-7-etil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina.

10. Debe tenerse presente que los compuestos a que este invento se refiere, de la fórmula antes indicada tienen una estructura de anillo básico de la fórmula



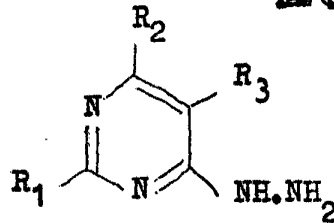
que es la g-triazolo-2,3-c)-pirimidina, numerándose como se indica las posiciones de los átomos de carbono y de nitrógeno.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de dichos derivados de pirimidina con los que se relaciona este invento, que comprende el hacer reaccionar entre sí una pirimidilhidrazina derivada

20. de la fórmula



256101



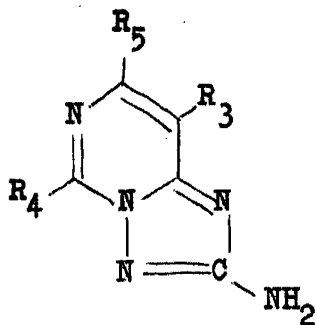
en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados antes indicados, (excepto cuando R_1 y R_2 representan radicales amínicos o mono- o di-alkilamínicos) o una sal de los mismos, con un haluro de cianógeno.

5. Un haluro de cianógeno conveniente para usarse en el procedimiento indicado, es el cloruro o el bromuro de cianógeno. Dicha reacción puede realizarse en presencia de un diluyente o disolvente inerte, por ejemplo agua o etanol. Cuando el derivado de hidracina en dicho procedimiento se usa en forma de base libre, dicho procedimiento puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico o acético diluido, con objeto de llevar a cabo la formación de sal y la disolución del derivado de hidracina.
- 10.
15. Los derivados de hidracina utilizados como material de partida, pueden obtenerse por la interacción de las halógenopirimidinas correspondientes, por ejemplo las cloropirimidinas o las alkiltiopirimidinas correspondientes, y la hidrazina, convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo agua, etanol o β -etoximetanol. Las halogenopirimidinas, a su vez, por ejemplo las cloropirimidinas antes citadas, pueden obtenerse por interacción de las hidroxipirimidinas correspondientes un oxihaluro de fósforo, por ejemplo el oxiclорuro de fósforo.
- 20.
- 25.



De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los compuestos de la fórmula antes citada, en el que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representan un radical mono- o di-alkilamínico, y que comprende el

5. hacer reaccionar con amoníaco o con una mono- o di-alkilamina, a temperatura y presión elevadas, un derivado de pirimidina de la fórmula



10. en la que de R_4 y R_5 , uno representa un radical alkilitio, o un radical halógeno, y el otro representa hidrógeno o un radical alkílico, y R_5 tiene el significado antes indicado.

15. La reacción, con preferencia, se realiza en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo etanol, a una temperatura superior a 90°C.

20. Debe tenerse presente que el derivado de pirimidina utilizado como material de partida en este procedimiento, puede sustituirse por el compuesto isómero correspondiente, que se obtiene de la pirimidilhidrazina correspondiente, en la que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 es un radical alkilitio o halógeno, por reacción con cloruro de cianógeno en condiciones esencialmente neutras, por ejemplo en un medio compensado que es, con preferencia, un medio que contiene ácido acético y

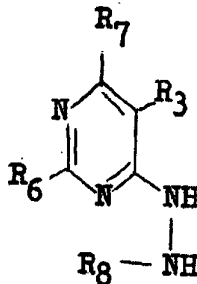


256101

acetato sódico.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de derivados de pirimidina, que comprende el cierre

5. del anillo de un compuesto de la fórmula



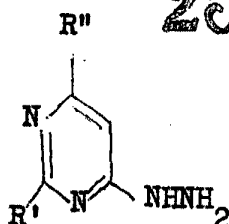
en la que R³ tiene el significado antes indicado, R₆ y R₇ representan radicales alquílicos o halógenos, y R₈ representa el radical -CONH₂, -CSNH₂ o -O(NH).S.Alk (en forma de sal) siendo Alk un radical alquílico.

10. El mencionado cierre del anillo con los compuestos en los que R₈ representa el radical -CONH₂ se realiza con preferencia calentando con un oxihaluro de fósforo, por ejemplo el oxicloruro de fósforo.

15. El cierre del anillo con los compuestos en los que R₈ representa el radical -CSNH₂ o -O(NH).S.Alk (en forma de sal) se realiza con preferencia calentando con un agente de desulfuración, por ejemplo litargirio en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo β-etoxietanol.

20. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la preparación de los derivados de pirimidina, que comprende el calentar un compuesto de la fórmula

256101



en la que R' y R'' representan radicales alquílicos, con un compuesto de la fórmula



con preferencia en forma de una sal de la misma, siendo X un radical amínico o un radical alquílicoinferior, e

5. Y y Z representando hidrógeno o radicales alquílicos inferiores.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los compuestos a que este invento se refiere, en los que R₃ representa un radical alquílico, opcionalmente sustituido por radicales hidroxilo o halógenos, que comprende la adición de radicales hidrógeno, hidroxilo o halógenos respectivamente al compuesto correspondiente en el que R₃ representa un radical alquílico.

10.

La mencionada adición de hidrógeno puede realizarse por reducción del compuesto alquílico con hidrógeno, en presencia de un diluyente disolvente, por ejemplo etanol. La adición de radicales hidroxílicos puede convenientemente llevarse a cabo por oxidación del compuesto alquílico por medio de permanganato potásico en un medio líquido, por ejemplo en presencia de acetona acuosa. La adición de radicales halógenos puede realizarse por reacción del compuesto alquílico

15.

20.



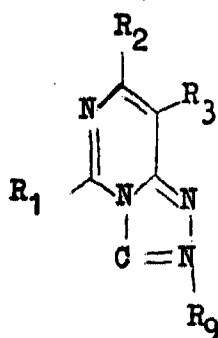
256101

con halógeno, por ejemplo bromo, en presencia de un diluyente, tal como el ácido acético acuoso.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los compuestos de pirimidina, que comprende la

5.

interacción de un compuesto de la fórmula



en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado antes expuesto y R_9 representa un sustituyente reactivo, y de amoníaco o de una sustancia susceptible de producirlo en el medio de reacción.

10.

Debe tenerse presente que los materiales de partida se eligen de tal modo que los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 no se reemplacen durante el procedimiento. El sustituyente reactivo R_9 puede ser un radical halógeno, por ejemplo un radical bromo, y el procedimiento puede aplicarse calentando el material de partida con amoníaco a una temperatura comprendida entre 100° y 250°C. y en presencia de un diluyente o disolvente tal como β -etoxietanol.

15.

20.

Los compuestos a que este invento se refieren son valiosos por poseer una serie de propiedades terapéuticas. Así, son bronquio dilatadores y estimulantes de la respiración, siendo por tanto útiles en el

256101



tratamiento del asma y de otras afecciones respiratorias. Los compuestos poseen actividad antibacteriana. Inhiben la formación de granulomas y, por tanto, son útiles en el tratamiento de la artritis reumatoide. Poseen también propiedades sedativas e hipotensoras.

5.

De acuerdo con otra característica de este invento, se proporcionan por tanto compuestos farmacéuticos que comprenden como ingrediente activo uno o más de los derivados de pirimidina de la fórmula antes indicada, mezclados con un soporte o diluyente para los mismos atóxico y farmacéutico.

10.

Son composiciones especialmente útiles, las composiciones orales por medio de las cuales puede administrarse un ingrediente activo, en forma de una composición sólida tal como una tableta, píldora o cápsula, o una composición líquida, tal como una solución o suspensión. Dichas composiciones se formulan con preferencia de tal modo que cuando se utilizan como bronquio dilatadores, cada unidad de dosificación contenga entre 1 mg. y 500 mg., con preferencia entre 10 mg. y 100 mg. de ingrediente activo, y cuando las composiciones se utilizan en el tratamiento de la artritis reumatoide, cada unidad de dosificación contenga entre 10 mg. de 750 mg., con preferencia entre 200 mg. y 500 mg. de ingrediente activo.

15.

20.

25.

Este invento se aclara, sin limitarse en modo alguno, por los ejemplos siguientes, en los que las partes son ponderales.

EJEMPLO 1.

30.

Se hace barbutar una corriente de cloruro de



256101

- cianogeno, previamente lavado con agua, a través de una solución de 2,5 partes de 4-metil-6-hidrazinopirimidina, en 20 partes de etanol, que se mantiene a una temperatura de 25-30°C., hasta haberse absorbido 1,4 partes del gas.
5. La solución resultante se cierra y se conserva durante 1 hora a 18-22°C. La mezcla de reacción se evapora luego a sequedad sometida a presión reducida, por debajo de 30°C. y el residuo sólido se disuelve en 10 partes de agua y se hace reaccionar con 5 partes de acetato sódico cristalino. La mezcla se enfría durante 1 hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se lava completamente con agua, se seca a 60°C. y luego se cristaliza en etanol. Así se obtiene 2-amino-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 160°C.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 2.

- Se disuelven 6,9 partes de 2:4-dimetil-6-hidrazino-pirimidina en 50 partes de ácido clorhídrico acuoso, a 25°C. Se hace barbotar una corriente de cloruro de cianogeno, previamente lavado con agua, a través de la solución que se mantiene a 25-30°C., hasta haberse absorbido 3,5 partes del gas. La solución resultante, se cierra y se deja en reposo durante 1 hora a 18-22°C. La mezcla de reacción se enfría durante una hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se disuelve en 50 partes de agua y la solución se ajusta a un pH de 7, por adición de acetato sódico cristalino. La mezcla se enfría durante una hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se lava perfectamente con agua, se seca a 60°C. y luego se cristaliza en etanol. Así se
- 20.
- 25.
- 30.



256101

obtiene 2-amino-5:7-dimetil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino e incoloro punto de fusión 252°C.

EJEMPLO 3.

- 5: En 237 partes de ácido clorhídrico acuoso normal, a 25°C., se disuelven 36 partes de 2-etil-4-metil-6-hidrazinopirimidina. A través de la solución, que se mantiene a 25-30°C. se hace barbotar una corriente de cloruro de cianogeno, previamente lavado con agua,
10. hasta haberse absorbido 16 partes del gas. La solución resultante se cierra y se deja reposar durante una hora a 18-22°C. El exceso de cloruro de cianogeno se elimina por evaporación, a presión reducida, a 18-22°C. A continuación se añaden 100 partes de acetato sódico cristallino, y la mezcla se enfría durante una hora a 0°C. y se filtra a continuación. El residuo sólido se lava perfectamente con agua y se seca a 60°C. Se cristaliza en etanol y así se obtiene 2-amino-5-etil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristallino e incoloro, punto de fusión 197°C. Se caracteriza por tener un espectro de absorción infrarroja (determinado por la técnica del disco de bromuro potásico comprimido) que acusa bandas prominentes de absorción
15. a 3.320, 3.150, 2.950, 1.630, 1.550, 1.525, 1.500, 1.430,
20. 1.350, 1.320, 1.206, 1.170, 1.118, 1.032, 985, 970, 862,
25. 844, 802, 775, 767, 751, 738 cm⁻¹.

La 2-etil-4-metil-6-hidrazinopirimidina usada como material de partida, puede obtenerse como sigue:

30. se disuelven 57 partes de 2-etil-4-metil-6-cloropirimidina en 160 partes de etanol a 18-22°C. y la solución se



256101

- añade, a gotas, a una solución de 40 partes de hidrato de hidrazina en 160 partes de etanol en ebullición. La mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 15-1/2 horas y luego se enfría a 0°C. La mezcla se filtra y el filtrado
5. se diluye con 80 partes de benceno, y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo sólido se hierve con 250 partes de acetato de etilo, y la suspensión se filtra. El filtrado se enfría durante una hora a 0°C. y la mezcla se filtra. El residuo sólido se lava con acetato de etilo frío, se
10. seca a 60°C. y luego se cristaliza en etanol. Así se obtiene 2-etil-4-metil-6-hidrazinopirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 150°C.

- La 2-etil-4-metil-6-cloropirimidina usada como material de partida, tiene un punto de ebullición de
15. 93°C./20 mm. y puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito al final del ejemplo 4.

EJEMPLO 4.

- En 30 partes de ácido clorhídrico acuoso normal, a 25°C., se disuelven 5 partes de 2-n-propil-4-metil-6-
20. hidrazinopirimidina. A través de la solución que se mantiene a 25-32°C., se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta que se han absorbido 2 partes del gas. La solución resultante se cierra y se deja en reposo durante una hora a
25. 18-22°C. El exceso de cloruro de cianógeno se elimina a continuación por evaporación a presión reducida, a 18-22°C. A continuación se añade 10 partes de acetato sódico cristalino, y la mezcla se enfría durante una hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se
30. lava perfectamente con agua y se seca a 60°C. Se

13
256101



27 FEB 1960

- cristaliza en etanol y se obtiene 2-amino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 169°C. Se caracteriza por tener un espectro de absorción infra-roja
5. (determinado por la técnica del disco de bromuro potásico comprimido) que acusa bandas de absorción prominentes a 3.320, 3.180, 2.950, 2.910, 1.650, 1.630, 1.550, 1.528, 1.500, 1.430, 1.380, 1.350, 1.325, 1.265, 1.206, 1.168, 1.120, 1.030, 860, 840, 800, 770, 740 cm^{-1} .
10. La 2-n-propil-4-metil-6-hidrazinopirimidina utilizada como material de partida, puede obtenerse como sigue: se disuelven 10 partes de 2-n-propil-4-metil-6-cloropirimidina en 13 partes de etanol a 18-22°C. y la solución se añade, a gotas, a una solución de 6,5 partes
15. de hidrato de hidrazina en 13 partes de etanol hirviente. La mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 16 horas y se enfría luego a 0°C. La mezcla se filtra y el filtrado se diluye con 10 partes de benceno, y la mezcla se evapora a sequedad. El residuo se extrae con 100
20. partes de acetato de etilo a 18-22°C., la solución se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo sólido se cristaliza en una mezcla de acetato de etilo y de éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C.). Así se obtiene 2-n-propil-4-metil-6-hidrazino-pirimidina
25. en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de ebullición 87°C.
- La 2-n-propil-4-metil-6-cloropirimidina usada como material de partida, puede obtenerse como sigue: se añaden 88 partes de 2-n-propil-4-metil-6-hidroxipirimidina,
30. a 330 partes de oxiclорuro de fósforo y la mezcla se

256101



- calienta suavemente sometida a reflujo, durante 3-3/4 horas en un baño de aceite caldeado a 150°C. La solución clara se deja enfriar ligeramente y luego se reduce a la mitad de su volumen, sometida a presión reducida. La
5. solución residual se enfría a 18-22°C. y luego se vierte lentamente en una mezcla bien agitada de 1.000 partes de hielo y 300 partes de solución acuosa de hidróxido sódico al 40%. Cuando la adición es completa, la mezcla se agita durante una hora y luego se extrae tres veces empleando
10. 500 partes de cloroformo cada vez. Los extractos clorofórmicos se combinan y se lavan con 100 partes de agua y hielo, se secan en sulfato magnésico anhidro y luego se evaporan a 60°C. y 24 mm. de presión. El aceite residual color marrón, se destila a continuación a
15. presión reducida y así se obtiene 2-n-propil-4-metil-6-cloropirimidina, en forma de un aceite amarillo pálido, punto de ebullición 108-110°C./24 mm.

EJEMPLO 5.

- En 30 partes de ácido clorhídrico acuoso normal,
20. a 25°C., se disuelven 5 partes de 2-isopropil-4-metil-6-hidrazino-pirimidina, punto de fusión 86°C. A través de la solución, que se mantiene a 25-30°C., se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta haberse absorbido 2 partes del gas. La
25. solución resultante se cierra y se deja en reposo durante una hora, a 18-22°C. A continuación se elimina el exceso de cloruro de cianógeno, por evaporación a presión reducida a 18-22°C. Se añaden luego 15 partes de acetato sódico cristalino y la mezcla se enfría durante una
30. hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se

256101



lava perfectamente con agua y se seca a 60°C. Se cristaliza en etanol, y así se obtiene 2-amino-5-isopropil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 174°C.

5. Se caracteriza por tener un espectro de absorción infra-roja (determinado por la técnica del disco de bromuro de potasio comprimido) que presenta bandas acusadas de absorción a 3.310, 3.180, 2.960, 2.910, 2.860, 1.627, 1.550, 1.518, 1.500, 1.420, 1.350, 1.310, 1.206, 1.165, 1.118, 1.095, 1.050, 1.020, 948, 860, 850, 778, 753 cm⁻¹.

10. La 2-isopropil-4-metil-6-hidrazino-pirimidina, punto de fusión 86°C. y la 2-isopropil-4-metil-6-cloropirimidina, punto de ebullición 108-110°C/24 mm. empleadas como materiales, de partida, pueden obtenerse de acuerdo con los procedimientos descritos al final del ejemplo 4.

EJEMPLO 6.

20. En 30 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N, calentando a 50°C., se disuelven 5 partes de 2-fenil-4-metil-6-hidrazino-pirimidina. La solución se enfría luego a 25°C. y a través de la solución, que se mantiene a 25-30°C se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta haberse absorbido
25. 1,7 partes del gas. La solución resultante se cierra y se deja en reposo durante una hora a 18-22°C. A continuación se elimina el exceso de cloruro de cianógeno, por evaporación a 18-22°C. sometida a presión reducida. Se añaden luego 10 partes de acetato sódico cristalino,
30. y la mezcla se enfría a 0°C. y se filtra. El residuo

256101



sólido se lava perfectamente con agua, se seca a 60°C. y se cristaliza en metanol. Así se obtiene 2-amino-5-fenil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 193°C.

5. EJEMPLO 7.

En 30 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N, calentando suavemente, se disuelven 5,1 partes de 2-metiltio-4-metil-6-hidrazinopirimidina, punto de fusión 146°C. La solución resultante se enfría a 25°C. y a través de la solución, que se mantiene a 25-30°C., se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta haberse absorbido 2 partes del gas. La mezcla resultante se cierra y se deja permanecer en reposo durante una hora a 18-22°C. enfriándose luego a 0°C. y filtrándose. El residuo sólido se lava perfectamente con agua, se seca a 60°C. y se cristaliza en etanol acuoso al 50%. Así se obtiene 2-amino-5-metiltio-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 260°C., con descomposición.

10.

15.

20.

EJEMPLO 8.

En 30 partes de ácido acético acuoso al 10% y calentando suavemente, se disuelven 5 partes de 2-etiltio-4-metil-6-hidrazinopirimidina. La solución se enfría a 25°C. y a través de la solución, que se mantiene a 25-30°C., se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta absorberse 1,8 partes del gas. La mezcla resultante se cierra y se deja permanecer en reposo durante una hora a 18-22°C. y luego se filtra. El residuo sólido se muele con 10

25.

30.



256101

partes de acetato sódico cristalino en 100 partes de agua, y la mezcla se filtra a continuación. El residuo sólido se lava perfectamente con agua, se seca a 60°C. y se cristaliza en etanol. Se obtiene así 2-amino-5-

5. etiltio-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 210°C.

EJEMPLO 9.

Se repite el proceso descrito en el ejemplo 4, excepto que las cinco partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina, se sustituyen por una cantidad equivalente de 2-n-butil-6-hidrazino-4-metilpirimidina y así se obtiene 2-amino-5-n-butil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 168-170°C. del etanol.

10.

15.

Análogamente, de la 4-etil-6-hidracino-2-metilpirimidina, se obtiene 2-amino-7-etil-5-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 198-200°C. (del etanol); de la 6-hidracino-2-metil-4-n-propil-pirimidina, la 2-amino-5-metil-7-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 182-184°C. (etanol); de la 4-n-butil-6-hidracino-2-metilpirimidina, la 2-amino-7-n-butil-5-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C. (etanol); de la 2,4-dietil-6-hidracino-pirimidina, la 2-amino-5,7-dietil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 159-160°C. (etanol); de la 2-etil-6-hidrazino-4-n-propil-pirimidina, la 2-amino-5-etil-7-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 162-164°C. (etanol); de la 6-hidrazino-2,4-di-n-propil-pirimidina, la 2-amino-5,7-di-n-propil-g-triazolo-

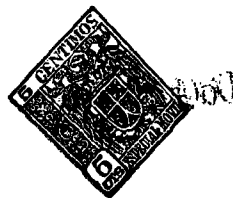
20.

25.

30.

(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 158-159°C. (etanol);

256101



- de la 4-etil-6-hidrazino-2-n-propilpirimidina, la 2-amino-7-etil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 152-153°C. (etanol); de la 4-n-butil-6-hidrazino-2-n-propil piridina, la 2-amino-7-n-butil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 149-150°C. (etanol); de la 6-hidrazino-2,4,5-trimetil-pirimidina, la 2-amino-5,7,8-trimetil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 249-251°C. (etanol); de la 6-hidrazino-4,5-dimetil-2-n-propilpirimidina, la 2-amino-7,8-dimetil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 148-149°C. (etanol); de la 5-etil-6-hidrazino-4-metil-2-n-propil-pirimidina, el semihidrato de 2-amino-8-etil-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 108-110°C. (etanol); de la 6-hidrazino-2-metil-pirimidina, la 2-amino-5-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 228-230°C. (etanol); de la 5-alil-6-hidrazino-4-metil-2-n-propil pirimidina, el monohidrato de 8-alil-2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 85-87°C. (etanol); de la 6-hidrazino-4-metoxi-2,5-dimetil pirimidina, la 2-amino-7-metoxi-5,8-dimetil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 222-223°C. (etanol); de la 5-bromo-6-hidrazino-4-metil-2-n-propil pirimidina, la 2-amino-8-bromo-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 159-160°C. (del etanol); de la 2-etoxietil-6-hidrazino-4-metil-pirimidina, la 2-amino-5-etoxietil-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 145-147°C. (etanol); de la 6-hidrazino-2-metil-4,5-tetrametileno pirimidina, la 2-amino-5-metil-7,8-tetrametileno-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de

256101



- fusión 211,212°C. (del agua); de la 6-hidrazino-2-n-propil-4-trifluorometilpirimidina, la 2-amino-5-n-propil-7-trifluorometil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 148-149°C. (petróleo ligero); de la 6-hidrazino-4-metil-2-n-pentil-pirimidina, la 2-amino-7-metil-5-n-pentil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 151-152°C. (de etanol); de la 4-n-heptil-6-hidrazino-2-n-propil-pirimidina, la 2-amino-7-n-heptil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 128-129°C. (etanol); de la 4-ciclohexil-6-hidrazino-2-n-propil-pirimidina, la 2-amino-7-ciclohexil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 120-122°C. (etanol).

EJEMPLO 10.

- En 250 partes de ácido acético acuoso, al 20%, que contengan 40 partes de acetato sódico cristalino, se disuelven 10 partes de 4-cloro-6-hidrazino-2-metil-pirimidina. A través de la solución, mantenida a 25-30°C., se hace barbotar una corriente de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta que se hayan absorbido 4,2 partes del gas. La suspensión resultante se cierra y se conserva a 18-22°C. durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a 0°C. durante una hora y luego se filtra. El residuo sólido se suspende en 80 partes de ácido clorhídrico acuoso 1N, y la mezcla se mantiene a 18-22°C. durante 17-1/2 horas y a continuación se enfría a 0°C. El residuo sólido se recupera, por filtración, se lava con agua y hielo, se seca y se cristaliza en dimetil-formamida. Así se obtiene 2-amino-7-cloro-5-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino, punto de fusión 292-294°C. con descomposición.

- 20 256101²⁷



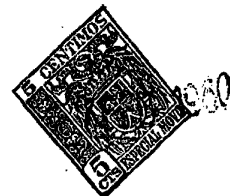
- El procedimiento que acaba de describirse, se repite excepto que las 10 partes de 4-cloro-6-hidrazino-2-metil-pirimidina, se substituyen por una cantidad equivalente de 4-cloro-6-hidrazino-2-n-propil-pirimidina, y se obtiene 2-amino-7-cloro-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 199-201°C. (etanol).

EJEMPLO 11.

- En un tubo cerrado se calientan a 150°C. durante 16 horas, 2 partes de 2-amino-7-cloro-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina y 5 partes de n-propilamina en 20 partes de etanol. La mezcla de reacción después de enfriarse, se evapora a sequedad sometida a presión reducida, y el residuo se trata con un exceso de solución acuosa de acetato sódico. El residuo sólido se recupera por filtración, se lava con agua y hielo, se seca y se orystaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-amino-5-n-propil-7-n-propilamino-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de un sólido cristalizado e incoloro, punto de fusión 114-116°C.

EJEMPLO 12.

- Se calientan 16 horas a 150°C. 1 parte de 2-amino-7-metil-5-metiltio-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina y 5 partes de metilamina en 20 partes de etanol seco. Después de enfriarla, se evapora la solución a sequedad, bajo presión reducida, y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-metilamino-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 188°C. De modo análogo, de una cantidad equivalente de etilamina, se obtiene



256101

2-amino-5-etilamino-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 122-124°C. (ácido acético acuoso); de la n-propilamina, la 2-amino-7-metil-5-n-propilamino-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 98-100°C. (éter); de la dietilamina, la 2-amino-5-dimetilamino-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 133-134°C. (etanol).

5.

EJEMPLO 13.

10. En 24 partes de ácido acético acuoso al 20%, que contengan 10 partes de acetato sódico cristalino, se disuelven 5 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-metiltio-pirimidina. A través de la solución mantenida a 25-30°C. se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta que se hayan absorbido 15. 2 partes del gas. La suspensión resultante se cierra y se mantiene durante 30 minutos a 18-22°C. y luego se enfría con agua y hielo. El sólido se recupera por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en etanol. Así se obtiene un compuesto $C_7 H_9 N_5 S$, punto de fusión 232-234°C. con descomposición.

20.

25. En un tubo cerrado se calientan 16 horas a 150°C. 3 partes del compuesto anterior y 11 partes de metilamina en 20 partes de β -etoxietanol seco. Después de enfriarla, la solución resultante se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtiene 2-amino-5-metilamino-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 188°C. (del etanol).

25.

30. Se repite el procedimiento que se ha descrito, excepto que las 11 partes de metilamina en 20 partes

30.

256101



- de β -etoxietanol seco se sustituyen por una cantidad equivalente de dimetilamina en etanol seco y la reacción en el tubo cerrado se realiza a 120°C. Así se obtiene 2-amino-5-dimetilamino-7-metil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 132-134°C. (acetato de etilo).
- 5.

EJEMPLO 14.

- En 250 partes de ácido acético acuoso al 20%, que contengan 40 partes de acetato sódico cristalino, se disuelven 10 partes de 4-cloro-6-hidrazino-2-metilpirimidina. A través de la solución que se mantiene a 25-30°C., se hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta que se hayan absorbido 4,2 partes del gas. La suspensión resultante se cierra y se mantiene a 18-22°C. durante una hora. La mezcla de reacción se enfría una hora a 0°C. y luego se filtra. El residuo sólido se seca en vacío y así se obtiene un compuesto $C_6 H_6 N_5 Cl$ en forma de sólido cristalino amarillo, punto de fusión 190-195°C., con descomposición.
- 10.
- 15.
- 20.

- En un tubo cerrado, con 14 partes de metilamina en 20 partes de etanol, se calientan 12 horas a 100°C. 2,5 partes del compuesto anterior. Después de enfriarla, la suspensión se filtra y el residuo sólido se cristaliza en n-etanol. Así se obtiene 2-amino-5-metil-7-metilamino-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino incoloro, punto de fusión 278-280°C.
- 25.

- Se repite el procedimiento que acaba de describirse, excepto que las 14 partes de metilamino se sustituyen por una cantidad equivalente, de etilamina. Así se
- 30.

256101



obtiene 2-amino-7-etilamino-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 238-240°C. (de n-butanol).

Análogamente, de la n-propilamina se obtiene 2-amino-5-metil-7-n-propilamino-s-triazolo-(2,3-c)-

5. pirimidina, punto de fusión 150-152°C. (etanol); de la dimetilamina se obtiene la 2-amino-7-dimetilamino-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 239-240°C. (del metanol) y del amoníaco, se obtiene 2,7-diamino-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 292-294°C. con descomposición (ácido acético acuoso).
- 10.

EJEMPLO 15.

En un tubo cerrado se calientan 16 horas a 120°C. una parte de 2-amino-7-cloro-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina y 3 partes de dimetilamina en 16 partes de etanol. El contenido del tubo se enfría, y la suspensión se filtra y el residuo sólido se cristaliza en metanol. Así se obtiene 2-amino-7-dimetilamino-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 239-240°C.

EJEMPLO 16.

En 20 partes de ácido acético acuoso al 20%, se disuelven 5 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina, y se añaden 10 partes de acetato sódico cristalino. A través de la solución, mantenida a 25-30°C., se hacen barbotar una corriente de cloruro de cianógeno, previamente lavado con agua, hasta que se absorben 2 partes del gas. La mezcla de reacción se cierra y se mantiene durante una hora a 18-20°C. El residuo sólido se recupera por filtración, se lava con.

30.

256101



agua, se seca y se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

EJEMPLO 17.

5. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, excepto que las dos partes de cloruro de cianógeno se sustituyen por 3,5 partes de bromuro de cianógeno, y no se hace intento alguno de eliminar el exceso de bromuro de cianógeno. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

EJEMPLO 18.

15. Durante 16 horas se calientan sometidas a reflujo 1,6 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propil-pirimidina, 2,1 partes de sulfato de S-metil-tiouronio y 10 partes de agua. La mezcla resultante se enfría en agua con hielo y el precipitado sólido se separa por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

25. De modo análogo, en lugar de sulfato de S-metil-tiouronio, pueden usarse cantidades equivalentes de sulfato de S-metil-N-etil-tiouronio, yoduro de s-metil-N-metil-tiouronio, o sulfato de S-metil-N,N-dimetil-tiouronio, y se obtiene análogamente 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

EJEMPLO 19.

30. Se funde a 200°C. durante 1-1/2 horas, una

256101



mezcla íntima de 1,66 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propil-pirimidina, y una parte de cloruro de guanidina. La mezcla fundida se deja enfriar a 18-22°C. y luego se muele finamente y se extrae con acetato de etilo en ebullición. El extracto en acetato de etilo se cristaliza fraccionadamente y se recupera el compuesto más soluble. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

EJEMPLO 20.

10. Durante 2-1/2 hora se calientan, sometidas a reflujo, 10,5 partes de 4-metil-2-n-propil-6-(1'-semi-carbazido)-pirimidina y 84 partes de oxiclорuro de fósforo. La masa del exceso de oxiclорuro de fósforo se retira por destilación a presión reducida. El resto se vierte en hielo y un exceso de solución concentrada de hidróxido sódico, y la suspensión así obtenida se extrae continuamente con acetato de etilo. El extracto se seca con sulfato magnésico anhidro, se evapora a pequeño volumen y se enfría a 0°C. El depósito cristalino se recristaliza en acetato de etilo y así se obtienen
15. 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.
20. La 4-metil-2-n-propil-6-(1'-semicarbazido)-pirimidina usada como material de partida, puede prepararse como sigue. En 60 partes de ácido clorhídrico 2N, a 18-22°C. se disuelven 10 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina. Se añaden 4 partes de cianato sódico y la mezcla se calienta 30 minutos sometida a reflujo. Se añade acetato sódico cristalino, en exceso, a la suspensión en caliente, y la mezcla resultante se

25. La 4-metil-2-n-propil-6-(1'-semicarbazido)-pirimidina usada como material de partida, puede prepararse como sigue. En 60 partes de ácido clorhídrico 2N, a 18-22°C. se disuelven 10 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina. Se añaden 4 partes de cianato sódico y la mezcla se calienta 30 minutos sometida a reflujo. Se añade acetato sódico cristalino, en exceso, a la suspensión en caliente, y la mezcla resultante se
- 30.

256101



enfria en hielo y agua, y el producto sólido se recupera por filtración, se lava con agua y hielo y se seca. El producto se cristaliza en n-butanol y así se obtiene 4-metil-2-n-propil-6(1'-semicarbacido)-pirimidina, en

5. forma de un sólido cristalino incoloro, punto de fusión 237-239°C. con descomposición.

EJEMPLO 21.

En 20 partes de 2-etoxi-etanol en ebullición, se disuelve una parte de 4-metil-2-n-propil-6(tiosemi-carbazido-1'-)pirimidina. Se añaden 5 partes de litar-girio y la suspensión se calienta sometida a reflujo, durante 25 minutos. El residuo negro se retira por fil-tración, y el filtrado se evapora a sequedad, sometido a presión reducida. El residuo se extrae con acetato

- 10.

de etilo hirviente, y el extracto se trata con carbón de madera, se filtra y se enfria en agua helada. El precipitado se recupera por filtración y se recristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 169°C.

- 15.

- 20.

La 4-metil-2-n-propil-6(tiosemicarbazido-1'-)-pirimidina usada como material de partida, puede prepararse como sigue. En 110 partes de 2-etoxietanol seco se calientan sometidas a reflujo durante 2 horas, 5 partes

- 25.

- 30.

de cloruro de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina y 1,95 partes de tiocianato amónico. El residuo sólido se separa por filtración, y el filtrado se evapora a sequedad, bajo presión reducida. El residuo así obtenido se calienta con un exceso de solución de acetato sódico, y luego se enfria en agua helada. El sólido amarillo

256101²



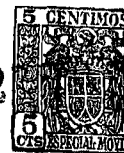
5. pálido, se recupera por filtración, se lava con agua, se seca y se cristaliza en 2-etoxietanol. Así se obtiene 4-metil-2-n-propil-6(tiosemicarbazido-1'-)pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 224°C. con descomposición.

EJEMPLO 22.

10. Se calientan durante 3 horas sometidas a reflujo, 3,3 partes de 4-cloro-2-metil-6(1'-semicarbazido)pirimidina y 33 partes de oxiclорuro de fósforo. La masa de exceso de oxiclорuro de fósforo se separa por destilación a presión reducida y el residuo se vierte en hielo y un exceso de solución acuosa concentrada de hidróxido sódico. El sólido color crema se retira por filtración y se cristaliza en 2-etoxietanol. Así se obtiene 2-amino-
15. 7-cloro-5-metil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 290-292°C., con descomposición.

20. La 4-cloro-2-metil-6-(1'-semicarbazido)pirimidina, usada como material de partida puede prepararse del modo siguiente.

25. En 31,5 partes de ácido clorhídrico acuoso 2N, se disuelven 5 partes de 4-cloro-6-hidrazino-2-metilpirimidina. Se añaden 2,25 partes de cianato sódico y la mezcla se calienta durante 15 minutos a 95-100°C. La mezcla se enfría a continuación en agua helada y el producto sólido se recupera por filtración, se lava con agua y se seca a 60°C. Se cristaliza en una mezcla de dimetilformamida y etanol. Así se obtiene 4-cloro-2-metil-6(1'-semicarbazido)pirimidina en forma de sólido
30. cristalino e incoloro, punto de fusión 240-241°C. con



256101

descomposición.

EJEMPLO 23.

5. En 13 partes de ácido acético y 20 partes de éter dietílico, se disuelven 5 partes de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina. La solución se enfría a 18-22°C. y se hace barbotar en ella cloruro de hidrógeno seco en forma de corriente hasta que se termina la precipitación. El sólido amarillo se recupera por filtración, se lava con agua y se cristaliza
10. en etanol. Así se obtiene cloruro de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino amarillo, punto de fusión 213-215°C.

EJEMPLO 24.

15. En 10 partes de ácido clorhídrico acuoso 1N, caliente, se disuelven 1,91 partes de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina. Se añaden 2 partes de ioduro potásico y la mezcla se enfría en agua helada. El producto sólido se recupera por filtración se lava con agua, se seca y se cristaliza en etanol.
20. Así se obtiene ioduro de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sal cristalina amarillo pálido, punto de fusión 206-208°C. con descomposición.

EJEMPLO 25.

- 25: En 10 partes de ácido clorhídrico acuoso 1N, caliente se disuelven 1,91 partes de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina. A esta solución se añade una solución de 1,6 partes de salicilato sódico en 10 partes de agua caliente. La mezcla se
30. enfría en agua helada, se filtra y el residuo sólido

256101



se lava con agua helada y se seca. Así se obtiene salicilato de 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino incoloro, punto de fusión 129-130°C.

5. EJEMPLO 26.

En 10 partes de ácido clorhídrico acuoso 1N, caliente, se disuelven 1,91 partes de 2-amino-7-metil-3-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)pirimidina. A esta solución se añade una solución de 1,99 partes de 1:1'-metileno-bis (ácido 2-hidroxi-3-naftoico) en 11 partes de solución acuosa 1N de hidróxido sódico. La mezcla se enfría en agua helada y el producto sólido se recupera por filtración y se seca. Así se obtiene la sal de ácido 1:1'-metileno-bis(2-hidroxi-3-naftoico) de la 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de un sólido amarillo, punto de fusión 280°C. con descomposición.

EJEMPLO 27.

Durante 2-1/2 minutos se calienta bajo reflujo 0,5 parte de ioduro de 6-(S-etilisotiosemicarbazido-1'-) 4-metil-2-n-propil-pirimidina, 5 partes de litargirio y 5 partes de 2-etoxietanol. El sólido se separa por filtración, y el filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida, y el residuo se extrae luego con acetato etílico en ebullición. El extracto en acetato etílico, se decolora con carbón vegetal y el filtrado se enfría en agua helada. El sólido se recupera por filtración, se lava con acetato de etilo, y se seca. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de sólido cristalino incoloro, punto de fusión 169°C.



256101

- El ioduro de 6-(S-etilisotiosemicarbazido-1'-
(4-metil-2-n-propilpirimidina, usado como material de
partida puede prepararse como sigue: se calientan bajo
reflujo, durante 1 hora, 2,25 partes de 6-(tiosemicarba-
zido-1'-)-4-metil-2-n-propilpirimidina, 40 partes de etanol
5. seco y 2 partes de ioduro de etilo. La suspensión se
disuelve gradualmente para dar una solución amarilla que
se evapora a sequedad sometida a presión reducida. El
sólido residual se disuelve en la cantidad mínima de
10. agua caliente, y la solución se neutraliza con acetato
sódico. El precipitado pegajoso se separa de la fase
acuosa por decantación y se tritura con acetato de
etilo. Así se obtiene ioduro de 6-(S-etilisotiosemi-
carbazido-1'-)-4-metil-2-n-propil-pirimidina en forma
15. de un sólido amarillo pálido, punto de fusión 180-182°C.
con descomposición.

EJEMPLO 28.

- En 32 partes de etanol se disuelven 2,3 partes
de monohidrato de 8-alil-2-amino-7-metil-5-n-propil-s-
20. triazolo-(2,3-c)-pirimidina, se añade 0,2 de parte de
óxido de platino y la mezcla se sacude en una atmósfera
de hidrógeno hasta absorberse 0,23 de parte de hidrógeno.
La mezcla se filtra a continuación, y el filtrado se
evapora a sequedad bajo presión reducida, y el sólido
25. residual se cristaliza en éter de petróleo (punto de
ebullición 60-80°C.). Así se obtiene 2-amino-7-metil-
5,8-di-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma
de un compuesto cristalino e incoloro, punto de fusión
127-128°C.



256101

EJEMPLO 29.

- En 50 partes de ácido acético que contengan 25 partes de agua, se disuelven 5 partes de monohidrato de 8-alilo-2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina. Se añaden lentamente, a 18,22°C., con agitación, 3,5 partes de bromo. La agitación se prosigue durante otros 30 minutos y la mezcla se enfría luego a 0°C. y el sólido se separa por filtración, se lava con agua helada, se seca y se cristaliza en etanol. Así se obtiene 2-amino-8(2',3'-dibromo-1'-n-propil)-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, en forma de un compuesto cristalino e incoloro, punto de fusión 145-146°C.

EJEMPLO 30.

- En 160 partes de acetona, a 18-22°C., se disuelven 1,25 partes de monohidrato de 8-alilo-2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina. Se añade una solución de 1,4 partes de permanganato potásico en 140 partes de agua, y la mezcla se mantiene a 18-22°C. hasta que desaparece el color del permanganato. El residuo oscuro se retira por filtración, y el filtrado se evapora a sequedad, cristalizándose el residuo en acetona. Así se obtiene 2-amino-8-(2',3'-dihidroxi-1'-n-propil)-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina en forma de un sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 177-179°C.

EJEMPLO 31.

- Se calienta una parte de 2-bromo-7-metil-5-n-propil-g-triazol-(2,3-c)-pirimidina punto de fusión 88°C. (éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C.) con 2 partes de amoníaco en 10 partes de β -etoxietanol,

256101



a 180°C., durante 48 horas. Después de enfriarla, se evapora la solución a sequedad a presión reducida, y el residuo se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 169°C.

5.

La 2-bromo-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)pirimidina usada como material de partida, puede obtenerse por la acción de oxibromuro de fósforo sobre la 2-hidroxi-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina que, a su vez, puede obtenerse por fusión de 6-(N-carbetoxi-N'-hidrazino)-4-metil-2-n-propil-pirimidina.

10.

EJEMPLO 32.

Se mezclan entre sí y se granulan con 20 partes de pasta de fécula o almidón de maíz al 10%, 10 partes de 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, 75 partes de lactosa y 22 partes de fécula o almidón de maíz. La mezcla se hace pasar a través de un tamiz de 16 mallas, se seca a una temperatura no superior a 60°C. y los gránulos se hacen pasar a continuación a través de un tamiz de 20 mallas. Se añade una parte de estearato magnésico, y la mezcla se comprime en forma de tabletas, cada una de las cuales contenga el peso deseado de ingrediente activo. Así se obtienen tabletas adecuadas para fines terapéuticos.

15.

20.

25.

La 2-amino-7-metil-5-n-propil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina usada como material de partida puede sustituirse por una proporción equivalente de 2-amino-5:7-di-n-propil-, 2-amino-5-n-propil-7-n-butil- o 2-amino-5-n-propil-7-etil-g-triazolo-(2,3-c)-pirimidina,

30.

256101



y se obtienen análogamente tabletas apropiadas para fines terapéuticos.

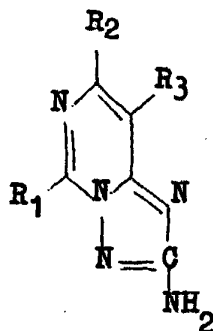
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del

5. invento, así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo
10. que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de derivados de pirimidina"; caracterizándose por lo siguiente:

12.-Procedimiento de obtención de derivados de pirimidina, caracterizado porque una forma tautomérica de éstos tiene la fórmula

15.

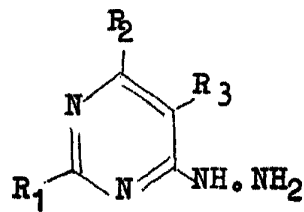


- en la que R_1 , R_2 y R_3 , que pueden ser iguales o distintos representan hidrógeno o radicales alkilo -que opcionalmente pueden estar sustituidos por hidroxilo, alcoxilo o halógenos; radicales alkenilo o cicloalkilo; R_1 y R_2 , que pueden ser iguales o distintos, representan radicales amino o mono- o di-alkilamino; R_1 representa un radical fenilo o alkiltilio; R_2 representa radicales alcoxilo o halógenos; R_3 representa un radical halógeno, o R_2 y R_3
- 20.

2561012



pueden unirse entre sí para formar un radical polimetilénico y las sales ácidas de adición del mismo, y por comprender el hacer reaccionar entre sí un derivado de pirimidil hidrazina de la fórmula

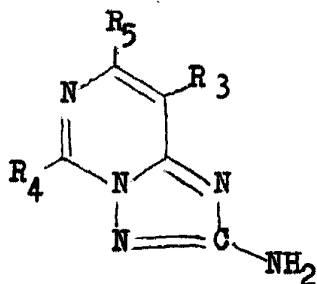


5. en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados indicados (excepto cuando R_1 y R_2 representan radicales amínicos o mono- o dialkilamínicos) o una sal del mismo, con haluro de cianogeno.
- 2^a.- Procedimiento, según lo especificado en
10. la reivindicación 1^a, caracterizado porque el haluro de cianogeno, es el cloruro o el bromuro de cianógeno.
- 3^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a o 2^a, caracterizado por hallarse presente un disolvente o diluyente.
15. 4^a.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1^a a 3^a, caracterizado por existir un ácido en el medio de reacción.
- 5^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 4^a, caracterizado porque el ácido es
20. el clorhídrico o el acético.
- 6^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque uno de los sustituyentes R_1 y R_2 representa un radical amínico o



256101

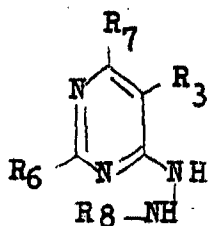
un radical mono- o di-alkilamínico, y por comprender el hacer reaccionar un derivado de pirimidina de la fórmula



5. en la que, de R_4 y R_5 , uno representa un radical alkiltio, o un radical halógeno, y el otro representa hidrógeno o un radical alquílico, y R_3 tiene el significado antes indicado, con amoníaco o con una mono- o di-alkilamina, a temperatura y presión elevadas.

10. 7^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 6^a, caracterizado porque el derivado de pirimidina empleado como material de partida se sustituye por el compuesto isómero correspondiente, que puede obtenerse de la pirimidil-hidrazina correspondiente, en la que uno de los sustituyentes R_1 y R_2 es un radical alkiltio o halógeno, por reacción con cloruro de cianogeno en condiciones esencialmente neutras.

15. 8^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado por comprender el cierre del anillo de un compuesto de la fórmula



256101²



en la que R_3 tiene el significado antes indicado, R_6 y R_7 representan radicales alquílicos o halógenos, y R_8 representa el radical $-\text{CONH}_2$, $-\text{CSNH}_2$, o $-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{S}\cdot\text{Alk}$ (en forma de una sal en la que Alk representa un radical alquílico).

5.

9^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8^a, caracterizado porque R_8 representa el radical $-\text{CONH}_2$ y el cierre del anillo se lleva a cabo calentando con un oxihaluro de fósforo, por ejemplo el oxiclóruo de fósforo.

10.

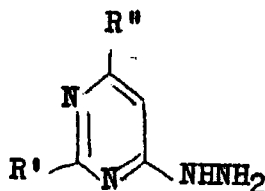
10^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 8^a, caracterizado porque R_8 representa el radical $-\text{CSNH}_2$ o $-\text{C}(\text{NH})\cdot\text{S}\cdot\text{Alk}$ (en forma de una sal) y el cierre del anillo se lleva a cabo calentando con un agente desulfurador.

15.

11^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 10^a, caracterizado porque el agente desulfurador es el litargirio.

20.

12^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado por comprender el calentar un compuesto de la fórmula,



en la que R' y R'' representan radicales alquílicos, con un compuesto de la fórmula



X - C(NH) - NYZ

con preferencia en forma de una sal del mismo, en la que X representa un radical amino o un radical alquil-tio inferior, e Y y Z representan hidrógeno o radicales alquílicos inferiores.

5. 13^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, caracterizado porque R₃ representa un radical alquílico, opcionalmente sustituido por radicales hidroxilo o halógenos, y por comprender la adición de radicales hidrógeno, hidroxilo o halógeno, respectivamente, al compuesto correspondiente en el que R₃ representa un radical alkenílico.

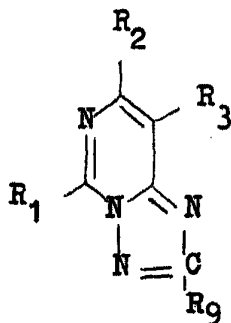
14^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13^a, caracterizado porque la adición de hidrógeno se realiza por reducción.

15. 15^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13^a, caracterizado porque la adición de radicales hidroxilo se lleva a cabo por oxidación, por ejemplo por medio de permanganato potásico.

20. 16^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 13^a, caracterizado porque la adición de radicales halógenos se lleva a cabo por reacción con un halógeno, por ejemplo bromo, en presencia de un diluyente.

25. 17^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1^a, y además por comprender la interacción de un compuesto de la fórmula

256101



en la que R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados, y R₉ representa un sustituyente reactivo y de amoníaco o una substancia susceptible de producirlo en el medio de reacción.

5. 18^a.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 17^a, caracterizado porque el sustituyente reactivo R₉ es un radical halógeno, por ejemplo un radical de bromo.

10. 19^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₃ representa hidrógeno, y R₁ y R₂, iguales o distintos representan radicales alquílicos.

15. 20^a.- Procedimiento, según lo especificado en las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R₃ representa hidrógeno, y R₁ y R₂, iguales o distintos, representan radicales, metilo, etilo, n-propilo, o n-butilo.

20. 21^a.- Procedimiento de obtención de derivados de pirimidina; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de treinta y ocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

27 FEB 1960