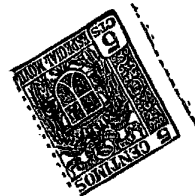


PAENTE DE INVENCIÓN



I.C.I. Case No. PH. 14174.

258470

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos".

=====

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

=====

Este invento se refiere a compuestos heterocíclicos y, más especialmente, se relaciona con derivados de s-triazol-(2,3-c)pirimidina, dotados de valiosas propiedades terapéuticas.

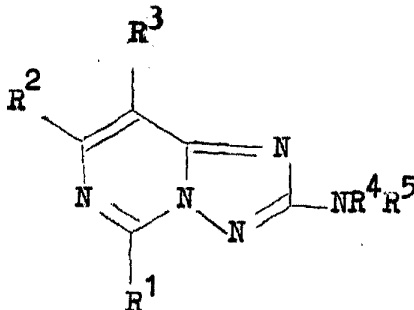
5.

De acuerdo con este invento se proporcionan



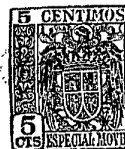
258470

derivados de s-triazol-(2,3-c)pirimidina, de la fórmula



5. en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales alquílicos -opcionalmente sustituidos- o radicales alkenílicos o halógenos;  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquílico, opcionalmente sustituidos, o un radical alkenílico o acílico, y  $R^5$  representa un radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alkenílico o aralquílico, o  $R^4$  y  $R^5$  se unen para formar, con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico, y de sus sales.

10. Como ejemplos adecuados de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden citarse los radicales metilo, etilo, propilo, amilo, hexilo, heptilo, alilo, trifluorometilo, 2:3-dihidroxipropilo, cloro y bromo. Los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  que son radicales alquílicos, opcionalmente sustituidos, pueden ser por ejemplo, radicales metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, octilo,  $\beta$ -hidroxietilo o metoxycarbonilmetilo. El sustituyente  $R^4$  que puede ser adicionalmente un radical acílico, puede ser un radical acetilo o benzoilo. Análogamente, el sustituyente  $R^5$  que puede ser un radical alkenílico o aralquílico, puede ser un radical



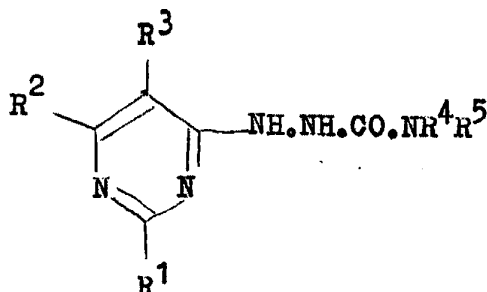
230410

alilo o bencilo. Los sustituyentes  $R^4$  y  $R^5$  pueden unirse para formar con el átomo de nitrógeno adyacente un anillo piperidínico o morfclínico.

- Los grupos preferidos de compuestos son aquellos en que  $R^1$  y  $R^2$  representan radicales alquílicos inferiores,  $R^3$  representa hidrógeno,  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquílico inferior, y  $R^5$  representa un radical alquílico o alkenílico inferior, siendo los radicales alquílico o alkenílico inferiores iguales o distintos, radicales metilo etilo, n-propilo, n-butilo o alilo.
5. Los compuestos preferidos son: 2-metilamino-, 2-etilamino-, 2-n-propilamino- y 2-alilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazol(2,3-c)pirimidina; 2-dietilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazol(2,3-c)pirimidina y 2-metilamino-5:7-di-n-propil-s-triazol(2,3-c)pirimidina.
10. 15.

- Los compuestos a que este invento se refiere, pueden aislarse y usarse como tales en forma de sales de los mismos, por ejemplo sales inorgánicas tales como cloruros, sulfatos o fosfatos, o de sales orgánicas, tales como oxalatos, salicilatos, succinatos, tartratos, cinamatos, resinatos, obteniéndose estos últimos mediante el empleo de resinas de poliestireno sulfonadas y de enlace cruzado, tal como la parte acídica de la molécula.
- 20.

- De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento de obtención de los mencionados derivados de s-triazol(2,3-c)pirimidina, que comprende el tratar un derivado de pirimidilsemicarbazida de la fórmula
- 25.



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  tienen los significados antes indicados, con un agente deshidratante por medio del cual se retiren los elementos formadores de agua, y se realice el cierre del anillo.

5. Debe tenerse presente que en las condiciones de reacción necesarias para llevar a cabo la deshidratación y el cierre del anillo, se realizan re-agrupaciones moleculares y los productos de la reacción no son derivados de s-triazol(4,3-c)pirimidina, sino de s-triazol(2,3-c)pirimidina. Debe tenerse presente también que el procedimiento citado no puede utilizarse cuando alguno de los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son sustituyentes reactivos que pueden reaccionar con el agente deshidratante.

10. Un agente deshidratante conveniente, pueden ser, por ejemplo, el oxiclорuro de fósforo o el pentaóxido de fósforo.

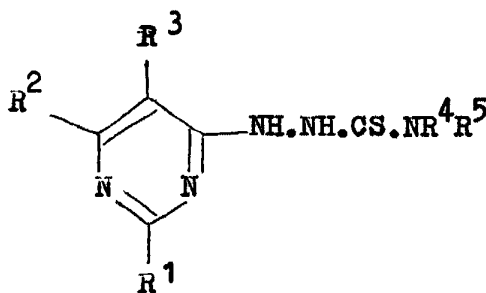
15. La reacción indicada puede realizarse en presencia de un disolvente o diluyente y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.
20. Los derivados de pirimidilsemicarbácida, utili-



258470

- zados como materiales de partida, pueden obtenerse por la reacción del derivado de la hidracinopirimidina correspondiente con el derivado del haluro carbámico correspondiente, y los derivados de pirimidilsemicarbacida utilizados como materiales de partida para la obtención de los derivados de s-triazol-(2,3-c)pirimidina en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno, pueden obtenerse por la reacción del derivado de hidrazinopirimidina correspondiente, con el isocianato correspondiente. Ambas reacciones pueden realizarse convenientemente en un disolvente o diluyente, por ejemplo benceno. Los derivados de hidrazinopirimidina, por su parte, pueden obtenerse por la reacción del derivado de la halógeno-pirimidina correspondiente, con hidrazina.

15. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los mencionados derivados de s-triazol(2,3-c)pirimidina, que comprende la desulfuración de un derivado de pirimidil-tiosemicarbacida, de la fórmula



20. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados antes indicados.



258470

La mencionada desulfuración puede realizarse, por ejemplo, calentando con un agente desulfurador, por ejemplo óxido de plomo, mercúrico o de cobre. Debe tenerse presente que el derivado de pirimidiltiosemicar-

5. bacida puede hallarse presente en forma de un derivado s-alkílico o s-aralkílico de la misma, por ejemplo el derivado s-etílico y en tal caso el procedimiento de desulfuración puede realizarse por la acción de calor solamente o, de modo más conveniente, calentando con un agente de desulfuración, por ejemplo óxido de plomo.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo  $\beta$ -etoxietanol, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

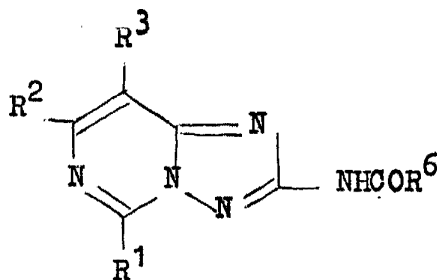
15. Los derivados de pirimidiltiosemicarbacida utilizados como materiales de partida, pueden obtenerse por la reacción del derivado de hidrazinopirimidina correspondiente, con el derivado de haluro de tiocarbamilo correspondiente, y los derivados de pirimidiltiosemicarbacida utilizados como materiales de partida para la obtención de los derivados indicados de s-triazol(2,3-c) pirimidina, en los que  $R^4$  representa hidrógeno, pueden obtenerse por la reacción del derivado de hidrazinopirimidina correspondiente, con el isotiocianato correspondiente.

25. De acuerdo con otra característica de este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de los derivados mencionados de s-triazol(2,3-c) pirimidina en los que  $R^4$  representa hidrógeno o un radical acílico, que comprende la reacción de un derivado
- 30.

258470



de s-triazol(2,3-c)pirimidina de la fórmula



5. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados antes indicados, y R<sup>6</sup> representa un radical alquílico inferior, con un agente de alquilación, alkenilación o aralkilación.

Debe tenerse presente que en determinadas condiciones de reacción, el sustituyente (COR<sup>6</sup>) se elimina por hidrólisis, reemplazándose de este modo por un átomo de hidrógeno.

10. Pueden ser agentes de alquilación adecuados, por ejemplo, los derivados alquílicos de ácidos inorgánicos, tales como el sulfato de dimetilo. La eliminación citada del sustituyente acílico (COR<sup>6</sup>) puede realizarse en presencia de hidróxidos de metal alcalino, tales como el hidróxido sódico, a temperaturas elevadas.

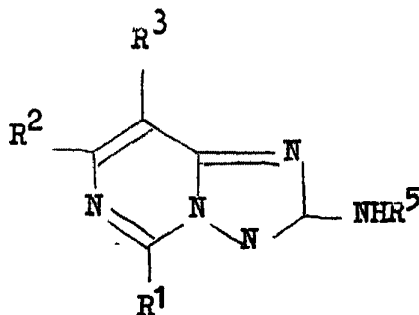
15. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo agua, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

20. Los derivados de 2-acilamino-s-triazol(2,3-c)pirimidina usados como materiales de partida pueden obtenerse por acilación de los derivados correspondientes de 2-amino-s-triazol(2,3-c)pirimidina, que, por su



parte, pueden obtenerse por reacción de los derivados correspondientes de 6-hidrazinopirimidina con un haluro de cianógeno en condiciones de reacción esencialmente acídicas.

5. De acuerdo con otra característica de este invento se proporciona un procedimiento para la obtención de los derivados mencionados de s-triazol(2,3-c)pirimidina, en los que  $R^4$  representa un radical acílico, que comprende la reacción de un derivado de s-triazol(2,3-c)pirimidina, de la fórmula
- 10.



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^5$  tienen el significado antes indicado, con un agente de acilación.

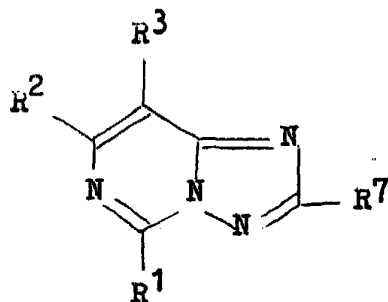
15. El mencionado agente de acilación puede ser por ejemplo un anhídrido de ácido, por ejemplo anhídrido acético, o un haluro de ácido, por ejemplo el cloruro de propionilo o de benzoilo. La reacción puede realizarse convenientemente en presencia de un diluyente o disolvente, por ejemplo ácido acético. El diluyente o disolvente citado puede actuar simultáneamente, como
20. agente de fijación de ácido, y puede por tanto ser una base orgánica, por ejemplo, piridina. La reacción puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

De acuerdo con otra característica de este



invento, se proporciona un procedimiento de obtención de los mencionados derivados de s-triazol(2,3-c) pirimidina, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados antes citados y R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical alquílico -opcionalmente sustituido- o un radical alkenílico, o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos para formar, con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico, que comprende la reacción de un derivado de s-triazol(2,3-c)pirimidina, de la fórmula

5.



10.

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado antes indicado y R<sup>7</sup> representa un sustituyente reactivo reemplazable, con una amina de la fórmula HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> en la que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados que acaban de indicarse.

15.

El sustituyente reactivo reemplazable (R<sup>7</sup>) mencionado, puede ser por ejemplo un radical halógeno, tal como un átomo de bromo o un radical alkilsulfonílico, por ejemplo un radical metilsulfonilo.

20

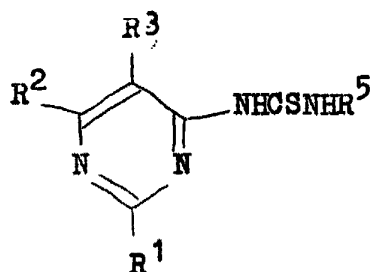
La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo etanol, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

De acuerdo con otra característica de este

2470



- invento se proporciona un procedimiento para la obtención de los derivados mencionados de s-triazol(2,3-c) pirimidina, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado antes indicado, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>5</sup> representa un radical alquílico o aralquílico, que comprende la
5. reacción de un derivado de pirimidina de la fórmula

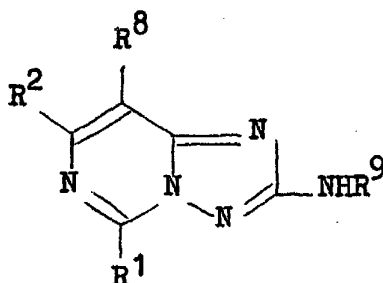


- en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados anteriormente indicados, con hidrazina, en presencia de un agente desulfurador, por ejemplo óxido de plomo.
10. La reacción se lleva a cabo con preferencia en presencia de un disolvente o diluyente, por ejemplo  $\beta$ -etoxietanol y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.
- De acuerdo con una característica ulterior de
15. este invento, se proporciona un procedimiento para la obtención de las mencionadas s-triazol(2,3-c)pirimidinas, en las que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado antes indicado, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>5</sup> representa un radical alquílico que contenga, por lo menos, 3 átomos
20. de carbono, o un radical dihidroxialquílico que contenga como mínimo 3 átomos de carbono, que comprende el hacer reaccionar un derivado de una s-triazol(2,3-c)pirimidina,



254470

de la fórmula



en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado, y  $R^8$  representa hidrógeno o un radical alquílico o

alkenílico, y  $R^9$  representa un radical alquílico o

5. alkenílico, a condición de que uno por lo menos de los grupos  $R^8$  y  $R^9$  represente un radical alkenílico, con un agente reductor o un agente oxidante.

El mencionado agente reductor es, con preferencia, hidrógeno en presencia de un catalizador metálico,

10. y el agente oxidante mencionado es, preferentemente, permanganato potásico. La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente o diluyente, y puede acelerarse o completarse por la aplicación de calor.

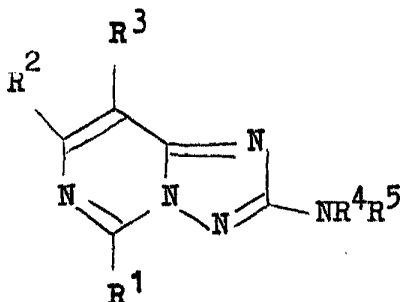
Los compuestos a que este invento se refiere, poseen valiosas propiedades terapéuticas, ya que están dotados de elevada actividad bronquiodilatadora y son por tanto útiles en el tratamiento del asma y de otras alteraciones respiratorias. Los mencionados compuestos presentan también actividad como agentes anti-inflamatorios,

15. analgésicos, sedativos y para la prevención de la tos.

20. De acuerdo con una nueva característica de este invento, se proporcionan composiciones farmacéuticas,



que comprenden por lo menos un derivado de s-triazol  
(2,3-c)pirimidina, de la fórmula



- en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales alquílicos, opcionalmente sustituidos, o radicales alkenílicos o halógenos; R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alkenílico o acílico, y R<sup>5</sup> representa un radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alkenílico o aralquílico,
5. 10. o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están unidos para formar, con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico, o una sal de aquellos, en mezcla con un soporte farmacéutico, atóxico, para los mismos.

- Las composiciones farmacéuticas pueden ser
15. para administración oral o parenteral o para aplicación local, y pueden presentarse, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, soluciones oleaginosas, suspensiones oleaginosas o emulsiones.

20. Son composiciones especialmente útiles las composiciones orales, por medio de las cuales el ingrediente activo puede administrarse en forma de una composi-

258470



ción sólida por ejemplo en tabletas, píldoras o cápsulas, o una composición líquida, por ejemplo en forma de solución, jarabe o suspensión, o en estado de polvo dispersable.

Las mencionadas composiciones se formulan con preferencia

5. de tal modo que cuando se usan como bronquiodilatadores o analgésicos, 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 usan en el tratamiento de la artritis reumática, cada unidad

10. de dosificación contenga entre 10 mg. y 750 mg., con preferencia entre 200 mg. y 500 mg., de ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas, pueden presentarse también en una forma adecuada para la administración parenteral, por ejemplo una solución o suspensión inyectable, en un medio acuoso u oleaginoso, o en estado de polvo estéril o dispersable, con el cual pueda prepararse una solución o suspensión inyectable.

15. Las composiciones farmacéuticas pueden presentar también una forma adecuada para la aplicación local, por ejemplo como polvos para insuflación, como pulverizaciones para inhalación, o como preparaciones en forma de aerosoles.

Las mencionadas composiciones pueden contener, opcionalmente, además, una o más drogas conocidas, que

25. pueden comprender por ejemplo un antihistamina u otro agente antiinflamatorio, por ejemplo 9-(2-dimetilamino-propil)-10-tio-1:9-diazo-antraceno, prednisolona, hidrocortisona, una sal de N-2,4-dimetilfenilacetamida, o N-amino-N'-p-tolilguanidina, un sedante, por ejemplo fenobarbitona, un agente antibacteriano, por ejemplo,
- 30.

258470



sulfadimidina o penicilina V, u otros fármacos dotados de actividad bronquiodilatadora, por ejemplo adrenalina o isoprenalina.

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

EJEMPLO 1.

10. Se calienta bajo reflujo, durante 3 horas, una mezcla de 1,8 partes de 4-metil-6-(4'-metilsemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina y 25 partes de oxiclورو de fósforo. A continuación se elimina la mayor parte del exceso de oxiclورو de fósforo, por destilación a presión reducida, y el resto se vierte en hielo. La solución resultante se neutraliza por adición de solución acuosa concentrada de hidróxido sódico y la mezcla se enfría a 0°C. Se filtra, y el residuo se lava con agua helada y se seca a 60°C. El sólido seco se calienta luego bajo reflujo, con acetato de etilo; la mezcla caliente se filtra y el filtrado se evapora hasta pequeño volumen y se enfría a 0°C. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 7-metil-2-metilamino-5-n-propil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina en forma de sólido cristalino y blanco, punto de fusión 121-122°C.

25. La 4-metil-6-(4'-metilsemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina utilizada como material de partida, puede obtenerse como sigue:

30. Se disuelven en 25 partes de benceno anhidro hirviente, 5 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina. Se añade lentamente a la solución hirviente



3470

- una solución de 0,6 parte de isocianato de metilo en 75 partes de benceno anhidro. Después de terminarse la adición, se separa un precipitado blanco, gelatinoso. La suspensión se calienta bajo reflujo durante otros 7 minutos y luego se enfría a 18-22°C., se diluye con 100 partes de éter y se enfría a 0°C. La mezcla se filtra, y el residuo se lava con eter y se cristaliza en etanol. Así se obtiene 4-metil-6-(4'-metilsemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 225-226°C.

EJEMPLO 2.

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando 8 partes de 6-(4'-etilsemicarbazilo-1')-4-metil-2-n-propilpirimidina, punto de fusión 210°C. y 67 partes de oxiclорuro de fósforo como materiales de partida. El producto bruto obtenido después de secar a 60°C., se cristaliza en acetato de etilo. Así se obtiene 2-etilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazol-(2,3-c)-pirimidina, en forma de sólido cristalino e incoloro, punto de fusión 133-134°C.

EJEMPLO 3.

- Se calientan durante 4 horas, bajo reflujo, 7,5 partes de 6-(4',4'-dietil-semicarbazilo-1')-metil-2-n-propilpirimidina y 50 partes de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se evapora a continuación a pequeño volumen, bajo presión reducida, y el residuo se vierte en hielo. La mezcla acuosa así obtenida se neutraliza con hidróxido sódico concentrado y se extrae varias veces con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca y evapora a sequedad, proporcionando un aceite que se disuelve

258470



5. en éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C.). Esta solución se enfría luego a 0°C. después de lo cual se separa un sólido cristalino que se separa por filtración, se lava con éter de petróleo a la temperatura del hielo (punto de ebullición 40-60°C), y se seca. Así se obtiene 2-dietilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c) pirimidina en forma de sólido incoloro y cristalino, punto de fusión 35-36°C.
10. La 6-(4',4'-dietilsemicarbazilo-1')-4-metil-2-n-propilpirimidina usada como material de partida, puede obtenerse como sigue.
15. Se disuelve 20 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina en 53 partes de benceno, bajo reflujo, y se añaden 8,16 partes de cloruro de dietilcarbamilo. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 10 minutos, y luego se enfría a 18-22°C. Se añade 50 partes de éter a la mezcla y a continuación se enfría en agua helada, y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad dando un residuo sólido que se cristaliza en acetato de etilo.
20. Así se obtiene 6-(4',4'-dietilsemicarbazilo-1')-4-metil-2-n-propilpirimidina, punto de fusión 158-160°C.

EJEMPLO 4.

25. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 3, usando 9 partes de 2,4-dimetil-6-(4'-metilsemicarbazilo-1')pirimidina, punto de fusión 234°C. y 150 partes de oxiclорuro de fósforo como material de partida. El extracto en acetato de etilo así obtenido se lava con agua, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se cristaliza en etanol y así se obtiene 2-metil-
30. amino-5,7-dimetil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de



258470

fusión 172°C.

EJEMPLO 5.

5. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, usando como materiales de partida 9 partes de 2-n-propil-4-metil-6-(4'-n-butilsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 186-188°C., y 167 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 84-85°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C.)

10. EJEMPLO 6.

15. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1 utilizando como materiales de partida 10 partes de 2-n-propil-4-metil-6-(4'-alilsemicarbazilo-1')pirimidina; punto de fusión 200°C., y 84 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-alilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 114°C. (de acetato de etilo).

EJEMPLO 7.

20. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, usando como materiales de partida 5 partes de 2-n-propil-4-metil-6(4'-terc-octilsemicarbazido-1')-pirimidina, punto de fusión 140°C. (preparado partiendo de 2-n-propil-4-metil-6-hidrazinopirimidina y octilisocianato-terc. o sea 1,1,3,3-tetrametil-n-butilisocianato) y 86 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-terc-octilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 74°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C.).

EJEMPLO 8.

30. Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4 utilizando como materiales de partida 9 partes



258470

de 2,4-di-n-propil-6-(4'-metilsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 184°C., y 134 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 85-86°C.

5. (de éter/éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C.).

EJEMPLO 9.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 1, utilizando como materiales de partida 10 partes de 2-n-pentil-4-metil-6-(4'-alilsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 180-182°C., y 84 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-alilamino-5-n-pentil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 90-91°C.

10.

(de éter de petróleo punto de ebullición 60-80°C.)

EJEMPLO 10.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4 usando como materiales de partida 10 partes de 2-n-propil-4-metil-5-alil-6-(4'-n-butylsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 94-96°C. y 167 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-n-butylamino-5-n-propil-7-metil-8-alil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 84-85°C. (de acetato de etilo).

15.

20.

EJEMPLO 11.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, usando como materiales de partida 7 partes de 2-n-propil-4-n-heptil-6-(4'-n-butylsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 174-176°C. y 117 partes de oxiclорuro de fósforo. Así se obtiene 2-n-butylamino-5-n-propil-7-n-heptil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 63-64°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C.).

25.

30.



EJEMPLO 12.

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, usando como materiales de partida 4,5-partes de 2-n-propil-4-metil-5-n-hexil-6-(4'-n-butil-semicarbazilo-1')pirimidina, punto de fusión 89-90°C. (de 2-n-propil-4-metil-5-n-hexil-6-hidroxipirimidina, punto de fusión 77-78°C. al cloro compuesto correspondiente, y el hidrozino-compuesto correspondiente que se hace reaccionar con n-butilisocianato) y 75 partes de oxicloruro de fósforo. Así se obtiene 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-8-n-hexil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 68-69°C. (de éter de petróleo punto de ebullición 40-60°C.).

EJEMPLO 3.

- Se calientan durante 3 horas bajo reflujo, 23 partes de 4-(4'-n-butilsemicarbazilo-1'-)-2-n-propil-6-trifluorometilpirimidina, punto de fusión 177-178°C. y 177 partes de oxicloruro de fósforo. Después de eliminar por destilación el exceso de oxicloruro de fósforo, el residuo se vierte en una solución de 60 partes de hidróxido sódico y 400 partes de hielo. El precipitado se separa por filtración y se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Así se obtiene 2-n-butilamino-5-n-propil-7-trifluorometil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 104-105°C.

25. EJEMPLO 14.

- Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 4, utilizando como materiales de partida 5 partes de 2-n-propil-4-metil-6-(4'-metoxicarbonilmetilsemicarbazilo-1'-)pirimidina, punto de fusión 164°C., y 84 partes de oxicloruro de fósforo. Así se obtiene 2-metoxicarbonil-



metilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 139-140°C. (de etanol).

EJEMPLO 15.

5. En 28 partes de 2-etoxietanol, 3 partes de 4-metil-6-(4'-metiltiosemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina y se añaden 11,2 partes de litargirio. La suspensión se calienta, bajo reflujo, durante 90 minutos y luego se enfría a 18-22°C. y se filtra. El filtrado se evapora luego a sequedad, a presión reducida, y el residuo sólido
10. se cristaliza primero en acetato de etilo y luego de éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Así se obtiene 7-metil-2-metilamino-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c) pirimidina, en forma de sólido cristalino incoloro, punto de fusión 120-122°C.
15. La 4-metil-6-(4'-metiltiosemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina, usada como material de partida, puede obtenerse como sigue:
- Se disuelven 5 partes de 6-hidrazino-4-metil-2-propil-pirimidina, en 20 partes de benceno, bajo reflujo, y se añaden gota a gota a la solución 2,2 partes de isotiocianato de metilo. Cuando la adición es completa, la solución se calienta durante 5 minutos sometida a reflujo. La suspensión se enfría luego a 20°C., se diluye con 20 partes de éter y se enfría a 0°C. La mezcla se
20. filtra, y el residuo sólido se lava con éter y se cristaliza en etanol. Así se obtiene 4-metil-6-(4'-metiltiosemicarbazilo-1')-2-n-propilpirimidina, en forma de sólido incoloro, punto de fusión 179-180°C.

EJEMPLO 16.

30. Se agita una solución de 1,75 partes de



- 2-acetamido-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c-)pirimidina en 22,5 partes de hidróxido sódico acuoso al 8%, a 18-22°C. y se añaden gota a gota 1,9 partes de sulfato de dimetilo. Media hora después de terminarse la adición, la suspensión se enfría a 0°C., se filtra y el residuo sólido se lava con agua helada y se seca a 60°C. Luego se cristaliza en acetato de etilo y así se obtiene 7-metil-2-metilamino-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 120-122°C.
- 5.
10. La 2-acetamido-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, usada como material de partida, puede obtenerse como sigue:
- Se mezclan y se mantienen a 20°C. durante 24 horas, 5 partes de 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, 12,5 partes de ácido acético y 13,7 partes de anhídrido acético, y luego se enfrían a 0°C. y se filtra. El residuo sólido se lava con etanol frío y se recristaliza en etanol. Así se obtiene 2-acetamido-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina,
- 15.
20. punto de fusión 174°C.
- La 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina usada como material de partida puede obtenerse como sigue:
- Se disuelven 5 partes de 6-hidracino-4-metil-2-n-propilpirimidina, punto de fusión 87°C. (de 6-cloro-4-metil-2-n-propilpirimidina, punto de ebullición 108-110°C./24 mm e hidrato de hidracina en etanol) en 30 partes de ácido clorhídrico acuoso al 3,6% a 25°C. A través de la solución que se mantiene a 25-32°C., se
- 25.
30. hace barbotar una corriente de cloruro de cianógeno



253460

- previamente lavado con agua, hasta que se han absorbido 2 partes del gas. La solución resultante se cierra y deja en reposo durante una hora a 18-22°C. Se elimina por evaporación a presión reducida y a 18-22°C., el cloruro de cianógeno en exceso. A continuación se añaden 10 partes de acetato sódico cristalino y la mezcla se enfría durante 1 hora a 0°C. y luego se enfría. El residuo sólido se lava perfectamente con agua y se seca a 60°C. Se cristaliza en etanol y así se obtiene 2-amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 169°C.

EJEMPLO 17.

- Se disuelve 1 parte de 2-acetilamino-8-bromo-7-metil-5-n-propil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 158-160°C. (de 2-amino-8-bromo-7-metil-5-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina y anhídrido acético, aumentando bajo reflujo) en 50 partes de solución N de hidróxido sódico, a 20°C. Se añaden 2 partes de sulfato de dimetilo y la mezcla se sacude y conserva a 20°C. durante 30 minutos. La mezcla se filtra a continuación y el residuo se lava con agua y se seca. Así se obtiene 2-(N-acetil-N-metil)amino-8-bromo-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 96°C., después de cristalización en etanol acuoso.

25. EJEMPLO 18.

- Se sacuden durante 16 horas a 20°C., 5 partes de 2-acetilamino-5-etil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 184-185°C., 125 partes de solución N de hidróxido sódico y 10 partes de sulfato de dimetilo. La mezcla se filtra a continuación y el residuo se lava



258470

con agua y se seca. Así se obtiene 5-etil-7-metil-2-metilamino-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 180-182°C., después de cristalización en etanol acuoso.

EJEMPLO 19.

5. Se mantiene durante 15 horas a 18-22°C. y luego se calienta bajo reflujo durante 30 minutos, una mezcla de 1,3 partes de 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 5 partes de ácido acético y 1,25 partes de anhídrido acético. La solución resultante se evapora a sequedad a presión reducida y el residuo se cristaliza dos veces en éter de petróleo (punto de ebullición 40-60°C.). Así se obtiene 2-(N-acetil-N-metil)amino-5,7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 41-43°C.
- 10.

15.  EJEMPLO 20.

- Se mezclan y enfrían a 0°C., una parte de 7-metil-2-metilamino-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y 20 partes de piridina. Se añade 1 parte de cloruro de benzoilo y la mezcla se calienta a 100°C. durante 2 horas, se enfría y se vierte en agua. Se añade ácido clorhídrico 2N hasta que la mezcla tiene un pH de 2,5. La mezcla se extrae a continuación con éter y el extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo así obtenido se disuelve en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C. y la solución se vierte en una columna de alúmina que luego se lava con éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Los líquidos de lavado se desechan y el producto se separa de la columna, con metanol. La solución metanólica así obtenida se evapora hasta
- 20.
- 25.
30. pequeño volumen y se añade agua,. La mezcla se filtra y



258470

el residuo se lava con metanol acuoso, y se seca. Así se obtiene 2-(N-benzoil-N-metil)amino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 76°C., después de cristalización en etanol acuoso.

5. EJEMPLO 21.

Se añade 1 parte de cloruro de propionilo a una mezcla de 1 parte de 7-metil-2-metilamino-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y 20 partes de piridina a 0°C. y la mezcla se calienta luego a 100°C. durante 1 hora,

10. se enfría y se vierte en agua. Se añade ácido clorhídrico 2N hasta que la mezcla tiene un pH = 2 y la mezcla se extrae en éter. El extracto etéreo se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo así obtenido se hierve con éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.)

15. y la mezcla se filtra, y el filtrado se evapora. Así se obtiene 7-metil-2-(N-metil-N-propionil)-amino-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 76°C., después de cristalización en etanol acuoso.

EJEMPLO 22.

20. En un tubo cerrado se calientan durante 48 horas a 150°C., y luego se enfrían, 1 parte de 2-bromo-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, 1 parte de isopropilamina y 3 partes de etanol seco. La solución resultante se evapora a sequedad sometida a presión

25. reducida, y el residuo se tritura con un exceso de solución acuosa de hidróxido sódico, y luego se extrae con acetato de etilo. El extracto en acetato de etilo se seca y evapora, y el aceite residual se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Así se

30. obtiene 2-isopropilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo



258470

(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 94-96°C.

La 2-bromo-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina usada como material de partida, puede obtenerse de acuerdo con el procedimiento (I) o (II) que se indican a continuación.

5.

(I)- Se añaden gradualmente a 51 partes de ácido bromhídrico al 48%, enfriado a -15°C., 20 partes de 2-amino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina punto de fusión 169°C. (de 6-hidrazina-4-metil-2-n-propil-

10.

pirimidina y cloruro de cianógeno en ácido clorhídrico acuoso). Se añaden gota a gota 22,6 partes de bromo, con agitación por debajo de 0°C. seguido inmediatamente por una solución de 16,6 partes de nitrito sódico en 30 partes de agua, también añadido gota a gota por debajo

15.

de 0°C. La mezcla se agita a continuación durante otros 30 minutos a 0°C. y se añaden, por debajo de 25°C. 116 partes de hidróxido sódico acuoso concentrado. La suspensión resultante se filtra y el residuo sólido y el filtrado se extraen con acetato de etilo. Los extractos

20.

en acetato de etilo, combinados, se secan y evaporan a sequedad, a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.) y así se obtiene 2-bromo-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 86-88°C.

25.

(II) - Se calientan a 140°C. durante 2 horas, 1 parte de 2-hidroxi-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 185°-186°C. (de 2-n-propil-4-metil-6-carbetoxi hidrazina, pirimidina, punto de fusión 115-116°C. susceptible de obtenerse del cloro compuesto

30.

correspondiente y de carbetoxi hidrazina) y 5 partes de



oxibromuro de fósforo. La mezcla se vierte en hielo y un exceso de hidróxido sódico, y se extrae con acetato de etilo, para dar el producto deseado, punto de fusión 86-88°C.

5. EJEMPLO 23.

- Se repite el procedimiento descrito al principio del ejemplo 22, y así se obtiene de 1,55 partes de n-hexilamina, 2-n-hexilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 73-74°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C; de 1,3 partes de piperidina, 2-piperidina-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 80-82°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C.; de 1,28 partes de etanolamina, 2-β-hidroxi-etilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 129-130°C. (de acetato de etilo; de 2,54 partes de dietanolamina, 2-bis-(β-hidroxi-etil)-amino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 97-98°C. (de acetato de etilo); de 2,42 partes de bencilamina, 2-bencil-amino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 112-114°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C.) y de 2,4 partes de morfolina, 2-morfolino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 92-94°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C.).

EJEMPLO 24.

- Se calientan en un tubo cerrado a 150°C. durante 48 horas, y luego se enfrían, 1 parte de 2-bromo-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 4,49 partes de di-n-hexilamina y 8 partes de etanol seco. La solución resultante



256470

- se evapora a sequedad sometida a presión reducida, y el residuo se tritura con exceso de hidróxido sódico N-acuoso, y se extrae luego con acetato de etilo. La evaporación de la solución en acetato de etilo, proporciona un aceite que se somete a la destilación en vapor hasta separar toda la di-n-hexilamina. El residuo se enfría, se extrae con acetato de etilo y la solución en acetato de etilo se evapora a sequedad. El aceite resultante se cristaliza a continuación en éter de petróleo, (punto de ebullición 40-60°C.). Así se obtiene 2-di-n-hexilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 40-42°C.

EJEMPLO 25.

- Se calienta en un tubo cerrado, a 120-130°C. durante 16 horas, una mezcla de 13 partes de 2-metil-sulfonil-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y de 17 partes de piperidina. La mezcla se diluye con agua y así se obtiene 7-metil-2-piperidino-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 80-82°C.

- La 2-metilsulfonil-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina usada como material de partida puede obtenerse como sigue:

- Durante 5 minutos se añade con agitación a 90 partes de ácido sulfúrico concentrado, a 20-25°C., 12 partes de 2-metil-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 55°C. (de 2-tiol-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 216-217°C. y sulfato de dimetilo en carbonato sódico acuoso; el compuesto tiólico citado se obtiene de 4-hidrazino-6-metil-2-n-propilpirimidina y disulfuro de

258470



- carbono en n-butanol, a 130°C.). Se añaden a continuación, durante 10 minutos, 25 partes de persulfato amónico finamente pulverizado, manteniendo la temperatura a 20-25°C. Después de agitar durante otras 2,5 horas, la mezcla de
5. reacción se añade a 300 partes de agua helada, y la mezcla se filtra. El residuo sólido se cristaliza en metanol y se obtiene de este modo 2-metilsulfonil-7-metil-5-n-propil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 127-128°C.
10. EJEMPLO 26.  
Se calientan durante 16 horas a 120-130°C. en un tubo cerrado, 25 partes de 2-metilsulfonil-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y 90 partes de una solución al 20% peso/peso de dimetilamina en etanol. La
15. mezcla de reacción enfriada, se diluye con 200 partes de agua, y la mezcla se filtra. El residuo sólido así obtenido, es 2-dimetilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 92-93°C.
- EJEMPLO 27.
20. Se disuelven en 30 partes de  $\beta$ -etoxietanol 5,1 partes de 4-(N'-metiltio ureido-N)2:6-dimetilpirimidina punto de fusión 156-157°C. (de 4-amino-2:6-dimetilpirimidina e isotiocianato de metilo en o-diclorobenceno, a 150°C.). Se añaden 6,5 partes de hidrato de hidracina
25. (64% peso/peso) y la mezcla se agita y calienta de 125 a 130°C. A continuación se añaden en porciones 17,5 partes de litargirio, y la suspensión se agita y calienta durante 30 minutos sometida a reflujo. Después de filtración del sulfuro de plomo, el filtrado se evapora en vacío,
30. y el residuo se cristaliza en etanol. Así se obtiene



258470

2-metilamino-5:7-dimetil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina,  
punto de fusión 171-172°C.

- Trabajando de modo análogo, se obtienen: de
- 2-n-propil-4-metil-6-aminopirimidina, punto de fusión
5. 148-150°C. e isotiocianato de metilo o isotiocianato de etilo, o n-isotiocianato de propilo-n- las correspondientes 4-(N'-metil-, N'-etil- o N'-n-propil-tioureido-N)2-n-propil-6-n-metilpirimidinas que, por tratamiento con hidrato de hidrazina, proporcionan las correspondientes
10. 2-metilamino-, 2-etilamino- y 2-n-propilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidinas.

EJEMPLO 28.

- Se disuelven 23 partes de 4-(N'-n-butiltioureido-N)-2:6-dimetilpirimidina, punto de fusión 133-134°C.
15. (de 4-amino-2:6-dimetilpirimidina e isotiocianato de butilo-n- a 200°C. durante 2 horas) en una mezcla de 200 partes de  $\beta$ -etoxietanol y 50 partes de hidrato de hidrazina (64% peso/peso) a 50°C. Se añaden 100 partes de litargirio y la mezcla se hace hervir suavemente
20. durante 5 minutos. Después de filtrar el sulfuro de plomo, el filtrado se evapora en vacío, y el residuo gomoso se trata con éter de petróleo (punto de ebullición 60/30°C.) y ácido sulfúrico diluído para dar un pH de 3. La mezcla se filtra y el residuo sólido se cristaliza en
25. éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Así se obtiene 2-n-butilamino-5:7-dimetil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 100-101°C.

EJEMPLO 29.

- Se disuelven 30 partes de 5-etil-6-(N'-metil-tioureido-N)-2:4-di-n-propilpirimidina (sostenida de
- 30.

258470



- 6-amino-5-etil-2:4-di-n-propilpirimidina e isotiocianato de metilo a 150°C. durante 12 horas) en una mezcla de 100 partes de  $\beta$ -etoxi-etanol y 50 partes de hidrato de hidrazina (64% peso/peso). La solución se calienta a
5. 80°C. y se añaden en porciones 100 partes de litargirio. La mezcla se hierve a continuación suavemente durante 5 minutos y, después de calentar a 80°C., se filtra para separar el sulfuro de plomo. El filtrado se evapora en vacío, y el residuo se digiere con agua y ácido clorhídrico
10. diluido suficiente para dar una mezcla de pH = 3 y luego se filtra. El residuo sólido se cristaliza en metanol acuoso y proporciona de este modo 8-etil-2-metilamino-5:7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 106°C.
15. EJEMPLO 30.  
Se añade 0,1 parte de óxido de platino catalizador, a una solución de 2,2 partes de 2-alilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina en 24 partes de etanol, y la mezcla se sacude con hidrógeno a 20°C.
20. y a la presión atmosférica durante 40 minutos. El catalizador se retira por filtración, el filtrado se evapora a sequedad a presión reducida, y el residuo se cristaliza en éter de petróleo (punto de ebullición 60-80°C.). Así se obtiene 2-n-propilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo
25. (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 97-98°C.
- De modo análogo se obtienen: de 2-alil-5-n-pentil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 2-n-propil-amino-5-n-pentil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)-pirimidina, punto de fusión 88°C., y de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-
30. metil-8-alil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 2-n-butilamino-



5,8-di-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina,  
punto de fusión 62-63°C.

EJEMPLO 31.

5. Se añaden 1,4 partes de permanganato potásico en 180 partes de agua, a una solución de 155 partes de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-8-alil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina en 160 partes de acetona a 18-22°C. y la mezcla se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y luego se filtra. El filtrado se evapora a presión
10. reducida hasta pequeño volumen y la mezcla así obtenida se enfría luego a 0°C. durante 20 horas y se filtra. El residuo sólido se lava con agua helada y se seca a 50°C. Así se obtiene 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-8-(2'3'-dihidroxi-propil-1'-)s-triazolo (2,3-c)pirimidina,
15. punto de fusión 158-160°C.

EJEMPLO 32.

20. Se añade una solución de 0,8 partes de salicilato sódico en 2 partes de agua, a una solución de 0,1 partes de 2-metilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina en la cantidad mínima de ácido clorhídrico 1N, a 20°C. La mezcla se enfría en agua helada y el precipitado pegajoso se recupera por filtración y se cristaliza en etanol. Así se obtiene salicilato de 2-metilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de
25. fusión 80-82°C.

EJEMPLO 33.

30. En 1 parte de etanol caliente, se disuelven 0,1 parte de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-8-alil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, y 0,05 parte de ácido salicílico. La solución se enfría a continuación en agua helada



25067

y el precipitado se recupera por filtración, se lava con un poco de etanol a la temperatura del hielo, y se seca en aire. Así se obtiene salicilato de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-8-alil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina,

5. punto de fusión 79-80°C.

EJEMPLO 34.

Se hace pasar cloruro de hidrógeno seco a través de una solución de 0,1 parte de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina en 3 partes de éter anhidro, hasta que no se realiza más precipitación. El precipitado se recupera por filtración, se lava con éter y se seca en vacío. Así se obtiene cloruro de 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 127-129°C. después de ablandamiento preliminar.

15.

EJEMPLO 35.

Se disuelve 1 parte de 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, en la cantidad mínima de ácido acético acuoso al 20%, a 18-22°C. Se añade gradualmente resina Dowex 50-X o Zeocarb 225 gradualmente, con agitación hasta que el líquido que sobrenada no proporciona más precipitado con ácido clorhídrico acuoso 2N, seguido por nitrito sódico. La resina se retira por filtración y se seca en aire y así se obtiene un resinato derivado de 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina.

20.

25.

EJEMPLO 36.

En 2 partes de acetona se disuelven 0,1 parte de 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, y 0,1 parte de ácido oxálico. La solución se mantiene a

30.



2504 J

18-22°C. durante 48 horas, y luego se filtra. El residuo sólido se cristaliza en acetato de etilo, y así se obtiene oxalato de 2-metilamino-5,7-di-n-propil-s-triazolo (2,3-c) pirimidina, punto de fusión 110-112°C.

5. EJEMPLO 37.

Se repite el procedimiento descrito en el ejemplo 3, excepto que se emplean, como materiales de partida, 6 partes de 2-n-propil-4-metil-6-(4'- $\beta$ -fenil-semicarbazido-1'-)pirimidina y 100 partes de oxiclorigeno de fósforo. Así se obtiene 2- $\beta$ -fenetilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, punto de fusión 99-100°C. (de éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C.

10. La 2-n-propil-4-metil-6(4'- $\beta$ -fenetilsemicarbazido-1'-)pirimidina usada como material de partida, puede obtenerse por el procedimiento descrito al final del ejemplo, 1, partiendo de 5 partes de 2-n-propil-4-metil-6-hidrazino-pirimidina en 44 partes de benceno seco, y 4,9 partes de  $\beta$ -fenetilisocianato en 3,8 partes de benceno seco. Así se obtiene 2-n-propil-4-metil-6-(4'- $\beta$ -fenetil-semicarbazido-1'-)pirimidina, punto de fusión 204°C.

15. EJEMPLO 38.

En 44 partes de xileno hirviente se disuelven 2,5 partes de 2-n-propil-4-metil-6(4'-n-butylsemicarbazido-1'-)pirimidina. Se añaden 5 partes de pentóxido de fósforo y la mezcla se calienta sometida a reflujo durante 1 hora, se enfría y luego se evapora a sequedad, a presión reducida. El residuo se trata con hielo y un exceso de hidróxido sódico concentrado, y luego se extrae en acetato de etilo.

20. El extracto en acetato de etilo se seca, se evapora a

25.

30.



sequedad y el residuo se cristaliza en éter de petróleo, punto de ebullición 60-80°C. Así se obtiene 2-n-butilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 84-85°C.

5. EJEMPLO 39.

En 15 partes de 2-etoxietanol, se disuelven 3 partes de ioduro de 2-n-propil-4-metil-6(4'-isobutil-s-etil-tiosemicarbazilo-1'-)pirimidina. Se añaden 2 partes de litargirio y la mezcla se calienta sometida a reflujo, durante 30 minutos, se enfría y se filtra. El filtrado se evapora a sequedad, a presión reducida, y luego se extrae exhaustivamente con éter de petróleo en ebullición (punto de ebullición 60-80°C.). La evaporación del extracto resultante proporciona un aceite que se trata con ácido pícrico en exceso, disuelto en etanol. Así se obtiene picrato de 2-isobutilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 176-177°C. (de etanol).

El picrato se trata con exceso de ácido clorhídrico acuoso N y la mezcla se extrae con éter. La solución ácida restante, se neutraliza con solución de hidróxido sódico en exceso, y la mezcla se extrae con acetato de etilo. La solución en acetato de etilo se seca y evapora a sequedad, y el residuo se cristaliza en éter de petróleo, punto de ebullición 40-60°C. Así se obtiene 2-isobutilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, punto de fusión 78-80°C.

El cloruro de 2-n-propil-4-metil-6(4'-isobutil-s-etiltiosemicarbazilo-1'-)pirimidina usado como material de partida, puede prepararse como sigue: en 3 partes de



258470

- etanol amino caliente se disuelven, bajo reflujo, 2 partes de 2-n-propil-4-metil-6(4'-isobutiltiosemicarbazido-1'-)pirimidina (susceptible de obtenerse partiendo de 6-hidrazino-4-metil-2-n-propilpirimidina e isotiocianato de isobutilo, según el procedimiento del final del ejemplo 15). Se añaden 1,1 partes de ioduro de etilo, la mezcla se calienta durante 30 minutos sometida a reflujo, se enfría y luego se evapora a sequedad, a presión reducida. Así se obtiene ioduro de 2-n-propil-4-metil-6(4'-isobutil-s-etiltiosemicarbazido-1'-)pirimidina, en forma de aceite amarillo pálido.

EJEMPLO 40.

- Se disuelven 3 partes de ioduro de 2-n-propil-4-metil-6-(4'-isobutil-s-etil-tiosemicarbazido-1'-)pirimidina en 15 partes de 2-etoxietanol, y la solución se calienta bajo reflujo durante 30 minutos, y luego se enfría y se filtra. La mezcla de reacción se trabaja luego de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 39 y así se obtiene 2-isobutilamino-5-n-propil-7-metil-s-triazolo-(2,3-c) pirimidina, punto de fusión 78-80°C.

EJEMPLO 41.

- Una mezcla de 10 partes de 2-metilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 75 partes de lactosa y 22 partes de almidón de maíz, se granula con una cantidad suficiente de pasta de almidón de maíz al 10% y la masa húmeda así obtenida, se pasa a través de un tamiz de malla nº 12. Los gránulos así obtenidos se secan en una corriente de aire a 65°C. y luego se hacen pasar a través de un tamiz de malla nº 16, para romper



258470

los agregados; se añade una parte de estearato de magnesio y la mezcla se comprime en forma de tabletas que contengan el peso deseado de ingrediente activo. Las tabletas con una proporción de 10 o 20 mg. de ingrediente activo, son adecuadas para fines terapéuticos.

5.

El procedimiento que acaba de describirse se repite utilizando como ingrediente activo, 2-etilamino-, 2-n-propilamino- o 2-alilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo (2,3-c)pirimidina, o 2-dietilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina o 2-metilamino-5:7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y se obtienen de modo análogo tabletas adecuadas para fines terapéuticos.

10.

N O T A

15.

Descrita suficientemente la naturaleza del 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. También

20.

se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 15 de junio de 1959, nº 20383/59, acogiéndose por lo tanto, a los beneficios que conceden los convenios internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención

25.

por 20 años en España: "Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos", caracterizándose por lo siguiente:

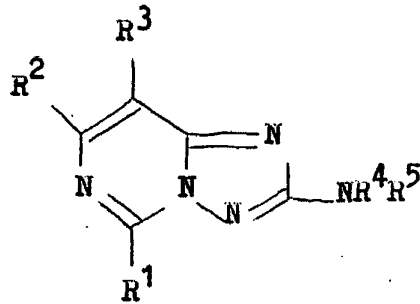
30.

1º.- Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos, caracterizado por ser estos derivados de



258470

s-triazolo(2,3-c)pirimidina, de la fórmula

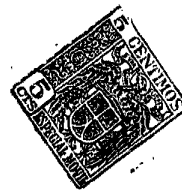


- en la que  $R^1$ ,  $R^2$ , y  $R^3$ , que pueden ser iguales o distintos, representan hidrógeno o radicales alquílicos -opcionalmente sustituidos- o radicales alkenílicos o halógenos;  $R^4$  representa hidrógeno o un radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alkenílico o acílico, y  $R^5$  representa un radical alquílico -opcionalmente sustituido- o un radical alkenílico o aralquílico, o  $R^4$  y  $R^5$  se unen para formar, con átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico, y sus sales.
- 5.
- 10.

- 2ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son radicales metilo, etilo, propilo, amilo, hexilo, heptilo, alilo, trifluorometilo, 2:3-dihidroxi-propilo, cloro o bromo.
- 15.

- 3ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque  $R^4$  es un radical metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, octilo  $\beta$ -hidroxi-etilo, metoxicarbonilmetilo, acetilo, o benzoilo.
- 20.

- 4ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado porque  $R^5$  es un radical metilo, etilo, propilo, butilo, hexilo, octilo,



6470

$\beta$ -hidroxietilo, metoxicarbonilmetilo, alilo o bencilo.

5. 5<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado porque R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son radicales alquílicos inferiores, R<sup>3</sup> es hidrógeno, R<sup>4</sup> es hidrógeno o un radical alquílico inferior, y R<sup>5</sup> es un radical alquílico o alkenílico inferior.

10. 6<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 5<sup>a</sup>, caracterizado porque los radicales alquílicos o alkenílicos inferiores, iguales o distintos, son radicales metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, o alilo.

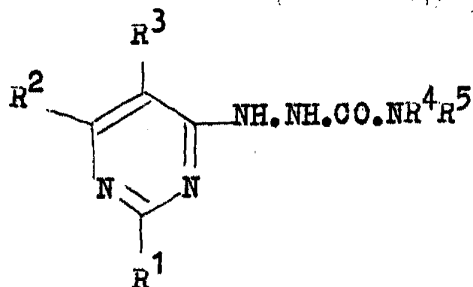
15. 7<sup>a</sup>.- Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos, caracterizado por permitir la preparación de los compuestos 2-metilamino-, 2-etilamino-, 2-n-propilamino- y 2-alilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina, 2-dietilamino-7-metil-5-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina y 2-metilamino-5:7-di-n-propil-s-triazolo(2,3-c)pirimidina.

20. 8<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en cualquiera de las reivindicaciones 1<sup>a</sup> a 7<sup>a</sup>, caracterizado porque estos presentan la forma de sales inorgánicas tales como cloruros, sulfatos o fosfatos, o de sales orgánicas, tales como oxalatos, salicilatos, succinatos, tartratos o cinamatos, o resinatos.

25. 9<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por comprender el tratar un derivado pirimidilsemicarbacídico de la fórmula



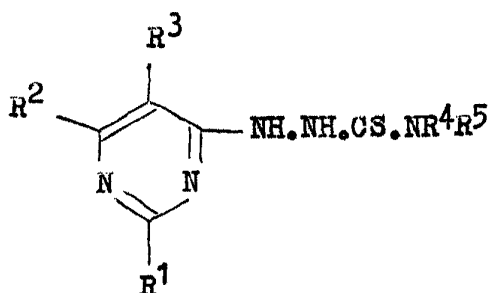
27170



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en la reivindicación 1ª con un agente deshidratante, por cuyo medio se eliminan los elementos del agua, y se cierra el anillo.

5. 10ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 9ª, caracterizado porque el agente deshidratante es el oxiclóruo de fósforo o el pentaóxido de fósforo.

10. 11ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por comprender la desulfuración de un derivado pirimidiltiosemicarbazídico, de la fórmula



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados que se indican en la reivindicación 1ª.

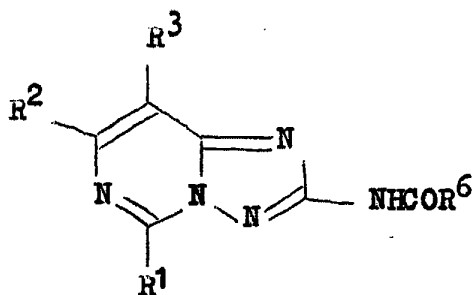
15. 12ª.- Procedimiento, según lo especificado en



273470

la reivindicación 11ª, caracterizado porque la desulfuración se realiza calentando con óxido de plomo, óxido de mercurio o sulfato de cobre.

5. 13ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 11ª, caracterizado porque el derivado pirimidiltiosemicarbazídico, presenta la forma de un derivado s-alkílico o s-aralkílico del mismo, y la desulfuración se realiza calentandolo solo o con óxido de plomo.
10. 14ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1ª, caracterizado por aplicarse a la fabricación de los compuestos de la misma, en los que R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un radical acílico, procedimiento que comprende la reacción de un derivado de s-triazolo(2,3-c)pirimidina, de la fórmula
- 15.



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado indicado en dicha reivindicación, y R<sup>6</sup> representa un radical alquílico inferior, con un agente de alquilación, alkenilación o aralkilación.

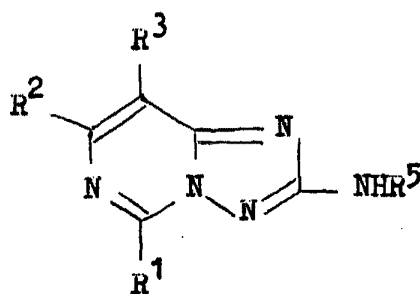
20. 15ª.- Procedimiento, según lo especificado en



252470

la reivindicación 14ª, caracterizado porque el agente de alquilación es el sulfato de dimetilo.

5. 16ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por aplicarse a la fabricación de los compuestos de la misma, en los que R<sup>4</sup> representa un radical acílico, procedimiento que comprende la reacción de un derivado de s-triazolo(2,3-c) pirimidina de la fórmula



10. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en dicha reivindicación, con un agente de acilación.

15. 17ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 16ª, caracterizado porque el agente de acilación es un anhídrido de ácido tal como el anhídrido acético, o un haluro de ácido tal como el cloruro de propionilo, o el cloruro de benzoilo.

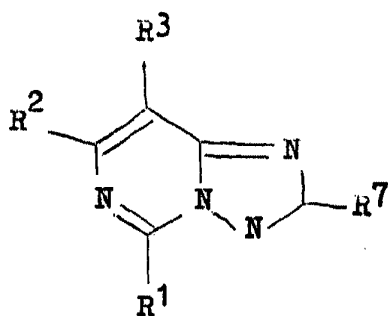
20. 18ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1ª, caracterizado por aplicarse a la fabricación de los compuestos de la misma, en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados indicados en dicha reivindicación, y R<sup>4</sup> representa hidrógeno o un



258470

radical alquílico, opcionalmente sustituido, o un radical alkenílico, o  $R^4$  y  $R^5$  se unen entre sí para formar, con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico, procedimiento que comprende la reacción de un derivado de s-triazolo(2,3-c)pirimidina, de la fórmula

5.



en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en dicha reivindicación, y  $R^7$  representa un sustituyente reactivo susceptible de reemplazarse, con una amina de la fórmula  $HNR^4R^5$  en la que  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado que acaba de indicarse.

10.

19<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 18<sup>a</sup>, caracterizado porque el sustituyente reactivo susceptible de reemplazarse ( $R^7$ ) es un radical halógeno, tal como un átomo de bromo o un radical alquil-sulfonílico, tal como un radical metilsulfonílico.

15.

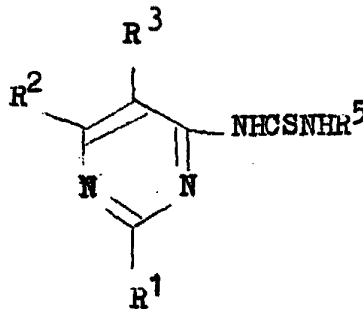
20<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por aplicarse a la fabricación de los compuestos de la misma, en los que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados en dicha reivindicación,  $R^4$  representa hidrógeno y  $R^5$  representa

20.



258470

un radical alquílico o aralquílico, procedimiento que comprende la reacción de un derivado pirimidínico de la fórmula



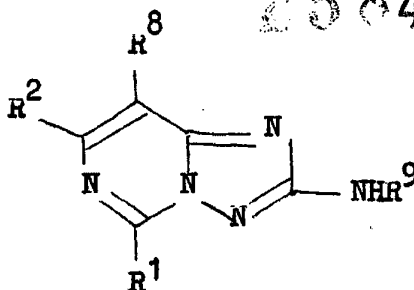
5. en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>5</sup> tienen los significados que acaban de indicarse, con hidrazina en presencia de un agente desulfurante.

21<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 20<sup>a</sup>, caracterizado porque el agente desulfurante es el óxido de plomo.

10. 22<sup>a</sup>.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 1<sup>a</sup>, caracterizado por aplicarse a la fabricación de los compuestos de la misma en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en dicha reivindicación, R<sup>4</sup> representa hidrógeno y R<sup>5</sup> representa un radical alquílico que contenga por lo menos 3 átomos de carbono o un radical hidroxialquílico que contenga por lo menos 3 átomos de carbono, procedimiento que comprende la reacción de un derivado s-triazolo(2,3-c) pirimidínico de la fórmula



258470



5. en la que  $R^1$  y  $R^2$  tienen los significados indicados en dicha reivindicación, y  $R^8$  representa hidrógeno o un radical alquílico, o un radical alkenílico, y  $R^9$  representa un radical alquílico o alkenílico, a condición de que uno por lo menos de los grupos  $R^8$  y  $R^9$  representan un radical alkenílico, con un agente reductor o un agente oxidante.
10. 23ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 22ª, caracterizado porque el agente reductor es el hidrógeno en presencia de un catalizador metálico.
20. 24ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 22ª, caracterizado porque el agente oxidante es el permanganato potásico.
15. 25ª.- Procedimiento, de obtención de compuestos heterocíclicos, caracterizado por permitir la obtención de composiciones farmacéuticas que contengan por lo menos uno de los derivados de s-triazolo-(2,3-c)pirimidina o una sal de los mismos, reivindicados en la reivindicación 1ª, mezclado con un soporte farmacéutico, atóxico, para el mismo.
20. 26ª.- Procedimiento, según lo especificado en la reivindicación 25ª, caracterizado porque las composicio-

250470



nes son para la administración oral, parenteral o tópica, por ejemplo en la forma de tabletas, cápsulas, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, soluciones oleaginosas, suspensiones oleaginosas o emulsiones.

5. 27º.- Procedimiento de obtención de compuestos heterocíclicos; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de cuarenta y cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11/11/41

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

J. GOMEZ VERA - MODELO