

Descriere:

Prezenta invenție se referă la derivații noi ai triazolpirimidinei cu formula generală (I), prezentată mai jos, precum și la formele lor tautomere și, eventual, la sărurile lor aditive, în special, sărurile aditive farmaceutic acceptabile.

Compușii, conform invenției, prezintă un profil farmacologic foarte interesant, în măsura în care ei posedă proprietăți de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și proprietăți antiproliferative. Ei sunt indicați pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în special, pentru tratamentul hipertensiunii, pentru tratamentul insuficienței cardiace și pentru tratamentul și prevenirea afecțiunilor peretelui arterial, în deosebi al aterosclerozei.

Prezenta invenție se referă, în egală măsură, și la procedeul de preparare a acestor produse și utilizarea lor în terapie.

Se cunosc, în special, compușii care au o activitate antagonistă de receptor al angiotensinei II.

Totuși, acești compuși cunoscuți sunt derivați ai pirimidinei și activitatea lor pe cale orală este relativ limitată.

La fel, se descriu și derivații de pirimidină și, de asemenea, de pirimidinonă, de piridopirimidină structural diferite de compușii invenției.

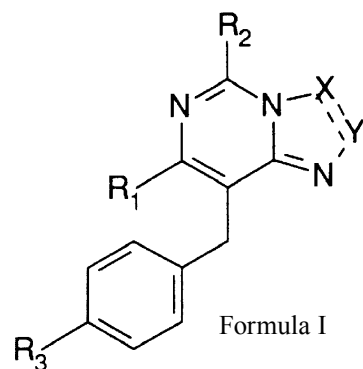
Se mai descriu compușii derivați dintr-un sistem triticic, prezentați ca vasodilatatori renali și diuretici [1].

Se descriu derivați de triazolpirimidină, care spre deosebire de compușii revendicați au în poziția 8 a ciclului triazolpirimidinei radical ales dintre atomul de hidrogen, alchil, alchenil sau atomul de halogen care nu permite obținerea unei afinități bune cu receptorii angiotensinei II [2].

În sfârșit, se descriu în general derivații de triazolpirimidină, substituite în pozițiile 5, 7 sau 8 prin grupa fenil, eventual substituită.

Acești compuși, sunt foarte diferiți de compușii invenției atât în ce privește structura lor chimică, cât și proprietățile lor farmacologice, deoarece ei sunt prezentați ca anxiolitici.

Derivații de la triazolpirimidină, conform invenției și formele lor tautomere sunt caracterizați prin aceea că corespund formulei generale (I):

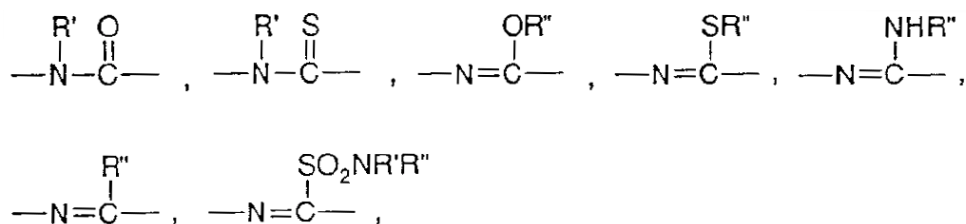


În formula (I)

R₁ reprezintă radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon sau radical cicloalchil C₃-C₇,

R₂ reprezintă atom de hidrogen, radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, radical halogeno alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, grupa NR₄R'₄, grupa NH-NH₂, grupa (CH₂)_m-OR₄, -(CH₂)_m-SR₄, R₄ și R'₄, identici sau diferiți, reprezentând atom de hidrogen, radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, m reprezintă număr întreg de la 0 până la 5.

Ansamblul sau —X==Y— eprezintă —Y==X— ori radi cali bivalenti:



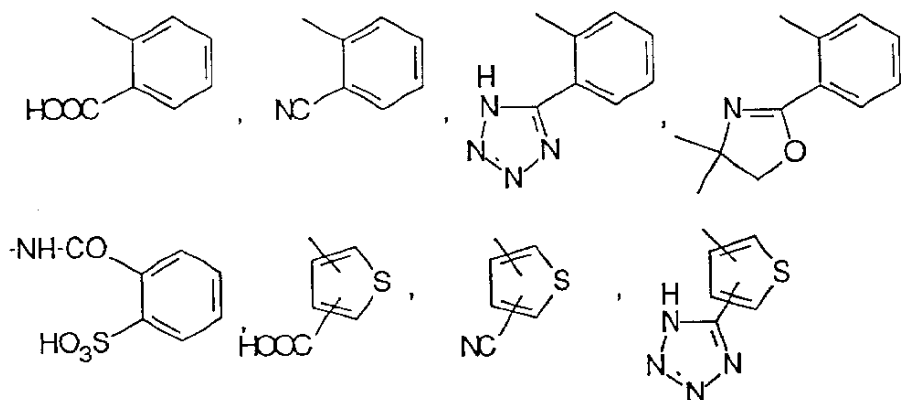
în care R' și R'', identici sau diferiți, reprezintă:

- atom de hidrogen, radical alchil, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, radical halogen alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon,

- grupa (CH₂)_nCOOR₅; (CH₂)_n-O-R₅, (CH₂)_n-O-CO-R₅, (CH₂)_n-S-R₅, n fiind număr întreg între 0 și 5, n' fiind număr întreg de la 1 până la 5 și R₅ fiind un atom de hidrogen sau radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon;

- radical fenil, piridil, tienil sau furil.

R₃ reprezintă grupa NO₂, NH₂ sau unul din următorii radicali:



Derivații sus-citați trebuie luați în considerare și sub formele lor tautomere și se pot prezenta sub formă de săruri aditive, în special săruri aditive farmaceutic acceptabile.

În descriere și revendicări se înțelege prin alchil inferior o catenă hidrocarbonată liniară sau ramificată, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon. Radical alchil inferior este, de exemplu, radicalul metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, tetriobutil, pentil, izopentil, hexil, izohexil.

Prin radical halogen alchil inferior se înțelege radicalul alchil, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, ai cărui de la 1 până la 7 atomi de hidrogen sunt substituiți prin de la 1 până la 7 atomi de halogen. Radical halogen alchil inferior este, de exemplu, radicalul trifluorometil, radicalul trifluoro - 2, 2, 2 etil, radicalul pentafluoro etil, radicalul difluoro - 2, 2 trifluoro - 3, 3, 3 propil, radicalul heptafluoro propil, radicalul cloro metil sau bromo metil.

Prin radical cicloalchil $C_3 - C_7$ se înțelege radicalul hidrocarbonat ciclic saturat. Este vorba, de preferință, de radicalul ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil sau cicloheptil.

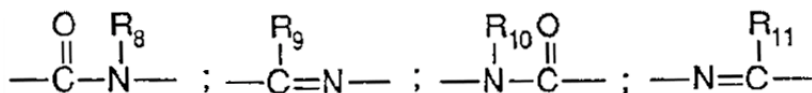
Se înțelege prin halogen atomul de clor, brom, iod sau fluor.

Invenția se referă, în special, la derivații cu formula generală (I), în care:

R_1 reprezintă radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon sau radical cicloalchil $C_3 - C_7$;

R_2 reprezintă atom de hidrogen, radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, grupa $NH - NH_2$, grupa $(CH_2)_mOR_4$, $(CH_2)_mSR_4$, R_4 reprezentând atom de hidrogen, radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, și m reprezentând număr întreg de la 0 până la 2;

Ansamblul ---X---Y--- reprezintă radical ales dintre următorii radicali bivalenți:



în care:

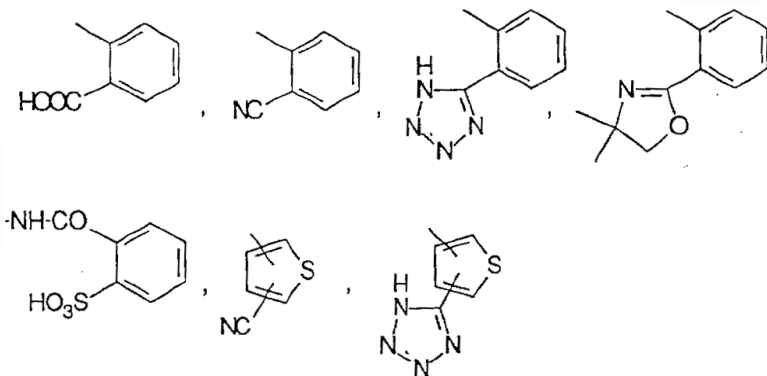
R_8 reprezintă radical ales din grupa constituită din atom de hidrogen, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-R_{12}$, $-(CH_2)_nCOOR_{12}$; R_{12} reprezentând radical alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, și n număr întreg egal cu 1 sau 2;

R_9 reprezintă atom de hidrogen sau radical - SH;

R_{10} reprezintă atom de hidrogen sau radical alchil inferior, care conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;

R_{11} reprezintă radical ales din grupa constituită din atom de hidrogen, radical alchil, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, radical halogenoalchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon, fenil, piridinil, $-O(CH_2)_nOH$, $-OR_{12}$, $-O(CH_2)_nOCOR_{12}$, SH, $-SR_{12}$, $-S(CH_2)_nCOOR_{12}$, $-S(CH_2)_nOCOR_{12}$, $-NH(CH_2)_nCOOR_{12}$, $-NR_{13}R_{14}$, $SO_2NR_{13}R_{14}$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR_{12}$, COOH, $COOR_{12}$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOR_{12}$; n și R_{12} fiind definiți ca mai înainte, R_{13} și R_{14} , identici sau diferiți, reprezentând atom de hidrogen sau radical alchil inferior, având de la 1 până la 6 atomi de carbon;

R_3 reprezintă unul din următorii radicali :



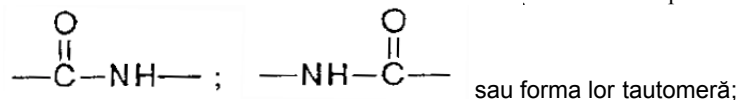
Conform unei variante de realizare, R_1 este grupa n - propil;
conform unei alte variante de realizare, R_1 este grupa n - butil;
conform unei alte variante de realizare, R_1 este grupa etil;

conform unei variante de realizare, R₂ este grupa metil;

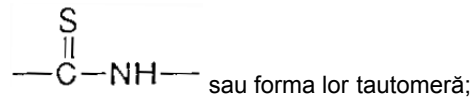
conform unei alte variante de realizare, R₂ este grupa etil;

conform unei alte variante de realizare, R₂ este grupa metoxi metil;

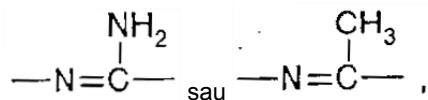
conform unei variante de realizare ansamblul ---X---Y--- reprezintă unul din următorii radicali bivalenți:



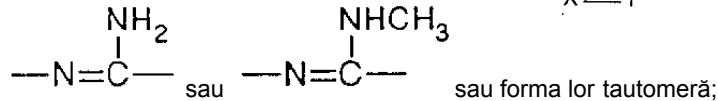
conform unei alte variante de realizare ansamblul ---X---Y--- reprezintă radicalul



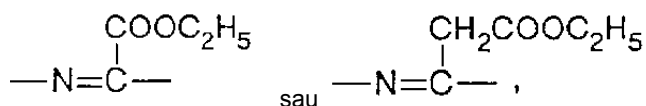
conform unei alte variante de realizare ansamblul ---X---Y--- reprezintă radicalul



conform unei alte variante de realizare ansamblul ---X---Y--- reprezintă radicalul

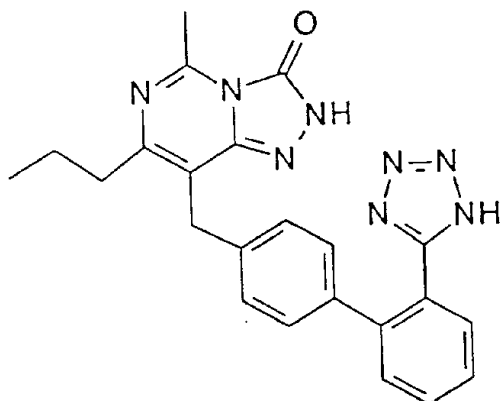
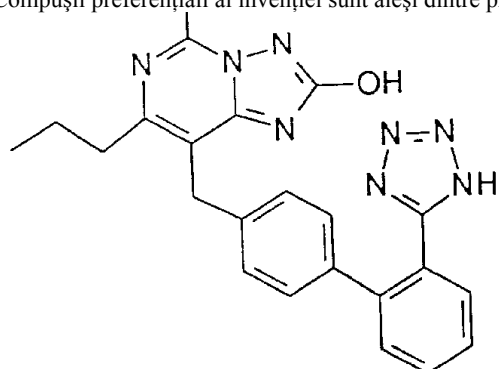


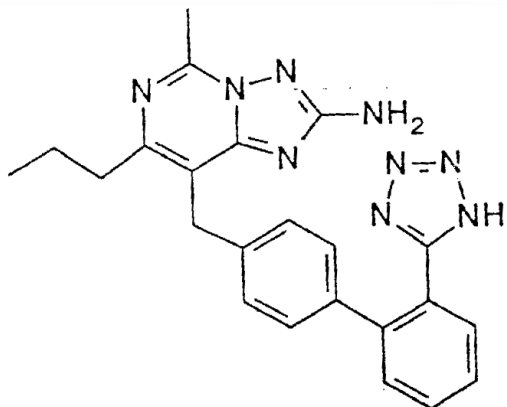
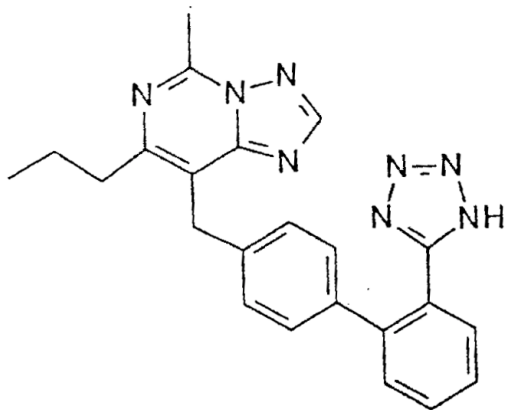
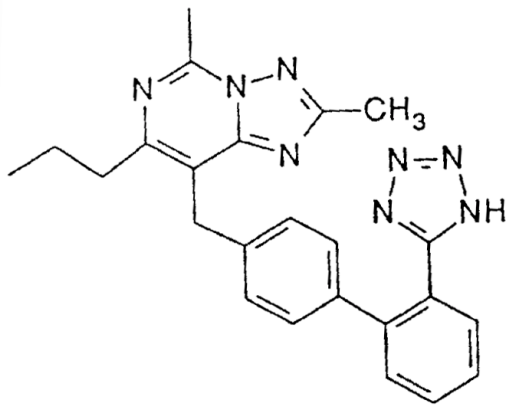
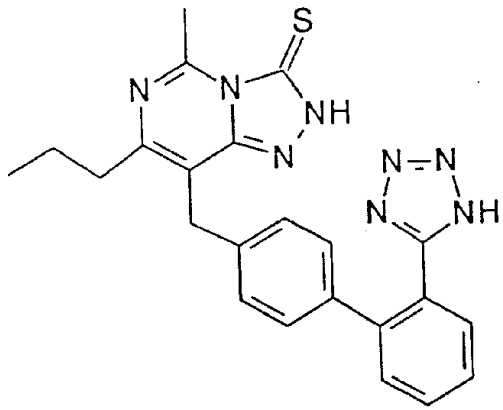
conform unei alte variante de realizare ansamblul ---X---Y--- reprezintă radicalul

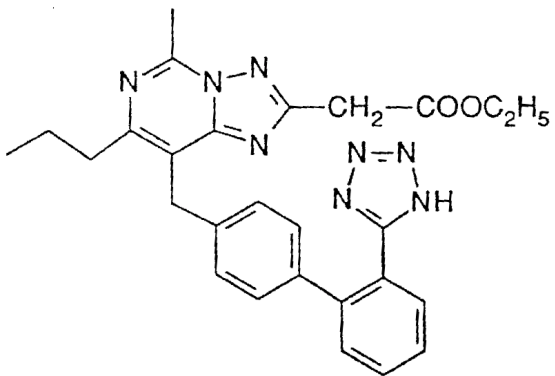
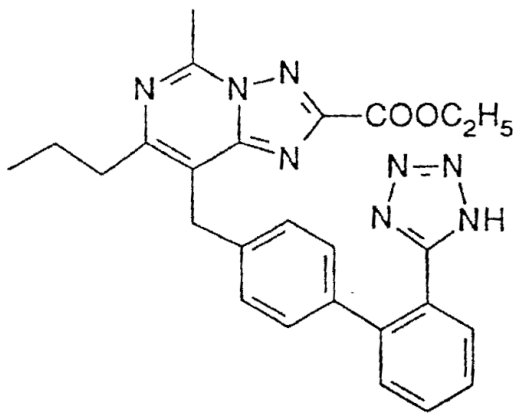
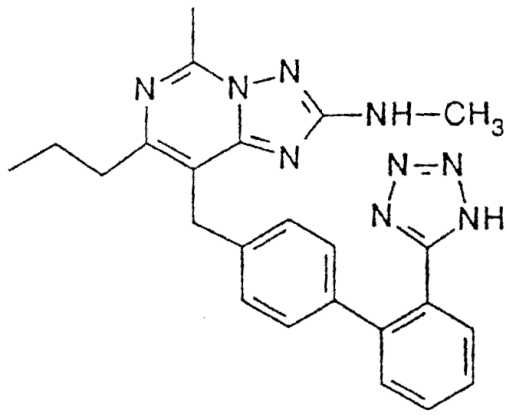


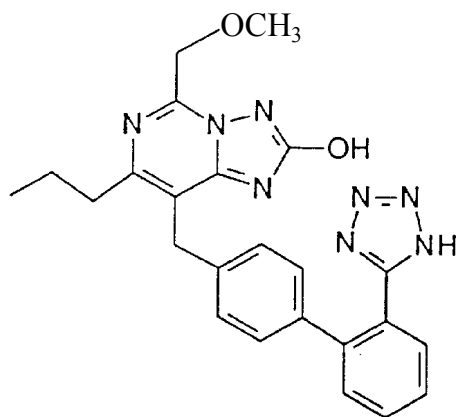
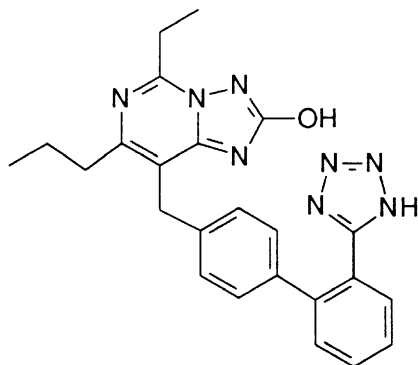
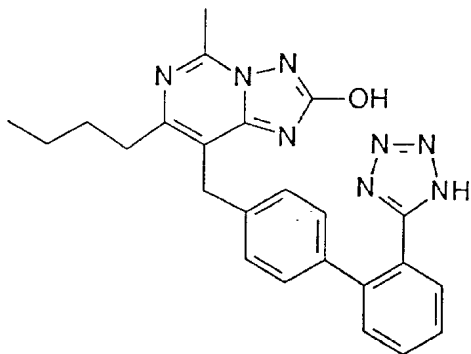
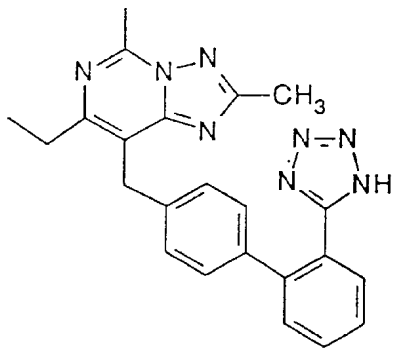
conform unei variante de realizare, R₃ este grupa (tetrazolil - 5) - 2 fenil.

Compușii preferențiali ai invenției sunt aleși dintre produsele cu formulele:





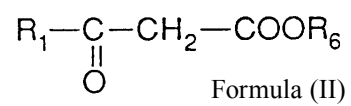




Conform invenției, compușii cu formula (I) pot fi sintetizați, conform următorului șir de reacții:

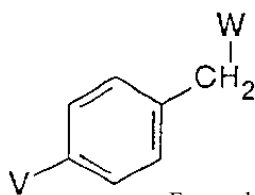
Se prepară:

- oxo - 3 alcanoat de alchil cu formula (II):



în care R_1 este definit mai sus și R_6 reprezintă radical alchil inferior, de preferință metil sau etil, prin procedee cunoscute, de exemplu, reacția lui Claisen sau procedeul cu acid al lui Meldrum.

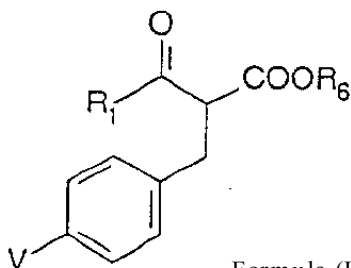
Prin benzilarea compușilor cu formula (II) cu compușii cu formula (III)



Formula (III)

în prezența unei baze asemenea carbonatului de sodiu sau de potasiu în acetonă, alcoolatului de sodiu sau de potasiu în alcool, hidrării de sodiu sau de litiu în solvenți, ca de exemplu, tetrahidrofuranul, dioxanul sau dimetilul formamid, la temperatura cuprinsă între 50 și 100°C, sau și în prezența unui echivalent de clorură sau de bromură de litiu și 2 echivalenți de diizopropil etil amină în reflux cu tetrahidrofuran.

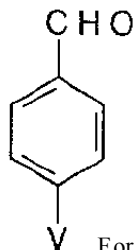
Vom obține compușii cu formula :



Formula (IV)

În formula (IV) R_1 , R_6 sunt definiți mai sus și V are aceeași definiție ca în formula (III).

Acești compuși cu formula (IV) pot fi, de asemenea, obținuți prin condensarea unei aldehide cu formula



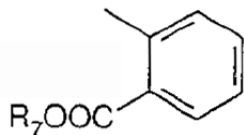
Formula (V)

cu compușii cu formula (II) urmată de hidrogenare în prezența unui catalizator ca Nickel de Raney, paladiul cu carbon sau oxidul de platină într-un solvent ca alcoolul sau tetrahidrofuranul sub presiune sau la presiune obișnuită atunci când prezentele substituții permit.

În formula (III), W reprezintă atom de halogen, de preferință, clor sau brom.

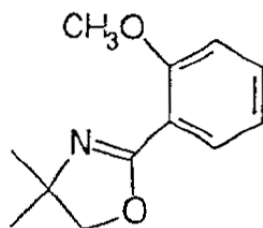
În aceeași formulă:

- V poate fi grupa nitro, derivatul cu formula (III) este atunci comercial.
- V poate fi grupa

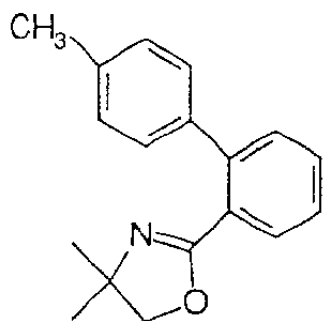


R_7 fiind radical alchil inferior sau benzil; compușii

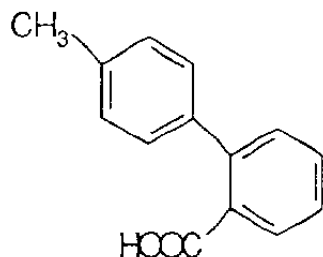
cu formula (III) sunt atunci preparate prin reacția magneziului de p- bromo toluen cu un compus cu formula :



pentru a obține compus cu formula:

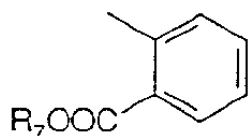


care este în continuare hidrolizat pentru a duce la formarea compusului cu formula:

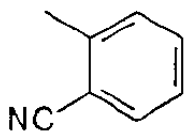


Acidul se esterifică în continuare cu alcoolul cu formula R_7OH , R_7 fiind definit mai sus.

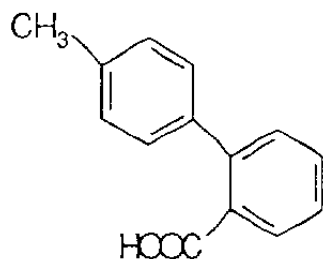
Acești derivați sunt atunci bromați sau clorați, de exemplu, cu N - bromo succinimidă, N - cloro succinimidă sau brom în solvent ca tetraclorură de carbon sau dibromoetan, sau dicloroetan pentru a duce la formarea compuşilor cu formula (III), în care V este grupa



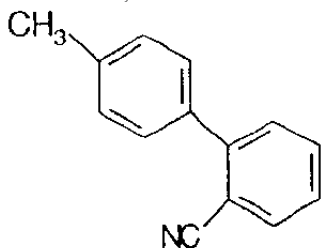
- V poate fi grupa



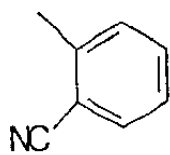
, în acest caz compusul



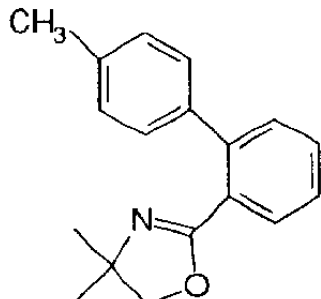
preparat anterior se va transforma în amida primară prin acțiunea clorurii de acid, obținute cu clorură de tionil sau oxiclorigura de fosfor, cu amoniac și această amidă se va transforma în nitril prin acțiunea oxiclorigurii de fosfor în dimetilformamidă sau clorură de tionil. Nitrilul obținut:



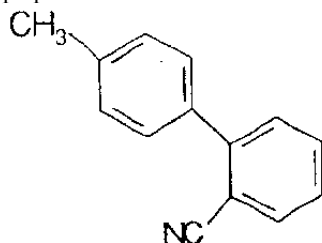
va fi în continuare bromat sau clorat în aceleasi condiții ca esterul precedent pentru a duce la formarea compusilor cu formula (III), în care V este grupa



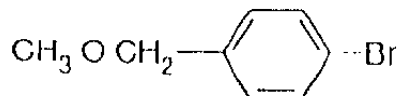
O altă variantă de preparare constă în tratarea derivatului:



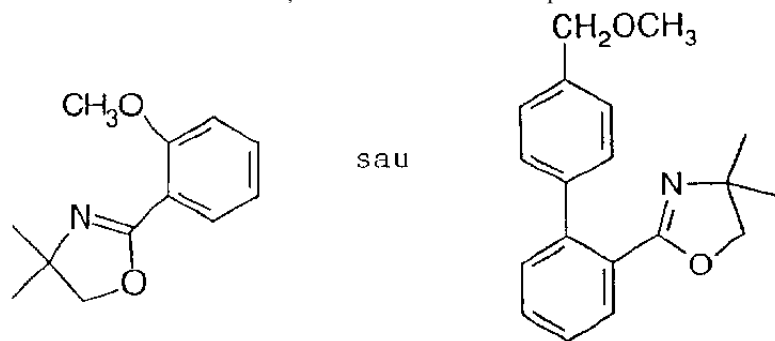
preparat anterior cu oxichelorură de fosfor în prezența piridinei pentru a conduce la formarea compusului



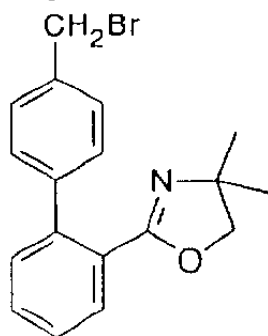
O altă variantă de realizare constă în prepararea magnezianului de p - metoximetil bromo benzen:



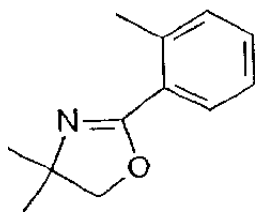
care intră în continuare în reacție cu derivatul cu formula pentru a conduce la formarea derivatului cu formula



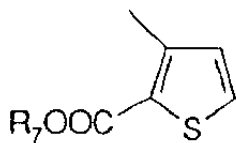
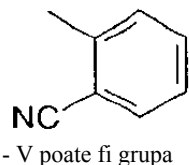
care prin dimetilare cu, de exemplu, tratarea cu BBr_3 conduce la formarea compusului cu formula



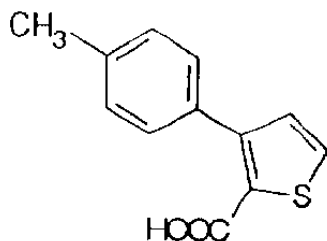
care prin condensare conform condițiilor precedente cu derivații cu formula (II) conduce la compuşii cu formula (IV), în care V reprezintă grupa



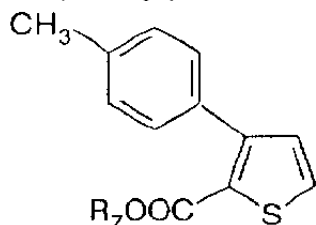
Acest compus poate fi eventual tratat cu oxiclorigura de fosfor în prezența piridinei pentru a conduce la formarea compuşilor cu formula (IV), în care V reprezintă



R₇ fiind radical alchil inferior sau benzil, compuşii cu formula (III) corespunzătorii sunt obținuți în modul următor:
Pornind de la acidul (p - metil fenil) - 3 - tiofen - 2 carboxilic

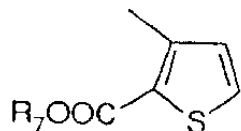


vor obține compuşii cu formula

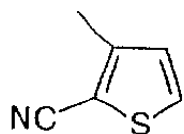


prin esterificare cu ajutorul unui alcool cu formula R₇OH, R₇ fiind definit mai sus, prin procedee clasice cunoscute de specialiștii din domeniu.

Acești compuşii sunt în continuare tratați cu N - cloro succinimidă sau N - bromo succinimidă într-un solvent ca, de exemplu, tetraclorură de carbon sau dibrometanul pentru a da compuşii cu formula (III), în care V reprezintă grupa

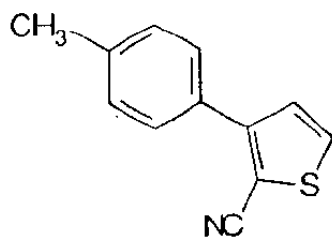


, R₇ fiind definit mai sus
- V poate fi grupa

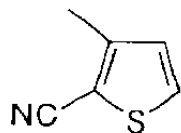


în acest caz compuşii corespunzătorii cu formula (III) sunt preparați, conform următorului procedeu:

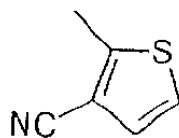
pornind de la compusul acid (p - metil fenil) - 3 tiofen - 2 carboxilic a carui preparare este data mai sus, prin tratarea cu clorură de tionil, apoi amoniac se obține compusul amid care este în continuare deshidratat cu clorură de tionil sau oxiclorigura de fosfor fără solvent sau în dimetil formamidă pentru a conduce la formarea compusului nitril:



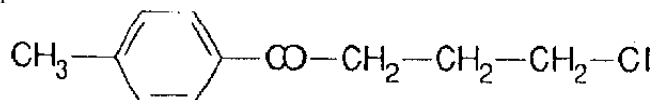
Acest compus nitril este în continuare halogenat prin N - cloro succinimidă sau N - bromo succinimidă în solvent, ca tetraclorură de carbon sau dibrometan pentru a da compușii cu formula (III), în care V reprezintă grupa



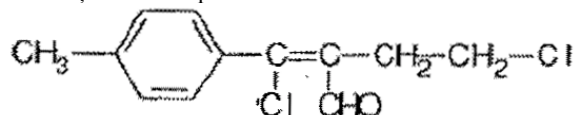
- V poate fi grupa



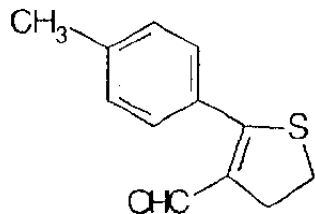
în acest caz compușii corespunzători cu formula (III) sunt sintetizați în modul următor: pornind de la clor - 4 metil - 4' butirofenona cu formula:



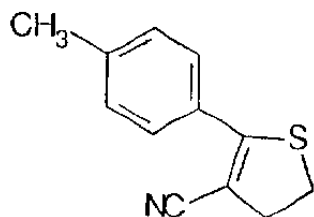
se va obține un compus cu formula



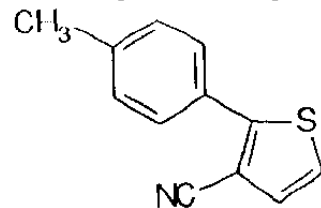
Acest compus este în continuare tratat cu sulfura de sodiu în solvent, ca tetrahidrofuranul în reflux pentru a da derivatul



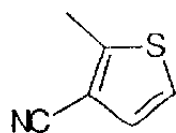
care este în continuare transformat în doua etape în derivat nitril prin deshidratarea oximei formate, pornind de la aldehida și de la hidroxilamina. Aceasta deshidratare poate fi efectuată, de exemplu, cu ajutorul anhidridei acetice pentru a da compusul nitril:



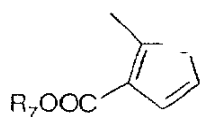
care poate fi în continuare aromatizat prin tratare cu brom în tetraclorura de carbon, apoi cu tertiobutilat de potasiu în tetrahidrofuran, pentru a da compusul:



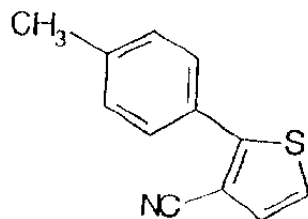
Acest compus poate fi în continuare clorat sau bromat prin agenți de halogenare, ca N - cloro succinimidă sau N - bromo succinimidă în solvent, ca tetraclorura de carbon sau dibrometanul pentru a da compușii cu formula (III), în care V reprezintă grupa



- V poate fi grupa



R_7 fiind definit mai sus, în acest caz compușii corespunzători cu formula (III) pot fi preparați pornind de la nitrilul anterior preparat cu formula :

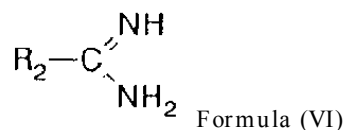


prin hidroliza clasică de la funcția nitrilă, apoi esterificare cu acidul obținut sau trecerea directă de la funcția nitrilă la funcția ester, conform procedeelor cunoscute de specialiștii din domeniu, urmată de clorarea sau bromarea esterului, de exemplu, cu N - cloro succinimida sau N - bromo succinimida în tetraclorura de carbon sau dibromoetan.

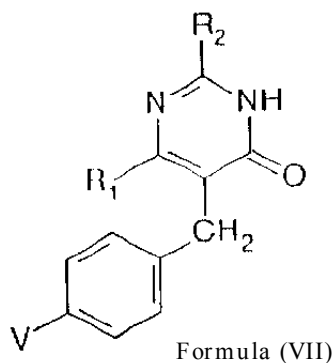
În formula (V) V are aceeași definiție ca și în formula (III), dar procedeul de condensare, punând în joc aldehidele cu formula (V) și ceto esterii cu formula (II), nu vor fi utilizate, deoarece V posedă o funcție, care păstrează hidrogenarea.

Acești compuși cu formula (V) pot fi preparați, pornind de la derivații cu formula (III), prin procedee cunoscute de specialiștii din domeniu, asemenea reacției lui Sommelet.

Prin acțiunea unui compus cu formula (VI)



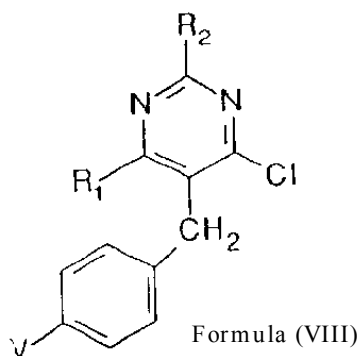
în care R_2 este definit mai sus, asupra compușilor cu formula (IV), se obțin, prin condensare în alcool în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu la temperatura solventului de la cea a camerei până la cea de fierbere, compușii cu formula (VII) sau formelor lor tautomere.



în care R_1 , R_2 și V sunt definiți mai sus.

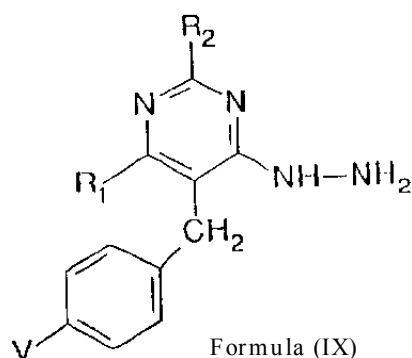
Compușii cu formulele (VI) sunt comerciale sau pot fi preparați, conform procedeelor cunoscute de specialiștii din domeniu, prin acțiunea amoniacului în mediu alcoolic asupra imino eterilor sau clorhidraților lor cu formula $R_2C(OR)_2NH$, acestea fiind preparați, pornind de la nitrilul corespunzător cu formula R_2CN , prin tratarea cu gaz clorhidric în alcoolul corespunzător.

Prin încălzirea derivaților cu formula (VII), de exemplu, în $POCl_3$ se obțin derivații cu formula (VIII):



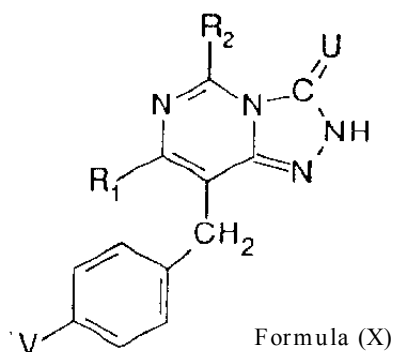
în care R_1 , R_2 și V sunt definiți mai sus.

Încălzirea derivaților cu formula (VIII) în prezența hidrazinei sau hidratului de hidrazină în alcool în reflux face posibilă obținerea derivaților cu formula (IX):



în care R_1 , R_2 și V sunt definiți mai sus.

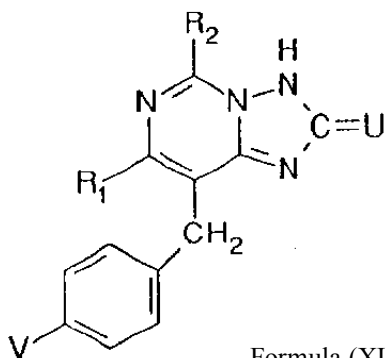
Acești derivați cu formula (IX) se fac ciclici prin acțiunea carbonilului de imidazol în reflux în tetrahidrofuran sau prin acțiunea ureei la încălzire fără solvent sau în solvent ca *N*-metil pirolidona, sau prin acțiunea cloroforiatului de metil sau de etil, sau prin acțiunea fosgenului sau a unui precursor al fosgenului în solvent, ca toluenul, sau prin acțiunea xantogenatului de potasiu în reflux în alcool, de exemplu, ca metoxi etanolul, sau prin acțiunea sulfurii de carbon în alcool, etanol, de exemplu, în prezența aminei sau fără, ca trietilamina, pentru a conduce la compușii cu formula (X):



în care R_1 , R_2 și V sunt definiți mai sus și U reprezintă atom de oxigen sau de sulf.

Derivații cu formula (X), în care U este atom de oxigen pot fi, de asemenea, obținuți direct din derivații cu formula (VIII) prin încălzire cu etil carbazat sau metil carbazat.

Acești derivați triazol [4,3 - c] pirimidina cu formula (X) pot suporta o izomerizare în mediu bazic în apă sau în amestec apă - alcool la temperatura cuprinsă între 20 și 100°C, optimal, în jur de 60°, această izomerizare poate fi, de asemenea, realizată în mediu acid prin încălzirea diclorbenzenului în prezența acidului formic sau în acid acetic în prezența acetatului de sodiu sau de potasiu sau fără, pentru a conduce la compușii triazol [1,5 - c] pirimidină cu formula (XI):



Formula (XI)

în care R_1 , R_2 , V și U sunt definiți mai sus.

Compușii cu formula (XI), în care U este atom de sulf, pot fi, de asemenea, obținuți direct prin încălzirea derivaților cu formula (IX) și sulfurii de carbon în piridină sau butanol în reflux.

Derivații cu formula (X) sau cu formula (XI) pot fi metalificați. Conform condițiilor de metalificare și naturii compusului se obține substituția cu atomul de azot sau cu heteroatomul U . În particular, atunci când U reprezintă atom de sulf, este principal pentru S că se face substituția, în caz ca U reprezintă atom de oxigen, compușii cu formula (X) conduc principal la derivații N -substituiți și compușii cu formula (XI) conduc principal la compușii O -substituiți. Pentru a privilegia N -substituția se utilizează ca agent de metalificare, de preferință, hidrura de sodiu, hidrura de litiu, alcoolat de sodiu sau de potasiu în solvent, ca dimetil formamida, tetrahidofuranul sau alcoolul; pentru a favoriza O -substituția se preferă ca agent de metalificare soda, potasiul, carbonatul de sodiu sau de potasiu în solvent ca acetonă sau metil etil cetonă.

Prin reacția acestor derivați metalificați cu derivații halogenați cu formulele:

$A - (CH_2)_n - CH_3$

$A - (CH_2)_n - COOR_5$

$A - (CH_2)_n - O - R_5$

$A - (CH_2)_n - OCOR_5$

$A - (CH_2)_n - S - R_5$

în care A este atom de halogen, în special, clor sau brom, n , n' și R_5 au aceleași semnificații ca mai sus, se obțin derivații substituiți cu ciclul triazol (fie cu azot, fie prin intermediul atomului de oxigen sau de sulf) prin grupa:

$-(CH_2)_n - CH_3$

$-(CH_2)_n - COOR_5$

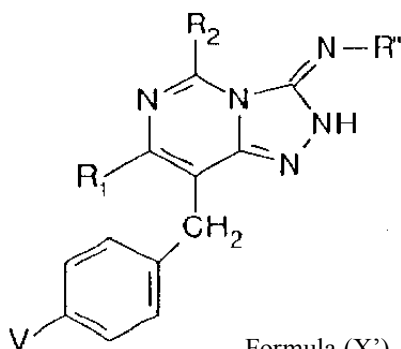
$-(CH_2)_n - OR_5$

$-(CH_2)_n - OCOR_5$

$-(CH_2)_n - S - R_5$

(în diferite cazuri pentru a realiza aceste reacții se poate de ales derivații în care R_5 este alchil inferior, care are de la 1 până la 6 atomi de carbon; derivații în care R_5 reprezintă atom de hidrogen se obțin prin hidroliză).

Derivații cu formula (X') sau forma lor tautomeră



Formula (X')

în care R_1 , R_2 , R'' și V sunt definiți mai sus pot fi preparați conform următorului procedeu:

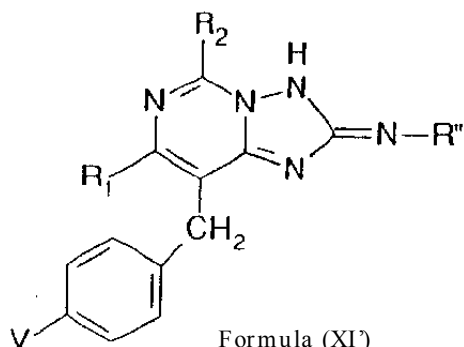
în cazul, în care R'' este atom de hidrogen prin acțiunea bromurii de cianogen asupra derivaților cu formula (IX);

în cazul în care R'' este diferit de atomul de hidrogen în mai multe etape:

fie prin acțiunea asupra derivaților cu formula (IX) a izocianatului cu formula $O=C=N-R''$, în care R'' este definit ca mai sus, dar diferit de atomul de hidrogen, urmat, de exemplu, de ciclizarea ureei obținute prin încălzirea cu $POCl_3$,

fie prin acțiunea asupra derivaților cu formula (IX) a izotiocianatului cu formula $S=C=N-R''$, în care R'' este definit ca mai sus, dar diferit de atomul de hidrogen, urmat de metilarea în $S-CH_3$ cu iodura de metil a tioureei obținute, apoi ciclizarea termică a acestui urmă compus prin încălzire în solvent apropiat, care poate fi, de exemplu, alcool.

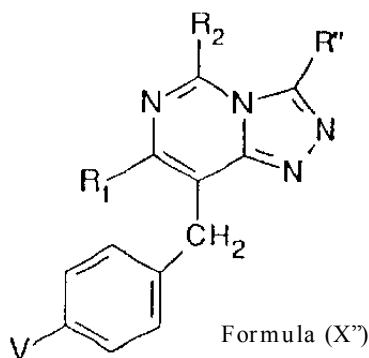
Derivații cu formula (XI') sau forma lor tautomeră:



Formula (XI')

în care R₁, R₂, R'' și V sunt definiți mai sus, pot fi obținuți prin izomerizarea compușilor cu formula (X') conform condițiilor de izomerizare, descrise anterior.

Derivații cu formula (X'')



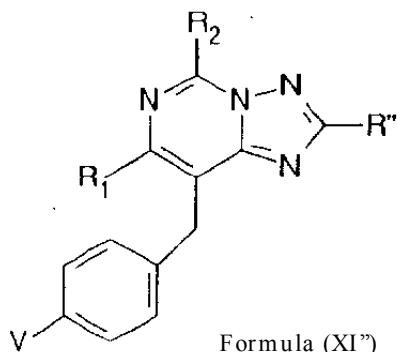
Formula (X'')

în care R₁, R₂, R'' și V sunt definiți ca mai sus, pot fi preparați prin doua procedee diferite:

fie prin ciclizare prin încălzirea cu orto ester cu formula R''-C(OMe)₃ sau R''-C(OEt)₃, R'' fiind definit mai sus, a hidrazino pirimidinei cu formula (IX),

fie prin ciclizarea cu ajutorul POCl₃ a hidrazidei, obținute prin acțiunea clorurii acide cu formula R''COCl, sau a esterului metilic sau etilic corespunzător, R'' fiind definit mai sus, cu hidrazino pirimidina cu formula (IX).

Izomerizarea derivaților cu formula (X''), condusă prin încălzirea acidului formic sau acidului acetic, face posibilă obținerea compușilor triazol [1,5-c] pirimidina cu formula (XI')

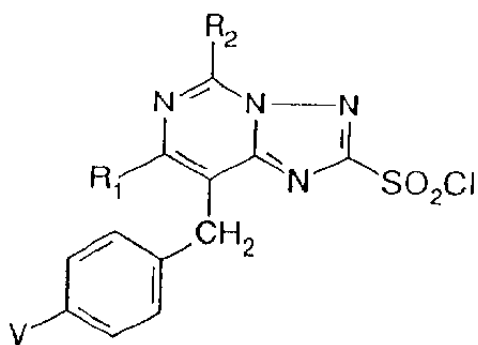


Formula (XI'')

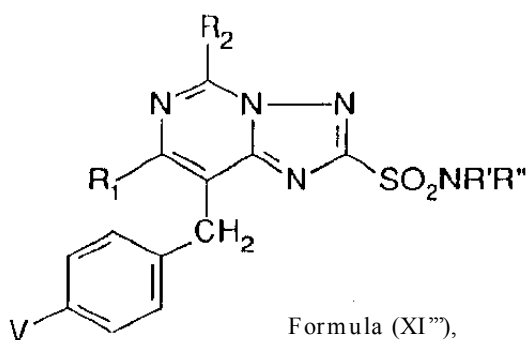
în care R₁, R₂, R'' și V sunt definiți mai sus.

Se pot utiliza diferite procedee de preparare a triazol pirimidinelor.

Tratarea cu clorat de sodiu a derivaților cu formula (XI), în care U reprezintă atom de sulf, în acid clorhidric concentrat la frig, face posibilă obținerea derivaților cu formula:

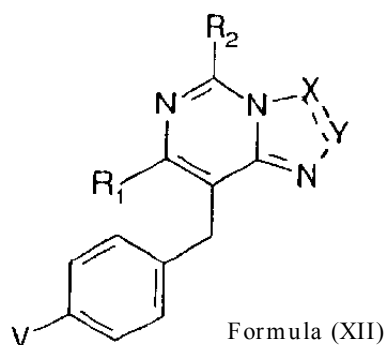


în care R_1 , R_2 , și V sunt definiți mai sus, care sunt puși în reacție cu aminele cu formula $HNR'R''$, în care R' și R'' sunt definiți mai sus, pot conduce la derivații cu formula (XI'''):



în care R_1 , R_2 , R' , R'' și V sunt definiți mai sus.

Ansamblul de derivați cu formulele (X), (XI), (X'), (XI'), (X''), (XI'') și (XI''') poate fi regrupat cu derivați substituiți cu azot din triazol sau substituiți prin triazol prin intermediul atomului de oxigen sau de sulf în formula (XII):



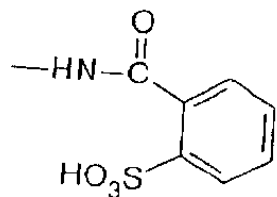
în care R_1 , R_2 , X , Y și V sunt definiți mai sus.

Altă variantă de realizare, în cazul când R_2 reprezintă $NH-NH_2$ sau $NR_4R'_4$, constă în tratarea cu hidrat de hidrazină sau amină $HNR_4R'_4$ a compusului cu formula (XII), în care R_2 reprezintă grupa SCH_3 , acest compus fiind la rândul său obținut cum este indicat anterior folosind ca compus cu formula (VI) S - metil tiouree sau tiouree, derivatul, în care $R_2=SH$ obținut este atunci metilat prin iodura de metil conform condițiilor cunoscute de specialiștii din domeniu.

Compușii cu formula (XII), în care:

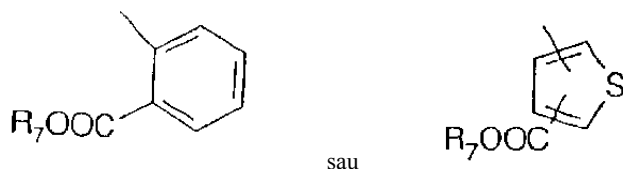
- V este grupa nitro, pot fi supuși hidrogenării catalitice, de exemplu, în prezența lui Nickel de Raney în alcool la presiune atmosferică sau sub presiune conduce la compușii cu formula (XII), în care V este grupa amino.

Prin acțiunea anhidridei benzosulfonice asupra acestor compuși amini se obțin compușii cu formula generală (I), în care R_3 reprezintă grupa

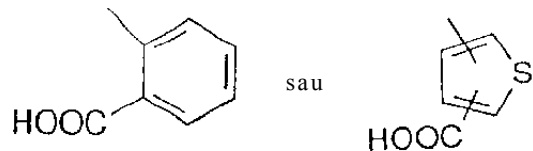


Compușii cu formula (XII) în care:

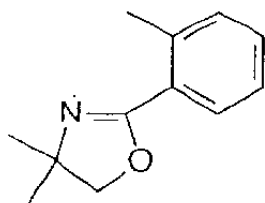
- V este grupa



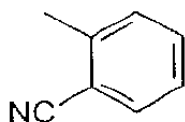
sunt hidrolizați sau hidrogenați în prezența catalizatorului ca paladiul, în cazul când R_7 este benzil pentru a conduce la formarea compuşilor cu formula (I), în care R_3 este grupa



Compuşii cu formula (XII), în care: - V este grupa

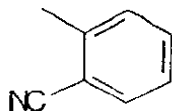


pot fi transformați în compuşii cu formula (XII), în care V este grupa

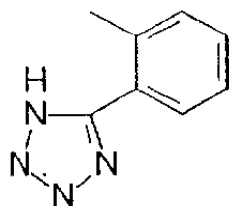


prin acțiunea, de exemplu a $POCl_3$ în prezența piridinei.

Compuşii cu formula (XII), în care: - V este grupa

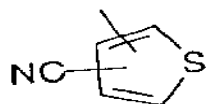


pot intra în reacție cu echivalentul azoturii de sodiu în solvent, ca dimetil formamida în prezența sării de amoniu că clorura de amoniu sau prin încălzire în toluen cu azotura de trimetil cositor, urmat de tratarea cu acid clorhidric gazos în tetrahidrofuran, pentru a conduce la formarea compuşilor cu formula generală (I), în care R_3 reprezintă grupa

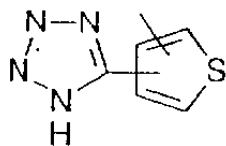


Pentru a realiza această reacție, în cazul cand R_2 , X sau Y posedă funcția alcoolului alifatic, este dorită protecția ei conform procedeele cunoscute de specialiștii din domeniu printr-un acetat, apoi tetrahidropiran pentru a elibera, dacă este necesar, după formarea tetrazolului.

Compuşii cu formula (XII), în care: - V reprezintă grupa



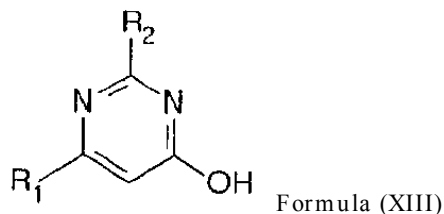
pot fi tratați cu azotură de trialchil de cositor în toluen în reflux, apoi cu acid clorhidric gazos în tetrahidrofuran pentru a conduce la formarea derivaților cu formula (I), în care R_3 reprezintă grupa



Pentru a realiza această reacție, în cazul cand R_2 , X sau Y posedă funcția alcoolului alifatic, este dorită protecția ei conform procedeele cunoscute de specialiștii din domeniu printr-un acetat, apoi tetrahidropiran pentru a elibera, dacă este necesar, după formarea tetrazolului.

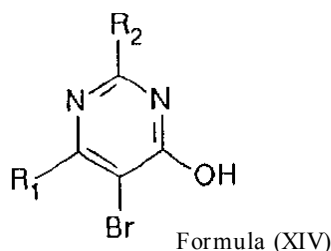
Pot fi, de asemenea, utilizate și alte alternative de preparare a compușilor cu formula (I).

În particular, se poate prepara hidroxipirimidina cu formula (XIII) prin acțiunea ceto esterilor cu formula (II) asupra derivaților cu formula (VI) conform procedeele descrise anterior



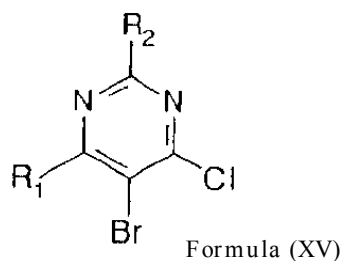
în care R_1 și R_2 sunt definiți mai sus.

Aceste pirimidine sunt bromate prin acțiunea bromului în acid acetic pentru a conduce la formarea compușilor cu formula (XIV)



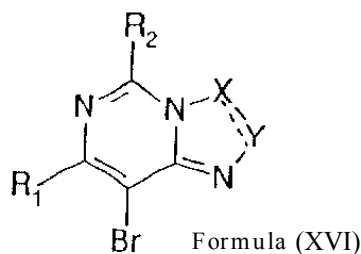
în care R_1 și R_2 sunt definiți mai sus.

Compușii cu formula (XIV) sunt în continuare transformați, după cum este indicat anterior, în compuși clorați cu formula (XV) prin acțiunea $POCl_3$,



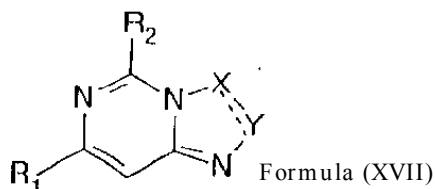
în care R_1 și R_2 sunt definiți mai sus.

Derivații cu formula (XV) suportă aceleași transformări ca și derivații cu formula (VIII) pentru a conduce la derivații cu formula (XVI)



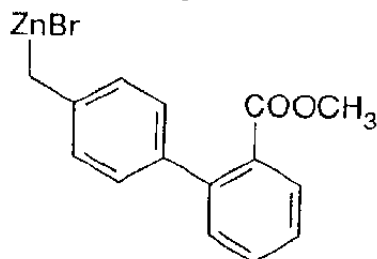
în care R_1 , R_2 , X și Y sunt definiți mai sus.

Altă cale de sinteză a derivaților cu formula (XVI) constă în bromarea prin acțiunea bromului în acid acetic a derivaților cu formula (XVII)

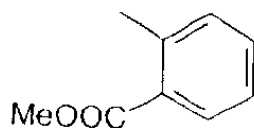


în care R_1 , R_2 , X și Y sunt definiți mai sus, derivații cu formula (XVII) se prepară conform aceleiași scheme de sinteză, dar pornind de la derivații cu formula (XIII).

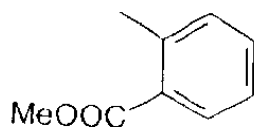
Acțiunea, de exemplu, a derivatului:



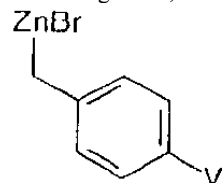
preparat, pornind de la derivatul cu formula (III) în care V este grupa



și W atom de brom, asupra prafului de zinc activat în tetrahidrofuran cu derivatul cu formula (XVI) în prezența $Pd(PPh_3)_4$ în reflux în tetrahidrofuran face posibilă obținerea derivaților cu formula (I), în care R_3 reprezintă grupa

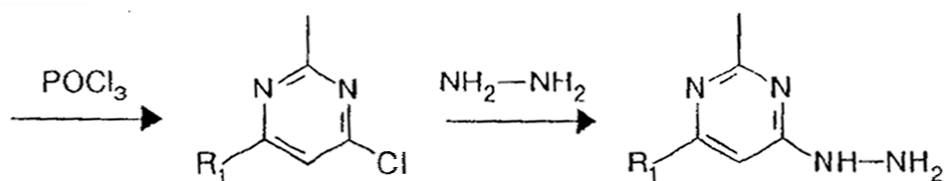
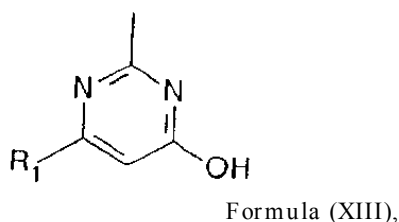


Funcția ester COOMe poate fi transformată în acid, amidă, nitril și tetrazol conform succesiunii de reacții descrise anterior. Într-un mod mai general, utilizarea derivatului

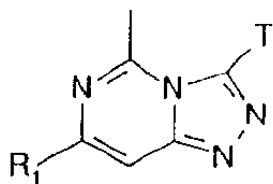


V având aceeași semnificație ca și mai sus și preparat conform aceluiași procedeu, face posibilă obținerea derivaților cu formula (I).

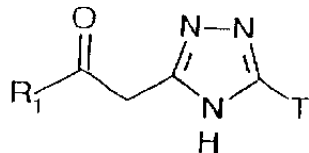
O altă cale de acces la derivații cu formula (I) constă în tratarea derivatului cu formula (XIII), în care, de exemplu, $R_2=CH_3$ conform succesiunii de reacții descrise anterior:



ciclizarea conform procedurii utilizat pentru produsul cu formula (IX)



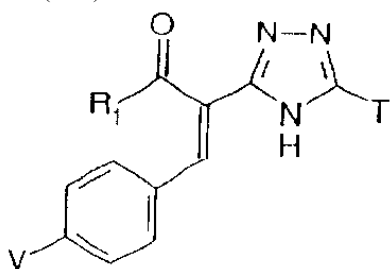
hidroliza în mediu acid cu 1,2,4 triazol [4,3-c] pirimidină, în care R_1 are aceeași semnificație ca și mai sus și în care T este R" definit mai sus, dar reprezintă, de asemenea, grupa OH sau SH, conduce la formarea compușilor cu formula (XVIII)



Formula (XVIII),

în care R_1 și T au aceeași semnificație ca și mai sus.

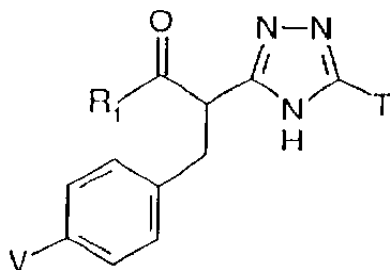
Acești derivați cu formula (XVIII) pot fi condensați cu aldehida cu formula (V) și pot conduce la formarea compușilor cu formula (XIX)



Formula (XIX),

în care R_1 , T și V sunt definiți mai sus.

Acești derivați cu formula (XIX) se ciclizează prin acțiunea aldehidei cu formula $R_2\text{CHO}$, R_2 fiind definit mai sus, în prezența amoniacului pentru a conduce la formarea compușilor cu formula (I) sau supuși reducerii cu ajutorul cianoborohidruirii de sodiu, de exemplu, pentru a conduce la formarea compușilor cu formula (XX)

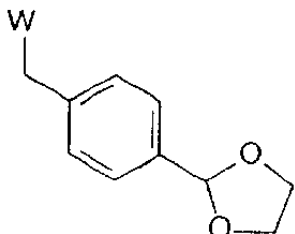


Formula (XX),

în care R_1 , V și T sunt definiți mai sus.

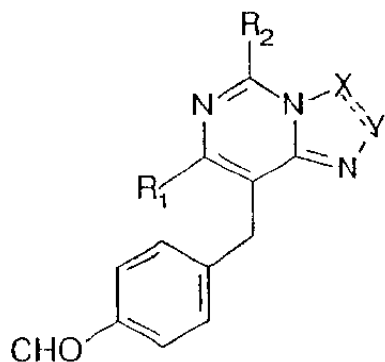
Acești derivați cu formula (XX) se ciclizează în continuare prin acțiunea derivatului cu formula (VI) sau prin acțiunea imino eterului cu formula $R_2\text{C(OR)=NH}$ pentru a conduce la compușii cu formula (I).

O altă cale de acces la derivații cu formula (I) constă în prepararea, conform procedurii stabilit anterior, a compușilor cu formula (XII) sus-citați, dar în care V reprezintă aldehida sau un precursor de aldehidă. În acest caz ceto esterul cu formula (II) se substituie, conform procedurilor indicate anterior, prin derivatul cu formula



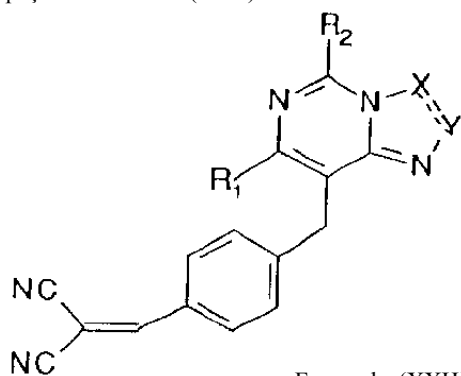
în care W este atom de halogen, de preferință brom sau clor.

Acest procedeu face posibilă obținerea derivaților cu formula (XXI) după hidroliza ketalului în mediu acid



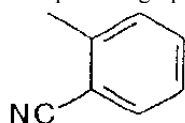
Formula (XXI),

în care R_1 , R_2 , X și Y sunt definiți mai sus; aceste aldehide se condensează cu malonitril pentru a conduce la formarea compușilor cu formula (XXII)



Formula (XXII),

în care R_1 , R_2 , X și Y sunt definiți mai sus, și care la rândul lor se condensează, de exemplu, în toluen cu butadien-1,3-il-4morfolina, obținută prin condensarea crotonaldehidei cu morfolina, pentru a conduce la formarea compușilor cu formula (XII), în care V reprezintă grupa



Trecerea nitrilului la funcție acidă poate fi realizată prin hidroliza acidă sau bazică, trecerea de la funcția nitrilă la funcția tetrazolă se face prin procedeele descrise anterior.

Se pot obține sărurile aditive ale diferitor compuși cu formula (I), în special, a sărurilor farmaceutic acceptabile. Se pot cita, în special, când R_2 , R_3 sau R' sau R'' reprezintă funcție acidă, sărurile de sodiu, potasiu, calciu, amina ca diciohexilamină sau amină acida ca lizina; și când R_2 , R_3 , R' sau R'' prezintă funcție amină, sărurile de acizi minerali sau organici ca clorhidratul, metan sulfonatul, acetatul, maleatul, succinatul, fumaratul, sulfatul, lactatul, citratul.

Compușii noi, conform prezentei invenții, posedă proprietăți farmacologice remarcabile ca antagoniști ai receptorilor angiotenzinei II și antiproliferative și pot fi utilizați în terapie pentru tratarea afecțiunilor cardiovasculare, în particular pentru tratamentul hipertensiunii, insuficienței cardiace și a afecțiunilor peretelui arterial.

Astfel, prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice ce conțin ca principiu activ, medicamentele constituite dintr-o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), definită anterior, de asemenea, eventual, sărurile sale aditive farmaceutic acceptabile.

Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenterală, transdermală sau pe cale oculară.

Aceste compoziții pot fi solide sau lichide și se prezintă sub forme farmaceutice curent utilizate în medicina umană, de exemplu, comprimate simple sau drajeuri, geluri, granule, supozitoare, preparate injectabile, sisteme transdermale și colire. Ele se prepară conform procedeele uzuale. Principiul activ, constituit dintr-o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), așa cum este definit mai sus, sau de una din sărurile sale aditive farmaceutic acceptabile, poate fi încorporat în excipienții obișnuiți utilizați în aceste compoziții farmaceutice, așa ca talcul, guma arabică, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, polividonul, derivații celulozei, uleiul de cacao, gliceridele semisintetice, vehiculele apoase sau fără aceasta, corpuri grase de origine animală sau vegetală, glicolii, diversi agenți umectanți, dispersanți sau emulganți, geluri de silicon, unii polimeri sau copolimeri, conservanți, substanțe aromatice și coloranți.

Invenția se referă, de asemenea, la o compoziție farmaceutică cu activitate de antagonist al receptorilor angiotenzinei II și/sau antiproliferativă ce permite, în special, tratamentul favorabil sau prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în particular, a hipertensiunii, insuficienței cardiace și a afecțiunilor peretelui arterial, caracterizată prin aceea că ea conține o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I) sus-citat sau de una din sărurile sale aditive farmaceutic acceptabile, care poate fi încorporată într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil.

Posologia variază, în special, în funcție de calea de administrare, de afecțiunea tratată și de subiectul în cauză.

De exemplu, pentru adultul cu greutatea medie de 60-70 kg ea poate varia între 1 și 400 mg de principiu activ în una sau mai multe doze zilnice pe cale bucală, sau de la 0,01 până la 50 mg în una sau mai multe doze zilnice pentru administrare parenterală.

Invenția se referă, de asemenea, la un procedeu de preparare a unei compoziții farmaceutice, caracterizat prin aceea că se încorporează o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), așa cum este definit anterior, sau de una din sărurile lui aditive farmaceutic acceptabile, într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil. Această compoziție farmaceutică poate fi preparată sub formă de geluri, comprimate dozate de la 1 până la 400 mg sau sub forma de preparate injectabile în doze de la 0,01 până la 50 mg.

Prezenta invenție se referă, de asemenea, la o metoda de tratare terapeutică a mamiferelor, caracterizată prin aceea că mamiferelor li se administrează o cantitate terapeutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), așa cum este definit anterior, sau de una din sărurile sale aditive farmaceutic acceptabile.

În terapia veterinară doza zilnică utilizată este, de obicei, de la 1 până la 100 mg la kg de greutate corporală.

Alte caracteristici și avantaje ale prezentei invenții vor fi mai bine înțelese din lectura care va urma în câteva exemple de preparare, care nu limitează volumul invenției, ci numai servesc în calitate de ilustrare.

Exemplul 1: 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (II): $R_1 = n$ - propil,

$R_6 =$ etil

176 g de 2,2 - dimetil - 4,6 - dioxi - 1,3 - dioxan (acidul Meldrum) se dizolvă în 550 ml de diclormetan și 188 ml de piridină; amestecul se răcește până la 0°C într-o baie de apă și gheață și se adaugă pe picături 133 ml de clorură de butiril. La sfârșitul adității amestecul se agită timp de trei ore la temperatura ambiantă. Soluția se spală cu o soluție diluată de acid clorhidric, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a obține un ulei. Acest ulei se dizolvă în 700 ml de etanol și amestecul se încălzește în reflux timp de 6 ore. Etanolul se evaporă sub vid și reziduul obținut se distilează, obținând astfel 145,4g de 3 - oxo - etil - hexanoat sub formă de lichid.

Temperatura de fierbere (20 mm de mercur): 98 - 100°C.

Conform exemplului 1 se prepară compusul exemplului 2.

Exemplul 2: 3 - oxo - etil - heptanoatul.

Formula (II): $R_1 = n$ -butil,

$R_6 =$ etil

Temperatura de fierbere (20 mm de mercur)=115-120°C.

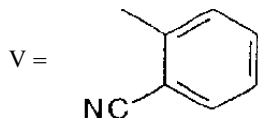
Exemplul 3: (nitro-4 benzil)-2 oxo-3 hexanoatul de etil

Formula (IV): $R_1=n$ -propil, $V=NO_2$, $R_6=etil$

127,7 g de oxo-3 hexanoat de etil se dizolvă în 700 ml de tetrahidrofuran. 174,5 g de bromură de nitro-4 benzil și 35 g de clorură de litiu se adaugă și amestecul se agită la temperatura ambiantă. Se introduc pe picături 286 ml de diizopropil etil amină, care provoacă un efect ușor exotermic. Amestecul este în continuare agitat 3 ore la temperatura ambiantă, apoi 10 ore în reflux. Solvenții se evaporă sub vid și reziduul se reia în apă, apoi se extrage cu cloroform. Faza organică se decantează, apoi se spală cu soluție diluată de acid clorhidric, se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid. Reziduul uleios obținut se reia cu eter izopropilic și cristalele formate se filtrează. Apa de bază se concentrează sub vid și reziduul se încălzește sub presiunea de 20 mm ai coloanei de mercur până la 130°C ca să se elimine produsul rezidual inițial. Astfel, se obțin 174 g de (nitro-4 benzil)-2 oxo-3 hexanoat de etil sub forma de ulei utilizat în continuare.

Exemplul 4: [(ciano-2' bifenil -il-4) metil]-2 oxo-3 hexanoat de etil

Formula (IV) : $R_1=n$ -propil, $R_6=etil$



Se prepară, conform exemplului 3, pornind de la brommetil-4' ciano-2 bifenil.

Ulei, utilizat în continuare.

Prepararea brommetil-4' ciano-2 bifenilului:

A) Metil - 4' ciano-2 bifenil:

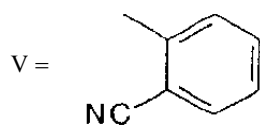
18,5 g de acid (metil-4' bifenil -il-2) carboxilic se încălzesc în reflux în 60 ml de clorură de tionil timp de 2 ore. Clorura de tionil se concentrează sub vid și reziduul se varsă în soluție de 28 % de hidroxid de amoniu, amestecul se agită timp de 30 de minute, cristalele obținute se usucă și se spală cu eter, apoi se usucă pentru a da 14,5 g de (metil-4' bifenil-il-2) carboxamidă sub forma de cristale cu punctul de topire la 128°C. Aceste cristale se reiau în 50 ml de clorură de tionil și amestecul se încălzește 3 ore în reflux, apoi se concentrează sub vid pentru a da 9 g de metil-4' ciano-2 bifenil sub forma de cristal cu punctul de topire la 45-46°C.

B) Brommetil-4' ciano-2 bifenil:

7,9 g de metil-4' ciano-2 bifenil preparat în A) se dizolva în 100 ml de tetraclorură de carbon în prezența a 7,3 g de N-brom succinimidă și 0,3 g de peroxid de benzol. Amestecul se încălzește în reflux timp de 6 ore și cristalele se filtrează, soluția rămasă, se concentrează sub vid și reziduul se cristalizează în eter pentru a da 6,6 g de bromometil-4' ciano-2 bifenil sub formă de cristale cu punctul de topire la 115-118°C.

Exemplul 5: [(ciano-2' bifenil-il-4)metil]-2 oxo-3 heptanoatul de etil

Formula (IV): $R_1=n$ -butil, $R_6=etil$,



Se prepară conform exemplului 3.
Ulei, utilizat în continuare.

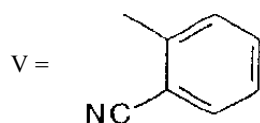
Exemplul 6: n-propil -6 metil-2 hidroxi-4 (nitro-4 benzil)-5 pirimidină

Formula (VII): R_1 =n-propil, R_2 =metil, V =NO₂

3,5 g de sodiu se dizolvă în 175 ml de etanol. La această soluție se adaugă 9,5 g de clorhidrat de acetamină și amestecul se agită 5 minute la temperatura ambiantă. 20 g de (nitro-4 benzil)-2 oxo-3 hexanoat de etil, preparat conform exemplului 3, se adaugă și amestecul se agită timp de 4 ore la temperatura ambiantă. Solvenții în continuare se evaporă sub vid și reziduul se reia cu soluție de acid clorhidric și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu, apoi se evaporă sub vid pentru a da reziduul uleios care se cristalizează în amestec de acetonă/eter. Cristalele se usucă și uscate dau 10,9 g de n-propil-6 metil-2 hidroxi-4(nitro-4 benzil)-5 pirimidină sub forma de cristale cu punctul de topire la 200°C.

Exemplul 7: n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-5 pirimidină

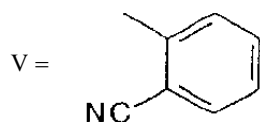
Formula (VII): R_1 =n-propil, R_2 =metil,



Se prepară conform exemplului 6.
Cristale cu punctul de topire la 206°C.

Exemplul 8: n-butil-6 metil-2 hidroxi-4 (ciano-2' bifenil-il-4)metil-5 pirimidină

Formula (VII): R_1 =n-butil, R_2 =metil,



Se prepară conform exemplului 6.
Cristale cu punctul de topire la 173°C.

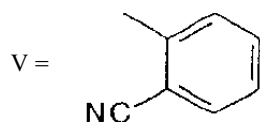
Exemplul 9: n-propil -6 metil-2 (nitro-4 benzil)-5 clor-4 pirimidină

Formula (VIII) R_1 =n-propil, R_2 =metil, V =NO₂

32 g de n-propil-6 metil-2 (nitro-4 benzil)-5 hidroxi-4 pirimidina, preparate conform exemplului 6, se pun în suspensie în 45 ml de oxiclorigura de fosfor. Amestecul se lasă să se aseze timp de 6 ore, apoi se concentrează sub vid. Reziduul se reia cu apă și se extrage cu diclormetan. Faza organică se spală cu soluție de carbonat de potasiu, apoi se usucă cu sulfat de magneziu, se evaporă până la sec pentru a da 24 g de n-propil-6 metil-2 (nitro-4 benzil)-5 clor-4 pirimidină sub forma de cristale cu punctul de topire la 65°C.

Exemplul 10: n-propil-6 metil-2 clor-4 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-5 pirimidină

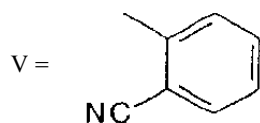
Formula (VIII): R_1 =n-propil, R_2 =metil,



Se prepară conform exemplului 9.
Cristale cu punctul de topire la 95°C.

Exemplul 11: n-butil-6 metil-2 clor-4 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-5 pirimidină

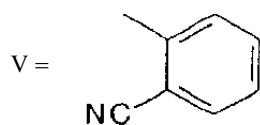
Formula (VIII): R_1 =n-butil, R_2 =metil,



Se prepară conform exemplului 9.
Cristale cu punctul de topire la 75 °C.

Exemplul 12: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 (ciano-2' bifenil -il-4) metil-5 pirimidină

Formula (IX): R_1 =n-propil, R_2 =metil,



51,7 g de n-propil-6 metil-2 clor-4 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-5 pirimidină, preparate conform exemplului 10, se dizolvă în 150 ml de etanol și 90 ml de hidrat de hidrazină. Amestecul se încălzește în reflux timp de 6 ore și solventul se concentrează până la jumătate sub vid, apoi se adaugă apă. Cristalele formate se usucă, se spală cu apă apoi cu eter și se usucă pentru a da 46 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil -il-4) metil]-5 pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 156°C.

Exemplul 13 : n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 (nitro-4 benzil)-5 pirimidină

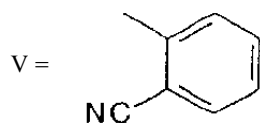
Formula (IX): R₁=n-propil, R₂=metil, V=NO₂

Se prepară conform exemplului 12.

Cristale cu punctul de topire la 126°C.

Exemplul 14: n-butil-6 metil-2 hidrazino-4 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-5 pirimidină

Formula (IX): R₁=n-butil, R₂=metil,



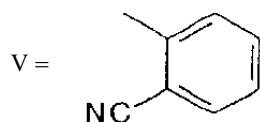
Se prepară conform exemplului 12.

Cristale cu punctul de topire la 154°C.

Exemplul 15: n-propil-7 metil-5 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, X=CO, Y=NH,

X === Y = legătură simplă



33,4 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 12, se dizolvă în 600 ml de tetrahidrofuran. 15,2 g de carbonil diimidazol se adaugă și amestecul se încălzește în reflux timp de 1 ora 30 de minute. Solventul se evaporă sub vid și rezidul se reia în apă, apoi se extrage cu clorofom. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid; rezidul obținut se cristalizează în amestec de eter/acetat de etil pentru a da 26,4 g n-propil-7 metil-5 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 196°C.

Exemplul 16: n-propil-7 metil-5 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, X=CO, Y=NH, V=NO₂,

X === Y = legătură simplă

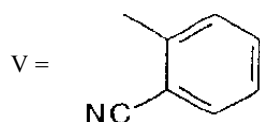
Se prepară conform exemplului 15.

Cristale cu punct de topire la 225°C.

Exemplul 17: n-butil-7 metil-5 (ciano-2' bifenil-il-4) metil-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): R₁=n-butil, R₂=metil, X=CO, Y=NH,

X === Y = legătură simplă



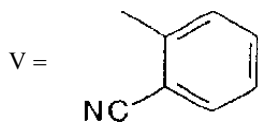
Se prepară conform exemplului 15.

Cristale cu punct de topire la 173°C.

Exemplul 18: n-propil-7 metil-5 (ciano-2' bifenil -il-4) metil-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, Y=CO, X=NH,

X === Y = legătură simplă

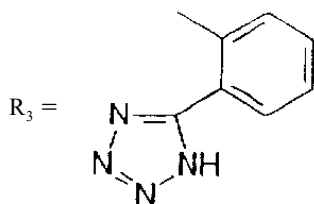


13,8 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H), preparate conform exemplului 15, se dizolvă în 40 ml de etanol și 150 ml de soluție de potasii 3N. Amestecul se încălzește 4 ore până la 60°C apoi se adaugă 100 ml de apă. Soluția se acidificază cu acid clorhidric concentrat, cristalele obținute se usucă, se spală cu apă și se reiau în cloroform. Soluția cloroformică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid. Reziduul obținut se cristalizează în amestec acetat de etil/eter pentru a da 10,6 g de cristale, care se cromatografiază cu gel de silice cu eluant cloroform/metanol 9/1 pentru a da 8,4 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 226°C.

Exemplul 19: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (I): R₁=n-propil, R₂=metil, X=CO, Y=NH,

X === Y = legătură simplă

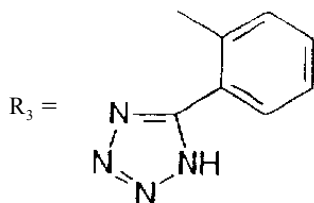


4 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidina on-3 (2H), preparate conform exemplului 15, se dizolvă în 100 ml de toluen. 2,8 g de azotură de trimetil de cositor se adaugă și amestecul se încălzește 24 de ore în reflux. Cristalele formate se usucă la cald și se spală cu eter, apoi se pun în suspensie în 100 ml de tetrahidrofuran. Se pune în amestec prin barbotaj, gaz clorhidric și după ce trece complet în soluție apare un precipitat. Amestecul se lasă o noapte la temperatura ambiantă și cristalele formate se usucă, se spală cu eter și se dizolvă în soluție de sodă diluată. Această soluție se spală în eter, apoi se acidificază prin barbotaj cu dioxid de sulf și se extrage în cloroform. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid, reziduul se cristalizează în amestec eter/acetona pentru a da 1,5 g de n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 248-249°C.

Exemplul 20: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina on-2 (3H)

Formula (I) : R₁= n-propil, R₂=metil, X=NH, Y=CO,

X === Y = legătură simplă



Se prepară conform exemplului 19, pornind de la compusul preparat în exemplul 18.

Se poate, de asemenea, prepara conform exemplului 18, pornind de la compusul preparat în exemplul 19.

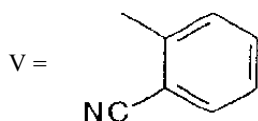
Se recrystalizează în acid acetic, apoi se spală în acetat de etil.

Cristale cu punctul de topire la 239°C.

Exemplul 21: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-2] acetat de etil

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = CO, Y = NCH₂CO₂Et,

X === Y = legătură simplă



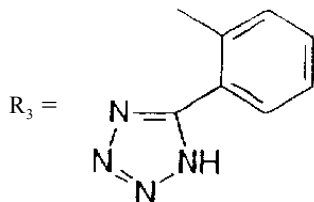
3,8 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H), preparate conform exemplului 15, se dizolvă în 50 ml de etanol. Soluția de etilat de sodiu preparată, pornind de la 0,25 g de sodiu în 10 ml de etanol, se adaugă și se amestecă 10 minute la temperatura ambiantă. 1,3 ml de bromacetat de etil se adaugă și amestecul se încălzește în reflux timp de 7 ore. Solventul se concentrează sub vid și reziduul se reia cu apă și se extrage în eter. Faza organică se spală cu

soluție rece de sodă diluată, apoi se usucă și se evaporă sub vid pentru a da 4,3 g de [n-propil-7 metil-5 oxo-3 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-2] acetat de etil sub formă de ulei utilizat în continuare.

Exemplul 22: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) -il-2] acetat de etil

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



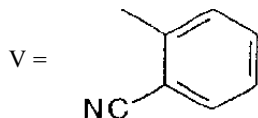
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 173-174°C.

Exemplul 23: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-2]-2 etanol

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



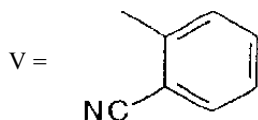
Se prepară conform exemplului 21, pornind de la brom-2 etanol.

Cristale cu punctul de topire la 112°C.

Exemplul 24: n-propil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_3$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



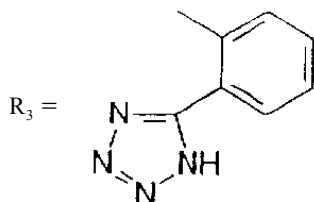
Se prepară conform exemplului 21, pornind de la iodura de metil.

Cristale cu punctul de topire la 145°C.

Exemplul 25: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-2]-2 etanol

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



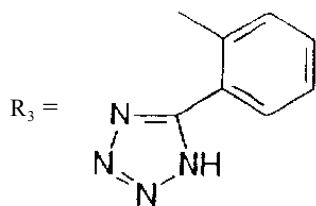
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 149-150°C.

Exemplul 26: n-propil-7 dimetil-2,5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_3$,

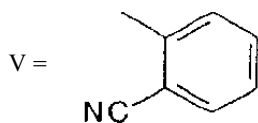
$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 205-206°C.

Exemplul 27: n-propil-7 metil-5 metoxi-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-OCH₃,

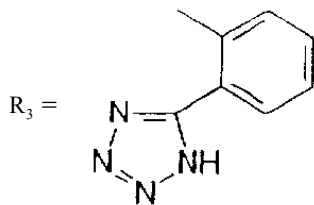
X === Y = legătură simplă



4,4 g de n-propil-7 metil-5 (ciano-2' bifenil -il-4) metil-8 pirimidină on-2 (3H), preparate conform exemplului 18, se dizolvă în 50 ml de acetonă și se adaugă 2 g de carbonat de potasiu. După adăugarea a 2 ml de iodură de metil, amestecul se lasă în reflux timp de 5 ore, se răcește și se concentrează sub vid, apoi se adaugă apa și se extrage în diclorometan. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid, rezidul se cromatografiază cu gel de silice în eluant cloroform/acetonă 80/20 pentru a da 3 g de n-propil-7 metil-5 metoxi-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină (primul produs eluant) sub formă de cristale cu punctul de topire la 89°C.

Exemplul 28: n-propil-7 metil-5 metoxi-2 [(tetrazolil-5)-2'bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-OCH₃,

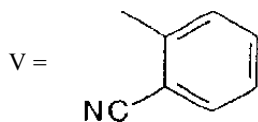
X === Y = legătură simplă



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 189-190°C.

Exemplul 29: n-propil-7 dimetil-3,5 [(ciano-2' bifenil-il-4)metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N-CH₃, Y = CO,

X === Y = legătură simplă



Se prepară conform exemplului 27, se purifică prin cromatografie cu gel de silice cu eluant cloroform/metanol 90/10 (al 2-lea produs eluant).
Cristale cu punctul de topire la 194°C.

Exemplul 30: n-propil-7 metil-5 (amino-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = CO, Y = NH,

X === Y = legătură simplă, V=NH₂

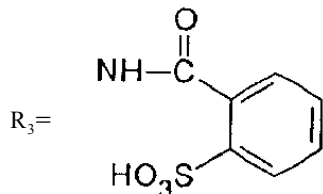
5,4 g de n-propil-7 metil-5 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H), preparate conform exemplului 16, se dizolvă în 100 ml de metanol și se pun la hidrogenizare la presiune atmosferică și temperatură ambiantă în prezența a 0,8 g de

Nickel de Raney. Când hidrogenizarea încetează, catalizatorul se filtrează și solventul se evaporă sub vid pentru a da 4,6 g de n-propil-7 metil-5 (amino-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 180°C.

Exemplul 31: Acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NH}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$



4,6 g de n-propil-7 metil-5 (amino-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H), preparate conform exemplului 30, se dizolvă în 300 ml de acetonitril și se adaugă soluție de 2,9 g de anhidridă sulfobenzoică în 30 ml de acetonitril. Amestecul se agită timp de 15 minute și cristalele formate se usucă și se spală în eter, apoi se dizolvă în soluție apoasă de bicarbonat de sodă. Faza apoasă se acidifică prin barbotaj de dioxid de sulf pentru a da 4 g de acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic sub formă de cristale cu punctul de topire la 283-286°C.

Exemplul 32: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidina (2H) il-2] acetat de etil

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$, $V = \text{NO}_2$

Se prepară conform exemplului 21.

Cristale cu punctul de topire la 144°C.

Exemplul 33: [n-propil-7 metil-5 oxo-3 (amino-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-2] acetat de etil

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$, $V = \text{NH}_2$

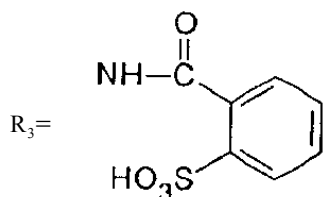
Se prepară conform exemplului 30.

Cristale cu punctul de topire la 130°C.

Exemplul 34: Acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 (etoxicarbonil metil)-2 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$,



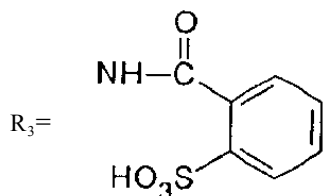
Se prepară conform exemplului 31.

Cristale cu punctul de topire la 282-284°C.

Exemplul 35: Acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 (carboxi metil)-2 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$,

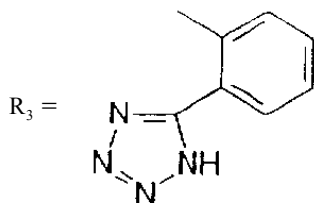


2,5 g de acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 (etoxicarbonil metil)-2 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic, preparate conform exemplului 34, se dizolvă în 30 ml de apă, care conține 1 g de sodă. Amestecul se încălzește două ore la 60°C, se răcește și se acidificază cu acid clorhidric pentru a da 2 g de acid [[n-propil-7 metil-5 oxo-3 (carboxi metil)-2 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H) il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic sub formă de cristale cu punctul de topire la 296-300°C.

Exemplul 36: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = CO, Y = NH,

X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 233-235°C.

Exemplul 37: n-propil-7 metil-5 mercapto-2 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SH,

X === Y = legătură simplă, V=NO₂

3,7 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 (nitro-4 benzil)-5 pirimidină, preparate conform exemplului 13, se dizolvă în 50 ml de n-butanol în prezența a 1,5 ml de sulfură de carbon. Amestecul se încălzește în reflux timp de 3 ore, apoi se răcește și cristalele obținute se usucă și se spală în eter, apoi se usucă pentru a da 3,5 g de n-propil-7 metil-5 mercapto-2 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 210°C.

Exemplul 38: n-propil-7 metil-5 metilmercapto-2 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃,

X === Y = legătură simplă, V=NO₂

5 g de n-propil-7 metil-5 mercapto-2 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparate conform exemplului 37, se dizolvă în 50 ml de cloroform și 2,2 ml de trietilamină. Se adaugă 1,5 ml de iodură de metil și se agită amestecul la temperatura ambiantă timp de 2 ore, apoi se lasă pe noapte. În continuare amestecul se spală cu soluție de sodă diluată și faza organică se decantează, se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da reziduu, care se cristalizează în amestec eter/pentan pentru a da 4 g de n-propil-7 metil-5 metilmercapto-2 (nitro-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 130°C.

Exemplul 39: n-propil-7 metil-5 metilmercapto-2 (amino-4 benzil)-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃,

X === Y = legătură simplă, V=NH₂

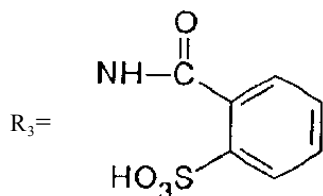
Se prepară conform exemplului 30.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 40: Acid [[n-propil-7 metil-5 metilmercapto-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-8] metil-4 fenil] amino carbonil-2 benzen sulfonic

Formula(I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃,

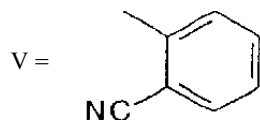
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 31.
Cristale cu punctul de topire la 250-252°C.

Exemplul 41: n-propil-7 metil-5 mercapto-2 [(ciano-2' bifetil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SH,

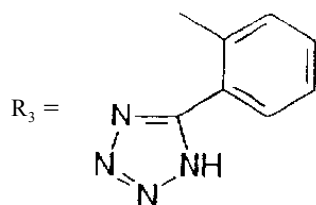
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 37.
Cristale cu punctul de topire la 202°C.

Exemplul 42: n-propil-7 metil-5 mercapto-2 [(tetrazolil-5)-2' bifetil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SH

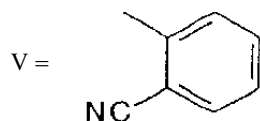
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 223-225 °C.

Exemplul 43: [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifetil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercapto acetat de etil
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₂-CO₂-Et,

X === Y = legătură dublă,

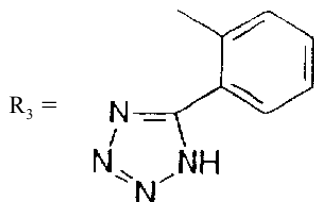


4 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifetil-il-4) metil]-8 mercapto-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparate conform exemplului 41, se dizolvă în 40 ml de etanol și se adaugă soluție de etilat de sodiu, obținută prin adăugarea a 0,3 g de sodiu în 5 ml de etanol. Amestecul se agită 10 minute la temperatura ambiantă și se adaugă 1,5 ml de bromacetat de etil. Amestecul se lasă în reflux timp de 2 ore, apoi solventul se evaporă sub vid și reziduul se reia cu apă și se extrage cu acetat de etil. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid și reziduul obținut se cristalizează în amestec eter/pentan pentru a da 2,9 g de [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifetil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercapto acetat de etil sub formă de cristale cu punctul de topire la 103°C.

Exemplul 44: [n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifetil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercapto acetat de etil

Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₂CO₂Et

X === Y = legătură dublă,

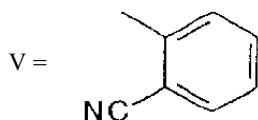


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punct de topire la 127-128°C.

Exemplul 45: Clorura de acid [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonic

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂Cl,

X === Y = legătură dublă,

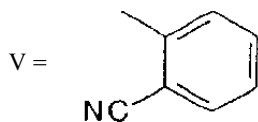


35 g de n-propil-7 metil-5 mercapto-2 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparate conform exemplului 41, se dizolvă la -5°C în 300 ml de acid clorhidric concentrat. Se adaugă pe picături timp de 15 minute 13 g clorat de sodiu în soluție de 50 ml de apă, temperatura fiind menținută între -5 °C și 0°C. În continuare amestecul se agită 20 de minute la 0°C, apoi se varsă într-un amestec gheață/apă, cristalele obținute se usucă și se spală cu apă apoi, se reiau în 250 ml de eter și se agită 5 minute, apoi se usucă în aer pentru a da 30 g de clorură de acid [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonic sub formă de cristale cu punctul de topire la 141°C.

Exemplul 46: Clorură de acid [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonic

Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂Cl,

X === Y = legătură dublă,

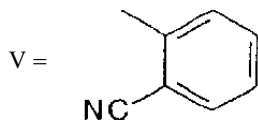


Se prepară conform exemplului 45.
Cristale cu punctul de topire la 112 °C.

Exemplul 47: N,N-dimetil [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamida

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂N(CH₃)₂

X === Y = legătură dublă,



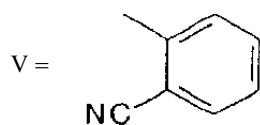
8 g de clorură de acid [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonic, preparate conform exemplului 45, se agită cu 40 ml de soluție apoasă de 40% de dimetilamină timp de 1 ora la 50 °C. În continuare amestecul se extrage cu cloroform și faza organică se usucă cu sulfat de magneziu, apoi se concentrează sub vid pentru a da 5,5 g de N,N-dimetil [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă sub formă de cristale cu punctul de topire la 158°C.

Conform acestui procedeu au fost preparate produsele în următoarele exemple:

Exemplul 48: N-metil [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' -bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă

Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NHCH₃

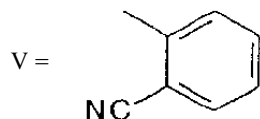
X === Y = legătură dublă,



Cristale cu punctul de topire la 172°C.

Exemplul 49: N,N-dimetil [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă
Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂N(CH₃)₂

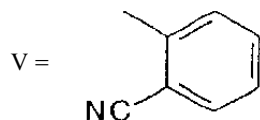
X === Y = legătură dublă,



Cristale cu punctul de topire la 126°C.

Exemplul 50: [(n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NH₂

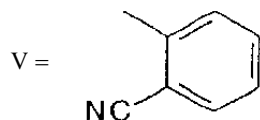
X === Y = legătură dublă,



Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 51: N-metil [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă
Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NHCH₃,

X === Y = legătură dublă,

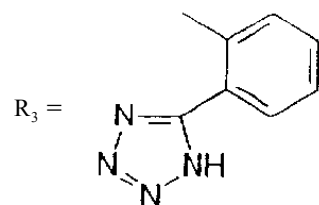


Cristale cu punctul de topire la 149°C.

Exemplul 52: N,N-dimetil [n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă

Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂N(CH₃)₂,

X === Y = legătură dublă,



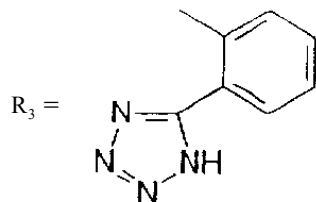
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 176-178°C.

Exemplul 53: N-metil [n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă

Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NHCH₃,

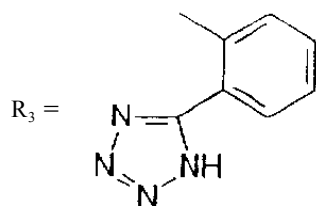
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 163-164°C.

Exemplul 54: [n-propil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NH₂,

X === Y = legătură dublă,

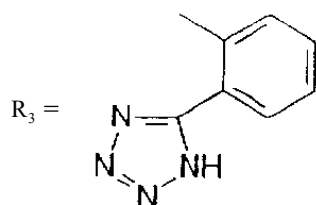


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 200-201°C.

Exemplul 55: N,N-dimetil [n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă

Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂N(CH₃)₂,

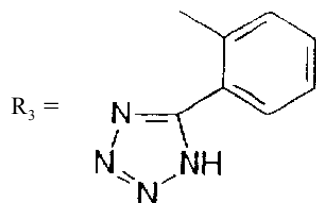
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 147-149°C.

Exemplul 56: N-metil [n-butil-7 metil-5 [[(terazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] sulfonamidă
Formula (I): R₁ = n-Butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SO₂NHCH₃,

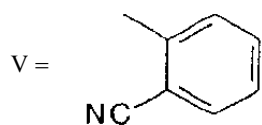
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 179 -180°C.

Exemplul 57: n-Propil-7 metil-5 metilmercapto-2[(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃

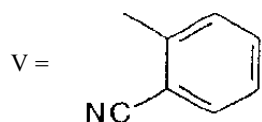
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 38.
Cristale cu punctul de topire la 107°C.

Exemplul 58: n-butil-7 metil-5 metilmercapto-2 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃

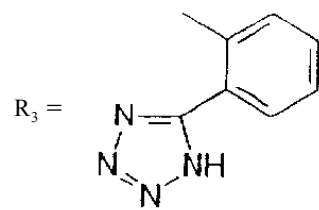
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 38.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 59: n-propil-7 metil-5 metilmercapto-2 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃,

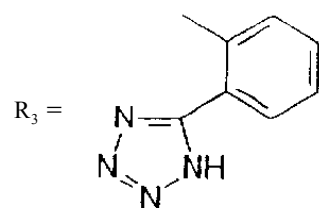
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 169-170°C.

Exemplul 60: n-butil-7 metil-5 metilmercapto-2 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SCH₃,

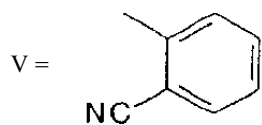
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 194-195°C.

Exemplul 61: n-butil-7 metil-5 metoxi-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-OCH₃,

X === Y = legătură dublă,

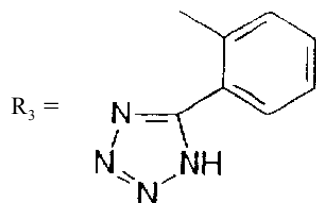


Se prepară conform exemplului 27.
Cristale cu punctul de topire la 88°C.

Exemplul 62: n-butil-7 metil-5 metoxi-2 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-OCH}_3$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,

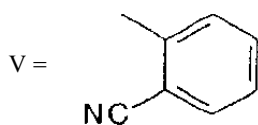


Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 195-196°C.

Exemplul 63: [n-butil-7 metil-5 oxo-3 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H)-il-2] acetat de etil
Formula (XII): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = CO$, $Y = N\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



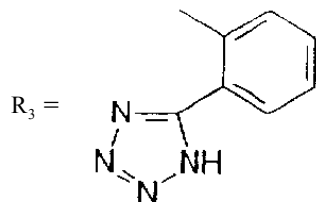
Se prepară conform exemplului 21.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 64: [n-butil-7 metil-5 oxo-3 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină (2H)-il-2] acetat de etil

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = CO$, $Y = N\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



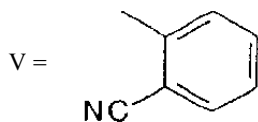
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 174-175°C.

Exemplul 65: n-butil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = CO$, $Y = N\text{-CH}_3$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



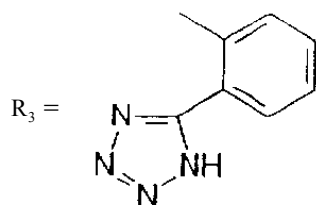
Se prepară conform exemplului 24.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 66: n-butil-7 dimetil-2,5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

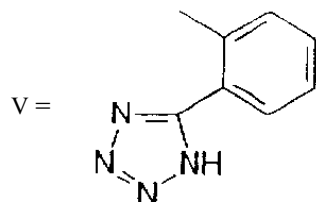
Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = CO$, $Y = N\text{-CH}_3$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 192-193°C.

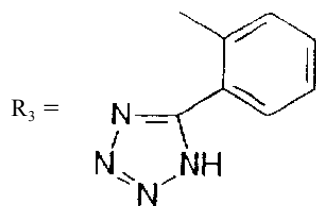
Exemplul 67: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină
Formula (XI): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil



Se prepară conform exemplului 19, pornind de la n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [ciano-2'-bifenil-il-4] metil-5 pirimidină, preparată conform exemplului 12.
Cristale cu punctul de topire la 183-185°C.

Exemplul 68: n-propil-7 metil-5 mercapto-3 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil, $X =$ C-SH, $Y =$ N,

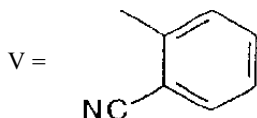
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



8 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 67, se dizolvă în amestec, compus din 75 ml de metanol, 7 ml de apă și 2,4 g de sodă. Se adaugă pe picături 2,5 ml de sulfură de carbon, apoi amestecul se lasă în reflux timp de 1 oră și în continuare se evaporă până la sec sub vid. Reziduul se reia cu 100 ml de etanol și amestecul se încălzește 1 oră în reflux, se concentrează sub vid, apoi reziduul se reia cu apă. Se aduce pH-ul până la 5 prin adăugarea acidului acetic și cristalele formate se usucă, apoi se cromatografiază cu gel de silice cu acetat de etil ca eluant pentru a da 1,4 g de n-propil-7 metil-5 mercapto-3 [[(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 247-248°C.

Exemplul 69: n-propil-7 metil-5 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil, $X =$ CH, $Y =$ N,

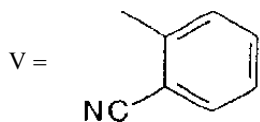
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



20 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 12, se încălzesc timp de 6 ore în reflux în 200 ml de trietilortoformiat. În continuare amestecul se concentrează sub vid și reziduul se reia cu eter; cristalele obținute se usucă și se spală cu eter pentru a da de 18,8 g n-propil-7 metil-5 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 153°C.

Exemplul 70: n-propil-7 metil-5 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil, $X =$ N, $Y =$ CH,

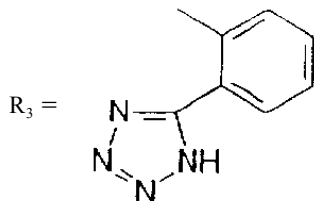
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



10 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină, preparate conform exemplului 69, se încălzesc 4 ore în reflux în 150 ml de acid formic. Amestecul se evaporă până la sec sub vid și reziduul se reia cu eter și cu pentan, se cristalizează pentru a da 7,5 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 112°C.

Exemplul 71: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2'-bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = CH,

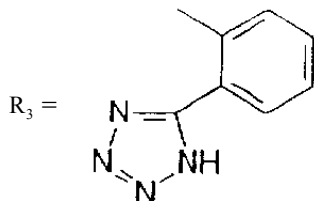
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 183-184°C.

Exemplul 72: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = CH, Y = N,

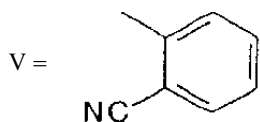
X === Y = legătură dublă,



4,8 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 67, se încălzesc 4 ore în reflux în 40 ml de trietil ortoformiat. Amestecul se evaporă sub vid și reziduul se cristalizează în amestec acetat de etil/eter izopropilic pentru a da 1 g de n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 182-184°C.

Exemplul 73: n-propil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-CH₃,

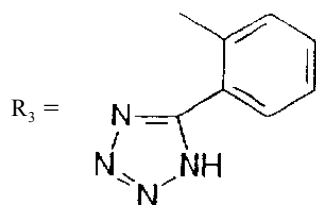
X === Y = legătură dublă,



6 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 12, se încălzesc 5 ore la 90°C în 100 ml de trietil ortoacetat. În continuare amestecul se evaporă sub vid și reziduul se reia în 75 ml de acid formic. Soluția obținută se încălzește 5 ore în reflux, apoi acidul formic se evaporă sub vid și reziduul se cristalizează în amestec eter/pentan pentru a da 5 g de n-propil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 132°C.

Exemplul 74: n-propil-7 dimetil-2,5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-CH₃,

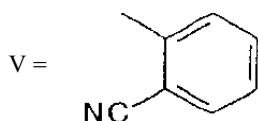
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 188-190°C.

Exemplul 75: n-propil-7 metil-5 trifluormetil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-CF₃

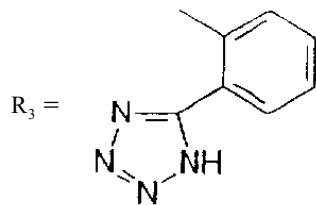
X === Y = legătură dublă,



10 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparata conform exemplului 12, se dizolvă în 100 ml de tetrahidrofuran anhidru și se adaugă pe picături 5 ml de anhidridă trifluoroacetică. Amestecul se încălzește 2 ore în reflux și solventul se evaporă sub vid. Reziduul obținut se reia în 40 ml de oxiclurură de fosfor, soluția obținută se încălzește 4 ore în reflux. Oxiclurura de fosfor se evaporă sub vid și reziduul se reia în 40 ml de acid formic și se încălzește în reflux timp de 3 ore. După evaporarea sub vid a acidului formic, reziduul uleios se cromatografiază cu gel de silice în eter izopropilic pentru a da 4,8 g de n-propil-7 metil-5 trifluormetil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de ulei utilizat în continuare.

Exemplul 76: n-propil-7 metil-5 trifluormetil-2 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-CF₃,

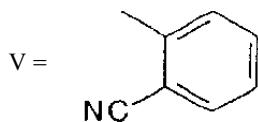
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 161-162°C.

Exemplul 77: n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 etil-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-C₂H₅,

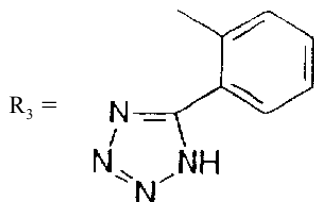
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 73, pornind de la trietil ortopropionat.
Cristale cu punctul de topire la 96°C.

Exemplul 78: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 etil-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = metil, X = N, Y = C-C₂H₅,

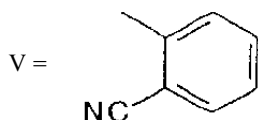
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 190-191°C

Exemplul 79: n-propil-7 metil-5 metilamino-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-NH-CH_3$,

$X \equiv Y =$ legătură dublă,



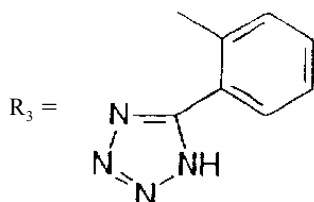
5 g de iodhidrat de n-propil-6 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 (metil-4' S-metil izotiosemicarbazid)-4 pirimidină se încălzesc 4 ore în reflux în 50 ml de etoxi-2 etanol în prezența a 1,5 g de carbonat de potasiu. În continuare solventul se evaporă sub vid și reziduu se reia cu apă, cristalele formate se usucă, se spală cu apă, apoi cu eter pentru a da 3,3 g de n-propil-7 metil-5 metilamino-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 159°C.

Prepararea iodhidratului de n-propil-6 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 (metil-4' S-metil isotiosemicarbazid)-4 pirimidină:

10 g de n-propil-6 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 hidrazino-4 pirimidină, preparata conform exemplului 12, se dizolvă în 100 ml de toluen. Se adaugă 2,1 g de izotiocianat de metil și amestecul se încălzește 2 ore în reflux, apoi se lasă o noapte la temperatura ambiantă. Se adaugă 2 ml de iodură de metil și amestecul se lasă 2 ore în reflux. După răcire, cristalele formate se usucă și se spală cu eter pentru a da 14 g de iodhidrat de n-propil-6 metil-2[(ciano-2' bifenil-il-4)metil]-5 (metil-4' S-metil isotiosemicarbazid)-4 pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 220°C (descompunere).

Exemplul 80: n-propil-7 metil-5 metilamino-2 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 =$ n-propil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-NH-CH_3$,

$X \equiv Y =$ legătură dublă,

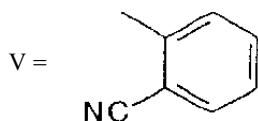


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 229-230°C.

Exemplul 81: oxo-3 pentanoat de etil
Formula (II): $R_1 =$ etil, $R_6 =$ etil

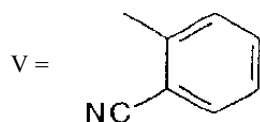
Se prepară conform exemplului 1.
Ulei cu punctul de fierbere $Eb_{15} = 86-90^\circ C$.

Exemplul 82: [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-2 oxo-3 pentanoat de etil
Formula (IV): $R_1 =$ etil, $R_6 =$ etil



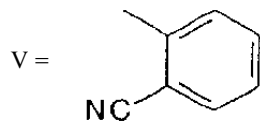
Se prepară conform exemplului 3.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 83: Etil-6 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 hidroxi-4 pirimidină
 Formula (VII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$



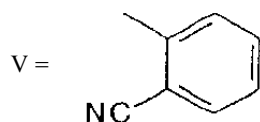
Se prepară conform exemplului 6.
 Cristale cu punctul de topire la 188°C.

Exemplul 84: Etil-6 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 clor-4 pirimidină
 Formula (VIII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$



Se prepară conform exemplului 9.
 Cristale cu punctul de topire la 80°C.

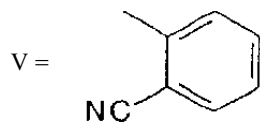
Exemplul 85: Etil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
 Formula (IX): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$



Se prepară conform exemplului 12.
 Cristale cu punctul de topire la 190°C.

Exemplul 86: Etil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină
 Formula (XII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{CH}$, $Y = \text{N}$,

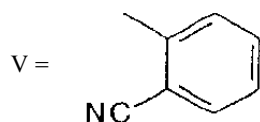
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 69.
 Cristale cu punctul de topire la 166°C.

Exemplul 87: Etil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
 Formula (XII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{CH}$,

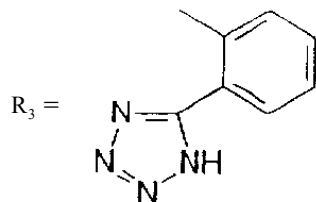
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 70.
 Cristale cu punctul de topire la 117°C.

Exemplul 88: Etil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
 Formula (I): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{CH}$,

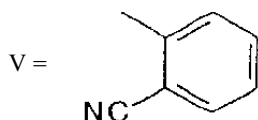
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 146-148°C.

Exemplul 89: Etil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ etil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-CH_3$,

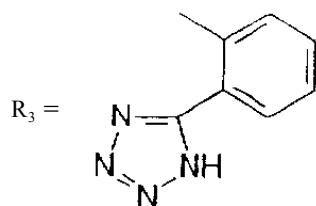
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 73.
Cristale cu punctul de topire la 126°C.

Exemplul 90: Etil-7 dimetil-2,5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 =$ etil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-CH_3$,

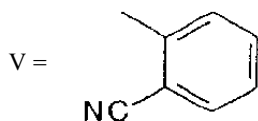
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 230-231°C.

Exemplul 91: Dietil-2,7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ etil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-C_2H_5$,

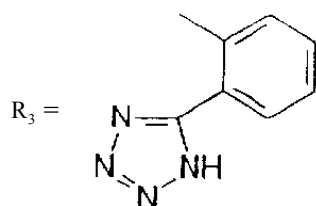
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 73, pornind de la trietilortopropionat.
Cristale cu punctul de topire la 96°C.

Exemplul 92: Dietil-2,7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 =$ etil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-C_2H_5$,

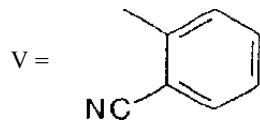
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 220-222°C.

Exemplul 93: n-propil-7-metil-5-fenil-2-[(ciano-2'-bifenil-il-4)metil]-8-1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-fenil}$,

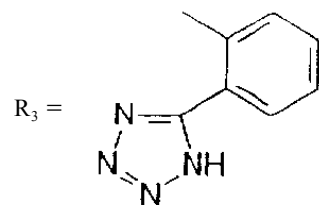
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 73, pornind de la trietilortobenzoat.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 94: n-propil-7-metil-5-fenil-2-[[tetrazolil(5)-2'-bifenil-il-4]metil]-8-1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-fenil}$,

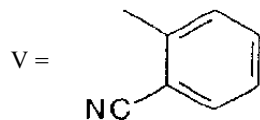
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 196 °C.

Exemplul 95: Etil-7-metil-5-[(ciano-2'-bifenil-il-4)metil]-8-1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)
Formula (XII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = CO$, $Y = NH$,

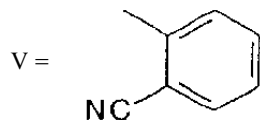
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 15.
Cristale cu punctul de topire la 174°C.

Exemplul 96: Etil-7-metil-5-[(ciano-2'-bifenil-il-4)metil]-8-1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-on-2 (3H)
Formula (XII): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = NH$, $Y = CO$,

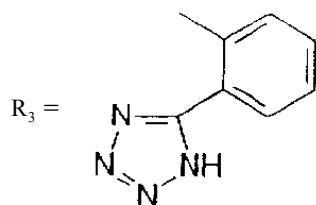
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 18.
Cristale cu punctul de topire la 246°C.

Exemplul 97: Etil-7-metil-5-[[tetrazolil(5)-2'-bifenil-il-4]metil]-8-1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-on-2 (3H)
Formula (I): $R_1 = \text{etil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = NH$, $Y = CO$,

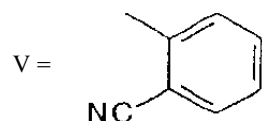
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 254°C.

Exemplul 98: n-butil-7 metil-5 trifluormetil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1 =$ n-butil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-CF_3$,

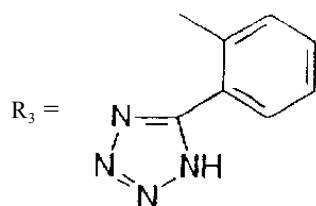
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 75.
Cristale cu punctul de topire la 110°C.

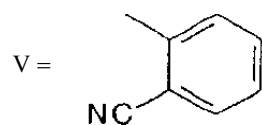
Exemplul 99: n-butil-7 metil-5 trifluorometil-2 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 =$ n-butil, $R_2 =$ metil, $X = N$, $Y = C-CF_3$,

$X \equiv Y =$ legătură dublă,



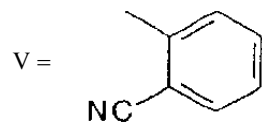
Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 179-180°C.

Exemplul 100: n-propil-6 mercapto-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VII): $R_1 =$ n-propil, $R_2 = SH$,



5,7 g de sodiu se dizolvă în 150 ml de metanol și 19 g de tiouree se adaugă la această soluție. Amestecul se agită 5 minute și se adaugă 58 g de oxo-3 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-2 hexanoat de etil, preparat conform exemplului 4. În continuare amestecul se încălzește 10 ore în reflux și se evaporă sub vid metanolul. Reziduul se reia în apă, se spală cu eter, faza apoasă se neutralizează prin adăugarea acidului clorhidric diluat și cristalele obținute se filtrează, se spală cu apă și eter pentru a da 26 g de n-propil-6 mercapto-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 191°C.

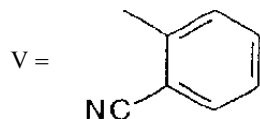
Exemplul 101: n-propil-6 metiltio-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VII): $R_1 =$ n-propil, $R_2 = SCH_3$,



26 g de n-propil-6 mercapto-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparată conform exemplului 100, se agită 15 minute în soluție de 5 g de potasiu în 200 ml de metanol. 6 ml de iodură de metil se adaugă în amestec, care în continuare se agită 4 ore la temperatura ambiantă. Cristalele formate se usucă, se spală cu apă, apoi cu eter și se usucă pentru a da 23 g de n-propil-6 metiltio-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 218°C.

Exemplul 102: n-propil-6 metiltio-2 clor-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină

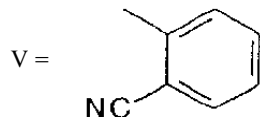
Formula (VIII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{SCH}_3$,



Se prepară conform exemplului 9,
Cristale cu punctul de topire la 88°C.

Exemplul 103: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină

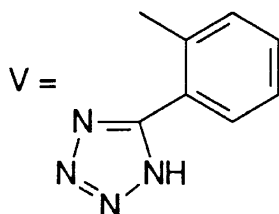
Formula (IX): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{SCH}_3$,



Se prepară conform exemplului 12.
Cristale cu punctul de topire la 106°C.

Exemplul 104: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină

Formula (IX): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{SCH}_3$,

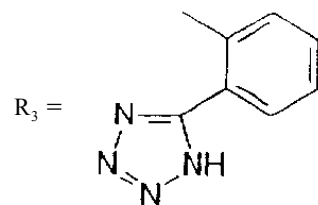


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 224°C.

Exemplul 105: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină-on-3 (2H)

Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{SCH}_3$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NH}$,

$X \equiv Y =$ legătură dublă,

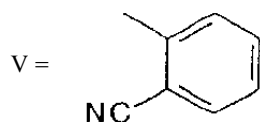


Se prepară conform exemplului 15, se cromatografiază cu gel de silice (CHCl_3 9 / MeOH 1).
Cristale cu punctul de topire la 259-261°C.

Exemplul 106: n-propil-7 metil-5 amino-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C-NH}_2$,

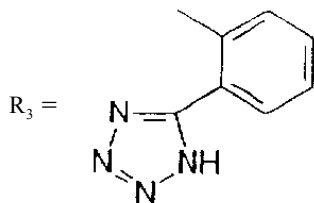
$X \equiv Y =$ legătură dublă,



10 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparată conform exemplului 12, și 5 g de sulfat de metil-2 tio-2 pseudouree și se încălzesc în reflux timp de 16 ore. După adăugarea apei, se usucă cristalele formate, se spală în eter, apoi în acetat de etil înainte de a fi reluate în soluție de sodă diluată și se extrage cu cloroform. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da reziduul, care se cristalizează în amestec de eter izopropilic și acetat de etil pentru a da 1,8 g de n-propil-7 metil-5 amino-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 150°C.

Exemplul 107: n-propil-7 metil-5 amino-2 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-NH}_2$,

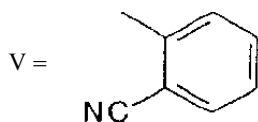
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 170-174°C.

Exemplul 108: [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil
Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-CO}_2\text{Et}$,

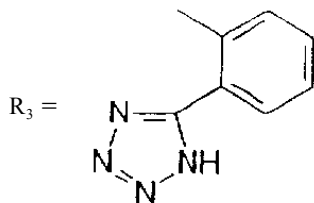
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



34,6 g de n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparată conform exemplului 12, se dizolvă în 500 ml de cloroform stabilizat în amilenă în prezența a 13,9 g de trietilamină. 13,2 ml de clorură de etoxalil se adaugă pe picături și amestecul se agită 1 ora la temperatura ambiantă, apoi 2 ore în reflux. După spalarea cu apă, faza cloroformică se usucă și se evaporă sub vid și reziduul se cristalizează în amestec acetonă/eter, se obțin 25 g de hidrazid cu punctul de topire la 176°C. Acest hidrazid în continuare se încălzește 6 ore în reflux în 60 ml de oxiclurură de fosfor. Amestecul se concentrează sub vid, apoi reziduul se reia în cloroform și soluția obținută se spală cu apă și cu soluție de bicarbonat de sodiu, înainte de a se usca cu sulfat de magneziu și de a se evaporă sub vid. Reziduul obținut se cristalizează în amestec eter/eter izopropilic pentru a da 15,7 g de [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil sub formă de cristale cu punctul de topire la 108°C.

Exemplul 109: [n-propil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil
Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-CO}_2\text{Et}$,

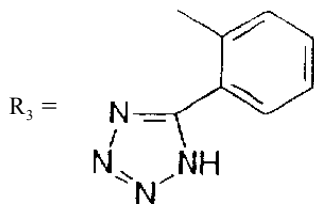
$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 168-170°C.

Exemplul 110: Acid [n-propil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilic
Formula (I): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-CO}_2\text{H}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



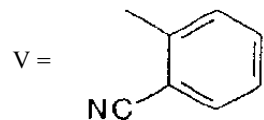
2,8 g de [n-propil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil, preparate conform exemplului 109, se dizolvă în soluție de 1,8 g de carbonat de sodiu în 30 ml de apă. Soluția se agită 30 de ore la

temperatura ambiantă, apoi se acidificază prin barbotajul dioxidului de sulf și extras cu diclormetan. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă până la sec sub vid. Reziduul se cristalizează în amestec acetonă/eter pentru a da 2,3 g de acid [n-propil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina-il-2] carboxilic sub formă de cristale cu punctul de topire la 193-194°C.

Exemplul 111: n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-on-2 (3H)

Formula (XII): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{NH}$, $Y = \text{CO}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



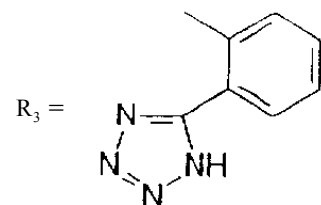
Se prepară conform exemplului 18.

Cristale cu punctul de topire la 235°C.

Exemplul 112: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-on-2 (3H)

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{NH}$, $Y = \text{CO}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



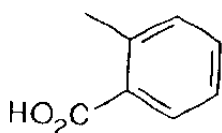
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 236-238°C.

Exemplul 113: Acid [[[n-butil-7 metil-5 oxo-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină (3H)-il-8] metil]-4' bifenil-il-2] carboxilic

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = \text{NH}$, $Y = \text{CO}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,

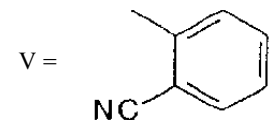


R_3

8 g de n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-on-2 (3H), preparate conform exemplului 111, se încălzesc 10 ore în reflux în soluție de 6 g de sodă în 30 ml de etilenă glicol și 2 ml de apă. Această soluție se răcește, se acidificază cu acid clorhidric cu pH=5 și cristalele formate se usucă, apoi se spală cu acetonă pentru a da 5 g de acid [[[n-butil-7 metil-5 oxo-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina (3H)-il-8] metil]-4' bifenil-il-2] carboxilic sub formă de cristale cu punctul de topire la 210-211°C.

Exemplul 114: n-propil-6 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină

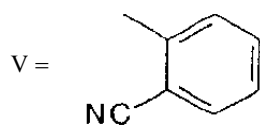
Formula (VII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{H}$,



29 g de n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină, preparate conform exemplului 101, se dizolvă în 250 ml de diglimă și se adaugă 60 de Nickel de Raney. Amestecul se încălzește 3 ore în reflux. Catalizatorul se filtrează și se spală în etanol, filtratul se evaporă sub vid și reziduul se cromatografiază cu gel de silice în eluant clorform 8/ acetona 2 pentru a da 14,2 g de n-propil-6 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină sub forma de cristale cu punctul de topire la 158°C.

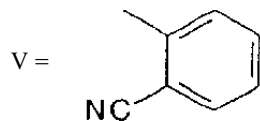
Exemplul 115: n-propil-6 clor-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină

Formula (VIII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{H}$,



Cristale cu punctul de topire la 95°C.

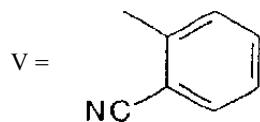
Exemplul 116: n-propil-6 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (IX): R₁ = n-propil, R₂ = H,



Se prepară conform exemplului 12.
Cristale cu punctul de topire la 120°C.

Exemplul 117: n-propil-7 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)
Formula (XII): R₁ = n-Propil, R₂ = H, X = CO, Y = NH,

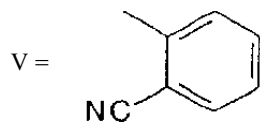
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 15.
Cristale cu punctul de topire la 124°C.

Exemplul 118: n-propil-7 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = H, X = NH, Y = CO,

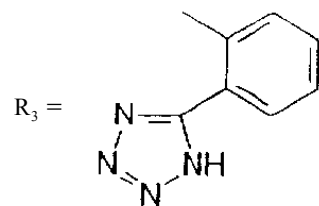
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 18.
Cristale cu punctul de topire la 199°C.

Exemplul 119: n-propil-7 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = H, X = NH, Y = CO,

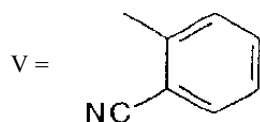
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 190-192°C.

Exemplul 120: n-propil-7 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁ = n-propil, R₂ = H, X = N, Y = CH,

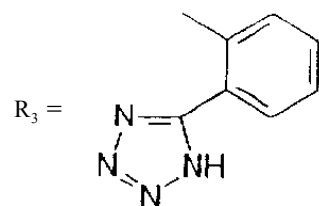
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplelor 69 și 70.
Cristale cu punctul de topire la 104°C.

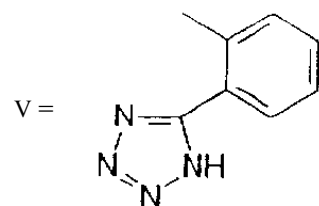
Exemplul 121: n-propil-7 [[tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-propil, R₂ = H, X = N, Y = CH,

X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 131-133°C.

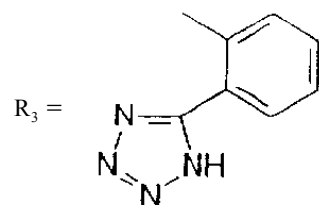
Exemplul 122: n-butil-6 metil-2 hidrazino-4 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină
Formula (IX): R₁ = n-butil, R₂ = metil,



Se prepară conform exemplului 67.
Cristale cu punctul de topire la 166°C.

Exemplul 123: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil- il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = CH, Y = N,

X === Y = legătură dublă,

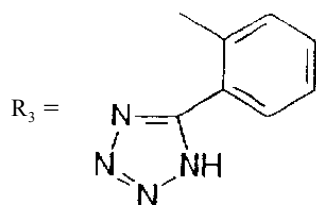


Se prepară, conform exemplului 72, se purifică prin cromatografiere cu gel de silice în eluant diclormetan 95/ metanol 5 (al 2-lea produs eluant).

Cristale cu punctul de topire la 185-186°C.

Exemplul 124: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil- il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, Y = CH, X = N,

X === Y = legătură dublă,



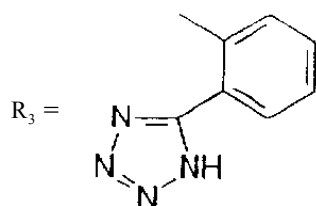
Se prepară, conform exemplului 123, se purifică prin cromatografiere cu gel de silice în eluant diclormetan 95/ metanol 5 (primul produs eluant).

Cristale cu punctul de topire la 172-173°C.

Exemplul 125: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 mercapto-3 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină

Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = C-SH, Y = N,

X === Y = legătură dublă,

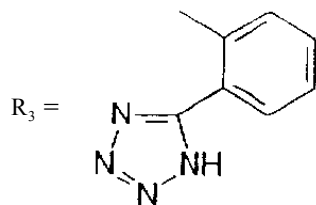


5,9 g de n-butil-6 metil-2 hidrazino-4 [[tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-5 pirimidină, preparata conform exemplului 122, se adaugă în amestec, care conține 3,1 ml de sulfură de carbon, 1,4 g de sodă, 36 ml de metanol și 2 ml de apă. Acest amestec se lasă în reflux 1 oră, apoi se evaporă până la sec; se adaugă 80 ml de etanol și amestecul obținut se încălzește 1 oră în reflux, apoi se concentrează sub vid, se reia cu apă, se acidificază cu acid clorhidric și se extrage cu diclormetan. Faza organică se evaporă și reziduul se cromatografiază cu gel de silice în eluant diclormetan 95/ metanol 5 pentru a da 3,2 g de n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 mercapto-3 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 172-173°C.

Exemplul 126: n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 mercapto-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (I): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-SH,

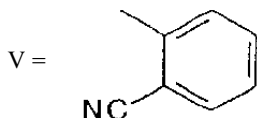
X === Y = legătură dublă,



2,7 g de n-butil-7 metil -5 [[(tetrazolil -5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 mercapto-3 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină, se dizolvă în 100 ml de apă și 0,6 g de sodă. Amestecul se încălzește 3 ore în reflux, apoi se acidificază cu acid clorhidric concentrat și se extrage cu diclormetan. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid. Reziduul se cromatografiază cu gel de silice în eluant diclormetan 95/metanol 5 pentru a da 1 g de n-butil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 mercapto-2 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 135-137°C.

Exemplul 127: [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] oxi-2 etanol

Formula (XII): R₁=n-butil, R₂=metil, X=N, Y=C-OCH₂-CH₂-OH,



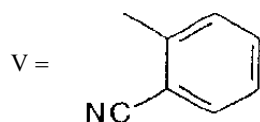
Se prepară conform exemplului 27, pornind de la brom-2 etanol.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 128: Acetat de [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina-il-2] oxi-2 etanol

Formula (XII): R₁ = n-butil, R₂ = metil, X = N, Y = C-OCH₂-CH₂-O-CO-CH₃

X === Y = legătură dublă,

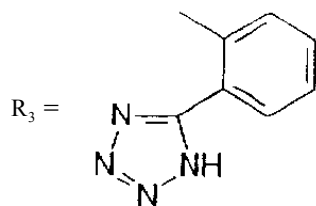


4,4 g de [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina-il-2] oxi-2 etanol, preparat conform exemplului 127, se încălzesc 2 ore în reflux în 45 ml de anhidridă acetică. În continuare amestecul se evaporă până la sec pentru a da 5 g de acetat de [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8] 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] oxi-2 etanol sub formă de ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 129: Acetat de [n-butil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] oxi-2 etanol

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-OCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,

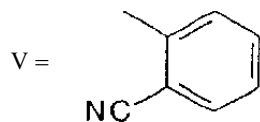


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 141-143°C.

Exemplul 130: [n-butil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercapto acetat de etil

Formula (XII): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-SCH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,



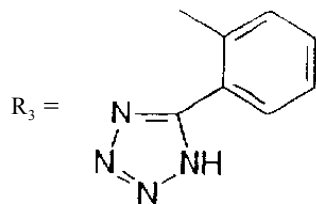
Se prepară conform exemplului 27, pornind de la bromacetat de etil și de la n-butil-7 metil-5 mercapto-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină.

Cristale cu punctul de topire la 93°C.

Exemplul 131: [n-butil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercaptoacetat de etil

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-SCH}_2\text{-CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,

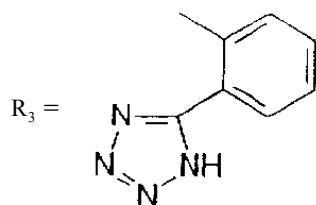


Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 155-156°C.

Exemplul 132: Acetat de [n-butil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] mercapto-2-etanol

Formula (I): $R_1 = n\text{-butil}$, $R_2 = \text{metil}$, $X = N$, $Y = C\text{-SCH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CO-CH}_3$

$X \equiv Y = \text{legătură dublă}$,

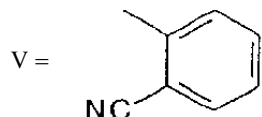


Se prepară conform exemplului 27, pornind de la acetat de brom-2 etanol și de la n-butil-7 metil-5 mercapto-2[[[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparată conform exemplului 126.

Cristale cu punctul de topire la 173-175°C.

Exemplul 133: n-propil-6 etil-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil- il-4) metil]-5 pirimidină

Formula (VII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{etil}$,

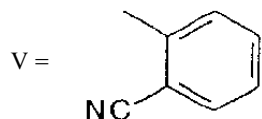


Se prepară conform exemplului 6.

Cristale cu punctul de topire la 216°C.

Exemplul 134: n-propil-6 etil-2 clor-4 [(ciano-2' bifenil- il-4) metil]-5 pirimidină

Formula (VIII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{etil}$,

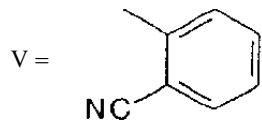


Se prepară conform exemplului 9.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 135: n-propil-6 etil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil- il-4) metil]-5 pirimidină

Formula (IX): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{etil}$,



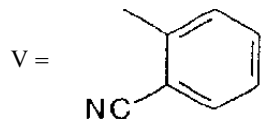
Se prepară conform exemplului 12.

Cristale cu punctul de topire la 80°C.

Exemplul 136: n-propil-7 etil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{etil}$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NH}$,

$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$,



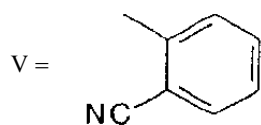
Se prepară conform exemplului 15.

Cristale cu punctul de topire la 170°C.

Exemplul 137: n-propil-7 etil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (XII): $R_1 = n\text{-propil}$, $R_2 = \text{etil}$, $X = \text{NH}$, $Y = \text{CO}$,

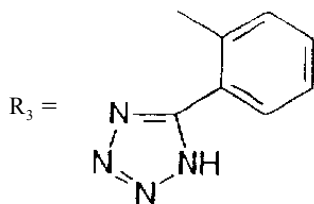
$X \equiv Y = \text{legătură simplă}$,



Se prepară conform exemplului 18.
Cristale cu punctul de topire la 208°C.

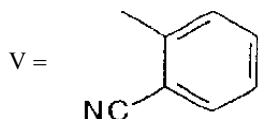
Exemplul 138: n-propil-7 etil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (I): R₁=n-propil, R₂=etil, X=NH, Y=CO,

X === Y = legătură simplă,



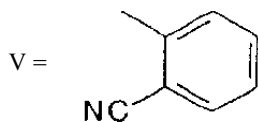
Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 255-256°C.

Exemplul 139: di-n-propil-2,6-hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VII): R₁=R₂=n-propil,



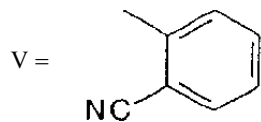
Se prepară conform exemplului 6.
Cristale cu punctul de topire la 150°C.

Exemplul 140: di-n-propil-2,6 clor-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VIII): R₁=R₂=n-propil,



Se prepară conform exemplului 9.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 141: di-n-propil-2,6 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (IX): R₁=R₂=n-propil,

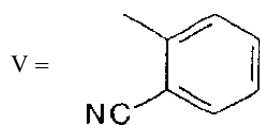


Se prepară conform exemplului 12.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 142: di-n-propil-5,7 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]- 8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): R₁=R₂=n-propil, X=CO, Y=NH

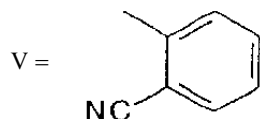
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 15.
Cristale cu punctul de topire la 149°C.

Exemplul 143: di-n-propil-5,7 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (XII): $R_1=R_2=n\text{-propil}$, $X=NH$, $Y=CO$,

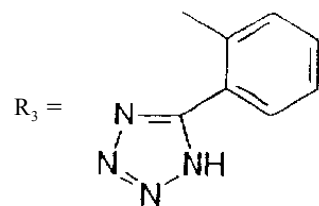
$X \equiv Y$ = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 18.
Cristale cu punctul de topire la 184°C.

Exemplul 144: di-n-propil-5,7 [(tetrazolil-5)-2' bifenil- il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (I): $R_1=R_2=n\text{-propil}$, $X=NH$, $Y=CO$,

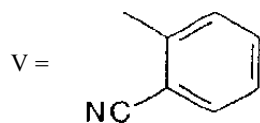
$X \equiv Y$ = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 258-259°C.

Exemplul 145: n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidina-il-2] acetat de etil
Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=N$, $Y=C\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

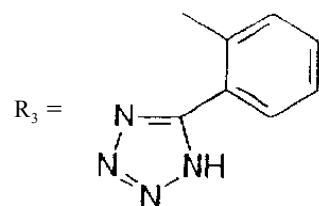
$X \equiv Y$ = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 108, pornind de la clorura de acid ester etilic a acidului malonic.
Cristale cu punctul de topire la 100°C.

Exemplul 146: [n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil- il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] acetat de etil
Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=N$, $Y=C\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$,

$X \equiv Y$ = legătură dublă,

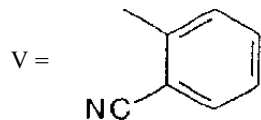


Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 150°C.

Exemplul 147: [n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] amino acetat de etil
Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, X=N, Y=C-NHCH₂CO₂Et,

X === Y = legătură dublă,

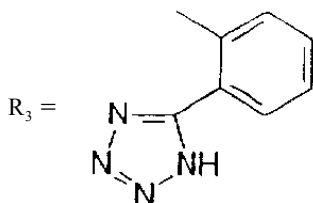


Se prepară conform exemplului 79, pornind de la izotiocianatoacetat de etil.
Cristale cu punctul de topire la 132°C.

Exemplul 148: [n-propil-7 metil-5[[tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4- triazolo [1,5-c] pirimidină-il-2] amino acetat de etil

Formula (I): R₁=n-propil, R₂=metil, X=N, Y=C-NHCH₂CO₂Et,

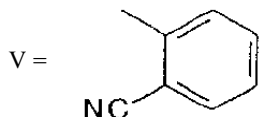
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 180-181°C.

Exemplul 149: [Etil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil
Formula (XII): R₁=etil, R₂=metil, X=N, Y=C-CO₂Et,

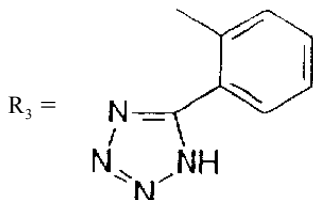
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 108.
Cristale cu punctul de topire la 160°C.

Exemplul 150: [etil-7 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il- 4]-metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilată de etil
Formula (I): R₁=etil, R₂=metil, X=N, Y=C-CO₂Et,

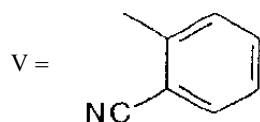
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 207-208°C.

Exemplul 151: n-propil-7 metil-5 metoximetil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, X=N, Y=C-CH₂-OCH₃,

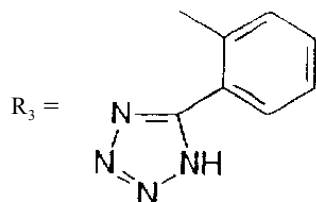
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 108, pornind de la clorura de acid metoxi-2 acetic.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 152: n-propil-7 metil-5 metoximetil-2 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4 [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁=n-propil, R₂=metil, X=N, Y=C-CH₂-OCH₃,

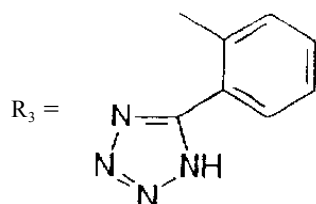
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 130-131°C.

Exemplul 153: Acid [etil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilic
Formula (I): R₁=etil, R₂=metil, X=N, Y=C-CO₂H,

X === Y = legătură dublă,



2,2 g de [etil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilat de etil, preparat conform exemplului 150, se dizolvă în 50 ml de apă, care conține 0,56 g de sodă. Amestecul se încălzește până la 80°C timp de 3 ore, apoi se răcește și se acidificază prin barbotaj cu dioxid de sulf. Cristalele formate se usucă, se spală în eter și acetat de etil pentru a da 1,4 g de acid [etil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină-il-2] carboxilic sub formă de cristale cu punctul de topire la 194-198°C.

Exemplul 154: ciclopropil-3 oxo-3 propionat de etil

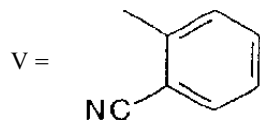
Formula (II): R₁=ciclopropil, R₆=etil

Se prepară conform exemplului 1.

Ulei, cu punctul de fierbere T_{ferb20}=115-118°C.

Exemplul 155: [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-2 ciclopropil-3 oxo-3 propionat de etil

Formula (IV): R₁=ciclopropil, R₆=etil,

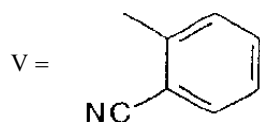


Se prepară conform exemplului 3.

Ulei, utilizat în continuare.

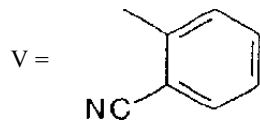
Exemplul 156: ciclopropil-6 metil-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină

Formula (VII): R₁=ciclopropil, R₂=metil,



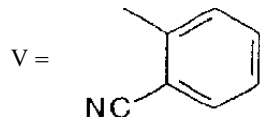
Se prepară conform exemplului 6
Cristale cu punctul de topire la 230°C.

Exemplul 157: ciclopropil-6 metil-2 cloro-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VIII): R₁=ciclopropil, R₂=metil,



Se prepară conform exemplului 9.
Ulei, utilizat în continuare.

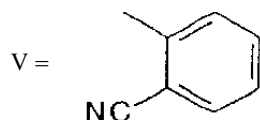
Exemplul 158: ciclopropil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (IX): R₁=ciclopropil, R₂=metil,



Se prepară conform exemplului 12.
Cristale cu punctul de topire 170°C.

Exemplul 159: ciclopropil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4)metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)
Formula (XII): R₁=ciclopropil, R₂=metil, X=CO, Y=NH,

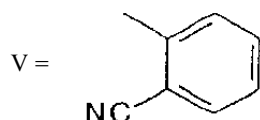
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 15.
Cristale cu punctul de topire 204°C.

Exemplul 160: ciclopropil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (XII): R₁=ciclopropil, R₂=metil, Y=CO, X=NH,

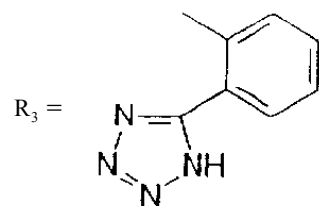
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 18.
Cristale cu punctul de topire la 270°C.

Exemplul 161: ciclopropil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2(3H)
Formula (I): R₁=ciclopropil, R₂=metil, Y=CO, X=NH,

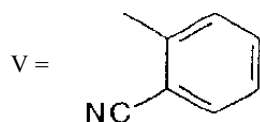
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 264-265°C.

Exemplul 162: ciclopropil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): R₁=ciclopropil, R₂=metil, Y=C-CH₃, X=N,

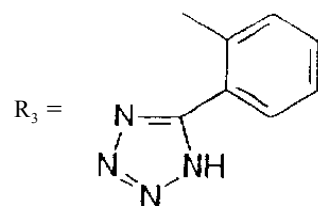
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 73.
Cristale cu punctul de topire la 120°C.

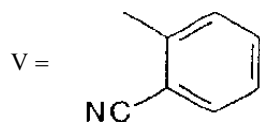
Exemplul 163: ciclopropil-7 dimetil-2,5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁=ciclopropil, R₂=metil, Y=C-CH₃, X=N,

X === Y = legătură dublă,



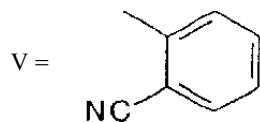
Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 186-188°C.

Exemplul 164: n-propil-6 metoximetil-2 hidroxi-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VII): R₁=n-propil, R₂=CH₂OCH₃,



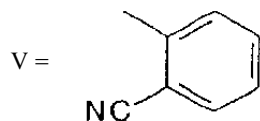
Se prepară conform exemplului 6, pornind de la clorhidratul de metoxiacetamidină.
Cristale cu punctul de topire la 134°C.

Exemplul 165: n-propil-6 metoximetil-2 clor-4[(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (VIII): R₁=n-propil, R₂=CH₂OCH₃,



Se prepară conform exemplului 9.
Ulei, utilizat în continuare.

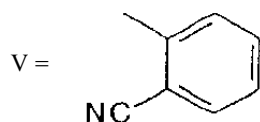
Exemplul 166: n-propil-6 metoximetil-2 hidrazino-4 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-5 pirimidină
Formula (IX): R₁=n-propil, R₂=CH₂OCH₃,



Se prepară conform exemplului 12.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 167: n-propil-7 metoximetil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)
Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=CH₂OCH₃, X=CO, Y=NH,

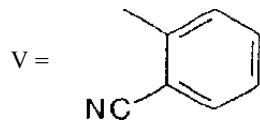
X === Y = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 15.
Cristale cu punctul de topire la 108°C.

Exemplul 168: n-propil-7 metoximetil-5 [(ciano-2' bifenil- il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=CH_2OCH_3$, $Y=CO$, $X=NH$,

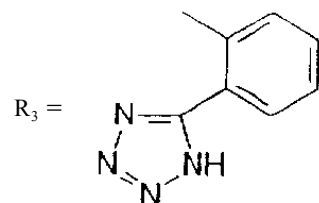
$X \equiv Y$ = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 18.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 169: n-propil-7 metoximetil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)
Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=CH_2OCH_3$, $Y=CO$, $X=NH$,

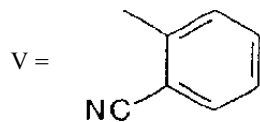
$X \equiv Y$ = legătură simplă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 166-168°C.

Exemplul 170: n-propil-7 metoximetil-5 metil-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=CH_2OCH_3$, $Y=C-CH_3$, $X=N$,

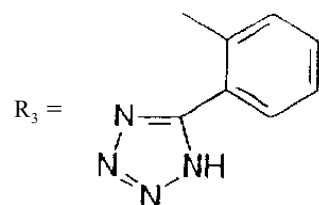
$X \equiv Y$ = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 73.
Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 171: n-propil-7 metoximetil-5 metil-2 [[(tetrazolil -5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=CH_2OCH_3$, $Y=C-CH_3$, $X=N$,

$X \equiv Y$ = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 19.
Cristale cu punctul de topire la 137-138°C.

Exemplul 172: bromură de (ciano-3 tienil-2)-4 benzil
A) metil-4' clor-4 butirofenonă:

53 ml de toluen și 70,5 g de clorură de acid clor-4 butiric se dizolvă în 100 ml de diclormetan și soluția se adaugă la temperatura de 10°C la suspensia de 74 g de clorură de aluminiu în 200 ml de diclormetan. Se lasă să se ridice temperatura timp de un sfert de oră, amestecul se tratează cu apă cu gheață. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da 96,9 g de metil-4' clor-4 butirofenonă sub formă de ulei, utilizat în continuare.

B) α -clor β -(clor-2 etil) metil-4 cinamaldehydă:

130 ml de oxiclură de fosfor se adaugă încet, la 0°C, în 130 ml de dimetil formamidă, apoi 117,5 g de metil-4' clor-4 butirofenonă, preparată conform procedurii A, se adaugă pe picături în soluție de 50 ml de dimetil formamidă. În continuare amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 1 oră, apoi la 50°C timp de 2 ore și la 70°C timp de 1 oră. Amestecul se varsă peste gheață și se reia cu eter, faza eterică se spală cu soluție saturată de bicarbonat de sodiu, se usucă cu sulfat de sodiu și se evaporă sub vid pentru a da 133,8 g de α -clor β -(clor-2 etil) metil-4 cinamaldehydă sub formă de ulei utilizat, în continuare.

C) (metil-4 fenil)-2 dihidro-4,5-tiofen-3 carboxaldehydă:

15,9 g de α -clor β -(clor-2 etil) metil-4 cinamaldehyda, se prepară conform procedurii din B) și se adaugă 22 g de sulfură de sodiu (9H₂O) în 200 ml de THF. Se adaugă o cantitate suficientă de apă la sfârșitul trecerii complete a sulfurii de sodiu în soluție, în continuare amestecul se încălzește timp de 3 ore în reflux, se răcește, apoi se reia cu eter. Faza organică se decantează, se spală cu apă, apoi se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da 13,5 g de (metil-4 fenil)-2 dihidro-4,5-tiofen-3 carboxaldehydă sub formă de ulei, utilizat în continuare.

D) (Metil-4 fenil)-2 ciano-3 dihidro-4,5-tiofen:

15 g de (metil-4 fenil)-2 dihidro-4,5-tiofen-3 carboxaldehydă, preparate conform procedurii din C), se amestecă în 40 ml de etanol și 10 ml de apă. Se adaugă soluție de 4,7 g de carbonat de sodiu în 10 ml de apă. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de o jumătate de oră, apoi se extrage cu eter. Faza eterică se spală cu apă, apoi se usucă cu sulfat de sodiu și se evaporă sub vid pentru a da 15,2 g de reziduu galben fumuriu. Acest reziduu se adaugă la 13 ml de anhidridă acetică, amestecul se face ușor cald și cafeniu, devine lichid. În continuare amestecul se încălzește 1 oră în reflux, apoi se varsă peste gheață și se extrage cu diclormetan, se spală cu soluție saturată de bicarbonat de sodă, apoi faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid, reziduu obținut se cromatografiază cu gel de silice pentru a da 10 g de (metil-4 fenil)-2 ciano-3 dihidro-4,5-tiofen sub formă de ulei, utilizat în continuare.

E) (Metil-4 fenil)-2 ciano-3 tiofen:

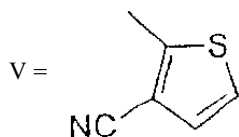
49,9 g de (metil-4 fenil)-2 ciano-3 dihidro-4,5-tiofen, preparat conform procedurii din D), se dizolvă în 200 ml de tetraclorură de carbon, amestecul se încălzește în reflux și peste 2 ore se adaugă pe picături 11 g de brom în soluție de 200 ml de tetraclorură de carbon. Refluxul se prelungeste până la încetarea degajării acidului bromhidric, apoi solventul se evaporă sub vid. Reziduu se reia în 200 ml de tetrahidrofuran anhidru și se adaugă 28 g de terciobutilat de potasiu. Amestecul se încălzește 1 oră în reflux, apoi se răcește și se adaugă apă și clorură de sodiu, se extrage cu eter. Faza organică se evaporă sub vid pentru a da 31,8 g de (metil-4 fenil)-2 ciano-3 tiofen sub formă de ulei, utilizat în continuare.

F) Bromură de (ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil:

24,5 g de (metil-4 fenil)-2 ciano-3 tiofen, preparate conform procedurii din E), se dizolvă în 200 ml de tetraclorură de carbon. Se adaugă 21,9 g de N-brom succinimidă și 0,1 g de peroxid de benzoil. Amestecul se încălzește 24 de ore în reflux. Cristalele de succinimidă se filtrează și solventul se evaporă sub vid. Reziduu se reia în amestec de hexan și acetat de etil și soluția se păstrează 24 de ore în congelator. Cristalele formate se usucă pentru a da 14 g bromură de (ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil sub formă de cristale cu punctul de topire la 80°C.

Exemplul 173: [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-2 oxo-3 hexanoat de etil

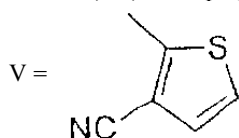
Formula (IV): R₁=n-propil, R₆=etil,



11 g de oxo-3 hexanoat de etil se pun în soluție de 150 ml de tetrahidrofuran. Se adaugă 12,9 g de bromură de (ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil și 6,1 g de bromură de litiu, amestecul se agită la temperatura ambiantă. Se introduc pe picături 24,2 ml de diizopropil etil amină. La finele adității amestecul de reacție se lasă în reflux 24 de ore. După evaporare sub vid reziduu obținut se reia cu apă, apoi se extrage cu cloroform. Faza organică se usucă, apoi se evaporă sub vid. Excesul de oxo-3 hexanoat de etil se scoate cu pompa cu paletă. Astfel, se obțin 16,4 g de [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-2 oxo-3 hexanoat de etil sub formă de ulei galben pal, utilizat în continuare.

Exemplul 174: n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină

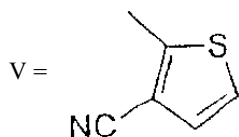
Formula (VII): R₁=n-propil, R₂=metil,



0,23 g de sodiu se dizolvă în 10 ml de etanol. La această soluție se adaugă 1 g de clorhidrat de acetamidină și amestecul se agită 5 minute la temperatura ambiantă. Se mai adaugă 2,4 g de [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-2 oxo-3 hexanoat de etil și amestecul se agită 48 de ore la temperatura ambiantă, apoi 3 ore în reflux. După răcire se adaugă apă acidifiată cu soluție de acid clorhidric și se lasă să se precipite o substanță solidă. Precipitatul se usucă, se spală cu apă, apoi cu puțin eter și se usucă. Astfel, se recuperează 1,4 g de n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină sub formă de cristale albe cu punctul de topire la 180°C.

Exemplul 175: n-propil-6 metil-2 clor-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină

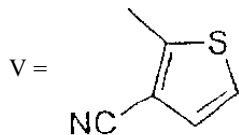
Formula (VIII): R₁=n-propil, R₂=metil,



1,6 g de n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină se pun în suspensie în 1,7 ml de oxiclură de fosfor. Amestecul se lasă în reflux timp de 7 ore, apoi se concentrează sub vid. Reziduul obținut se dizolvă în diclormetan, apoi se spală cu soluție apoasă de carbonat de sodiu. În continuare faza organică se usucă, apoi se evaporă. Astfel, se recuperează 1,8 g n-propil-6 metil-2 clor-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină sub formă de ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 176: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-5 pirimidină

Formula (IX): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{Metil}$,



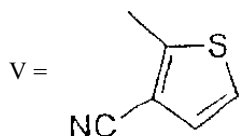
Se prepară conform exemplului 12.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 177: n-propil-7 metil-5 [(ciano-3 tienil-il-2)-4 benzil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=\text{CO}$, $Y=\text{NH}$,

$X \equiv Y$ = legătură simplă,



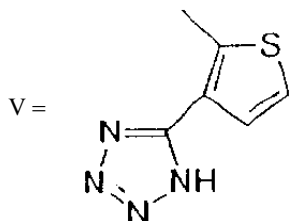
Se prepară conform exemplului 19.

Cristale cu punctul de topire la 170°C.

Exemplul 178: n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-3 tienil-il-2)-4 benzil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=\text{CO}$, $Y=\text{NH}$,

$X \equiv Y$ = legătură simplă,

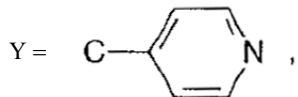


Se prepară conform exemplului 19.

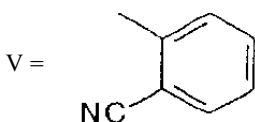
Cristale cu punctul de topire la 240-242°C.

Exemplul 179: n-propil-7 metil-5 (piridil-4)-2 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=\text{N}$,



$X \equiv Y$ = legătură dublă,



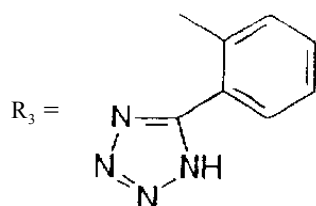
Se prepară conform exemplului 108, pornind de la clorură de acid piridină-4 carboxilic.

Cristale cu punctul de topire la 166°C.

Exemplul 180: n-propil-7 hidroximetil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{CH}_2\text{OH}$, $Y=\text{CO}$, $X=\text{NH}$,

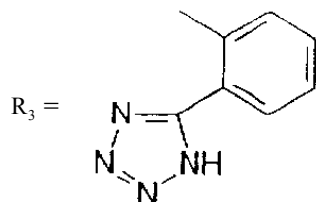
X === Y = legătură simplă,



1 g de n-propil-7 metoximetil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H), preparat conform exemplului 169, se dizolvă în 50 ml de cloroform stabilizat în amilenă. Se adaugă 0,7 ml de tribromură de bor și amestecul se agită 8 ore la temperatura ambiantă, derivatul n-propil-7 brom metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on -2 (3H) astfel, format se reia cu soluție de sodă diluată și se agită din nou 6 ore. În continuare faza apoasă se decantează și se acidificază prin barbotaj cu dioxid de sulf, cristalele formate se usucă se spală cu acetonă, apoi se usucă pentru a da 0,6 g de n-propil-7 hidroximetil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 182-183°C.

Exemplul 181: n-propil-7 hidroximetil-5 metil-2 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁=n-propil, R₂=CH₂OH, Y=C-CH₃, X=N,

X === Y = legătură dublă,

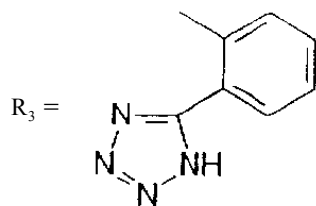


Se prepară conform exemplului 180, pornind de la n-propil-7 metoximetil-5 metil-2 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparată conform exemplului 171.

Cristale cu punctul de topire la 190-191°C.

Exemplul 182: n-propil-7 hidroximetil-2 metil [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină
Formula (I): R₁=n-propil, R₂=CH₃, Y=C-CH₂-OH, X=N,

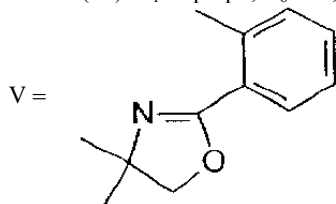
X === Y = legătură dublă,



Se prepară conform exemplului 180, pornind de la n-propil-7 metoximetil-2 metil-5 [[(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparată conform exemplului 152.

Cristale cu punctul de topire la 226-227°C.

Exemplul 183: [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil-il-4] metil-2 oxo-3 hexanoat de etil
Formula (IV): R₁=n-propil, R₆=etil,



Se prepară conform exemplului 3, pornind de la clorhidratul de brommetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2 bifenil, folosind echivalentul suplimentar de N,N,N-diizopropiletilamină la sfârșitul eliberării clorhidratului.

Uleiul se cromatografiază cu gel de silice în eluant cloroform/pentan 70/30 și se utilizează în continuare.

Prepararea clorhidratului de brommetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2 bifenil:

A) Metoximetil-4 brombenzen:

100 g de brom-4 bromură de benzil se dizolvă în 250 ml de metanol. Se adaugă soluția de metilat de sodiu, obținută prin dizolvarea a 10 g de sodiu în 500 ml de metanol, amestecul se agită 3 ore la temperatura ambiantă. Metanolul se evaporă și reziduul se reia cu eter și se spală cu apă, faza eterică se usucă cu sulfat de magneziu, se evaporă până la sec, reziduul se distilează sub vid pentru a da 74,3 g de metoximetil-4 brombenzen sub formă de ulei cu punctul de fierbere $T_{\text{fierb}_{20}}=112-114^{\circ}\text{C}$.

B) Clorhidrat de metoximetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină -il-2)-2 bifenil:

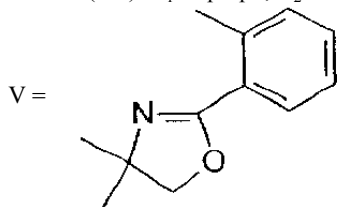
7,5 g de magneziu în așchii se pun în suspensie în 15 ml de tetrahidrofuran anhidru. Se adaugă pe picături soluția de 49 g de metoximetil-4 brombenzen, preparat conform procedurii din A), în 50 ml de tetrahidrofuran anhidru, menținând temperatura sub 40°C . Când dispare tot magneziul, se adaugă pe picături soluție de 28 g de (dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2 metoxi benzen în 100 ml de tetrahidrofuran anhidru, menținând temperatura sub 50°C . În continuare amestecul se agită 2 ore la temperatura ambiantă și se lasă în liniște 48 de ore. Solventul se concentrează la jumătate sub vid și reziduul se varsă peste 1,5 l de soluție saturată de clorură de amoniu și se extrage cu eter, se spală cu apă, apoi faza organică se usucă cu sulfat de magneziu, apoi se acidificază prin adăugarea eterului clorhidric. Precipitatul fumuriu orange, care s-a format, se decantează, apoi se reia cu apă și se cristalizează, cristalele obținute se spală cu apă, apoi cu eter pentru a da 26 g de clorhidrat de metoximetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină -il-2)-2 bifenil sub formă de cristale cu punctul de topire la $108-110^{\circ}\text{C}$.

C) Clorhidrat de brommetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină -il-2)-2 bifenil

5 g de clorhidrat de metoximetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină -il-2)-2 bifenil, preparat conform procedurii din B), se dizolvă în 75 ml de cloroform stabilizat în amilenă și se adaugă 3,2 ml de tribromură de bor, se răcește până la 0°C . Amestecul se agită 1 oră la 0°C și se spală cu apă rece. Faza organică se decantează, apoi se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da 5,2 g de clorhidrat de brommetil-4' (dimetil-4,4-oxazolină -il-2)-2 bifenil sub formă de cristale cu punctul de topire la $126-127^{\circ}\text{C}$.

Exemplul 184: n-propil-6 metil-2 hidroxi-4' [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-5 pirimidină

Formula (VII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$,

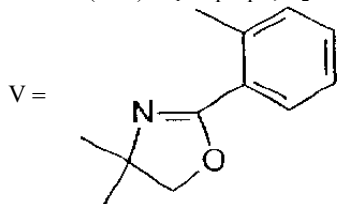


Se prepară conform exemplului 6.

Cristale cu punctul de topire la 126°C .

Exemplul 185: n-propil-6 metil-2 clor-4' [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-5 pirimidină

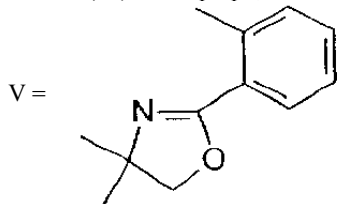
Formula (VIII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$,



1,5 g de n-propil-6 metil-2 hidroxi-4' [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-5 pirimidină, preparată conform exemplului 184, se dizolvă în 3 ml de clorură de tionil. Se adaugă 0,1 ml de dimetil formamidă și amestecul se agită 1 ora la temperatura ambiantă. Clorura de tionil se evaporă sub vid fără încălzire, reziduul se spală cu eter, apoi se alcalinizează cu soluție de hidroxid de amoniu și se spală cu apă. Faza eterică se evaporă sub vid pentru a da 0,6 g de n-propil-6 metil-2 clor-4' [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-5 pirimidină sub formă de ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 186: n-propil-6 metil-2 hidrazino-4' [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-5 pirimidină

Formula (IX): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$,



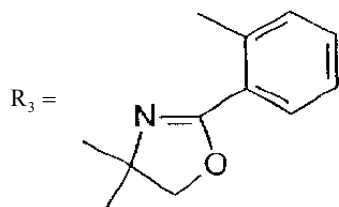
Se prepară conform exemplului 12.

Ulei, utilizat în continuare.

Exemplul 187: n-propil-7 dimetil-2,5 [(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)-2' bifenil -il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=\text{metil}$, $X=N$, $Y=C-CH_3$,

$X \equiv Y$ = legătură dublă,

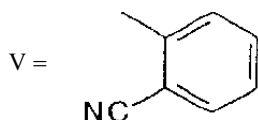


Se prepară conform exemplului 73.
Cristale cu punctul de topire la 135-136°C.

Exemplul 188: n-propil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil -il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină

Formula (XII): R₁=n-propil, R₂=metil, X=N, Y=C-CH₃,

X === Y = legătură dublă,



10 g de n-propil-7 dimetil-2,5 [[(dimetil-4,4-oxazolină-il-2)' bifenil -il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină, preparată conform exemplului 187, se dizolvă în 50 ml de piridină și se adaugă pe picături 10 ml de oxiclurură de fosfor, menținând temperatura sub 15°C. În continuare amestecul se încălzește 3 ore până la 100°C, apoi se evaporă sub vid și reziduul se aruncă într-un amestec de gheață/apă și se extrage cu cloroform. Faza organică se usucă cu sulfat de magneziu și se evaporă sub vid pentru a da 6 g de n-propil-7 dimetil-2,5 [(ciano-2' bifenil -il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină sub formă de cristale cu punctul de topire la 132°C. Acest compus este identic celui din exemplul 73.

Exemplul 189: n-propil-6 metil-2 hidroxi-4 pirimidină

Formula (XIII): R₁=n-propil, R₂=CH₃

Se prepară conform exemplului 6, folosind etilbutiril acetatul și clorhidratul de acetamină în etanol în prezența etilatului de sodiu.

Cristale cu punctul de topire la 95°C.

Exemplul 190: n-propil-6 metil-2 clor-4 pirimidină

Se prepară conform exemplului 9.

Cristale cu punctul de topire la 55°C.

Exemplul 191: n-Propil-6 metil-2 hidrazino-4 pirimidină

Se prepară conform exemplului 12.

Cristale cu punctul de topire 101°C.

Exemplul 192: n-propil-7 metil-5 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H)

Formula (XVII): R₁=n-propil, R₂=CH₃, Y=NH, X=CO,

X === Y = legătură simplă,

Se prepară conform exemplului 15.

Cristale cu punctul de topire la 145°C.

Exemplul 193: n-propil-7 metil-5 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (XVII): R₁=n-propil, R₂=CH₃, Y=C=O, X=NH,

X === Y = legătură simplă,

Se încălzește în reflux timp de 20 de ore soluție de 15,5 g de n-propil-7 metil-5 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină on-3 (2H), preparat conform exemplului 192, în 100 ml de acid acetic. În continuare amestecul de reacție se evaporă sub vid și reziduul obținut se cristalizează în eter etilic. Cristalele uscate se spală cu eter etilic și se usucă din nou. Se obțin 12 g de n-propil-7 metil-5 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub forma de cristale cu punctul de topire la 173°C.

Exemplul 194: n-propil-7 metil-5 brom-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (XVI): R₁=n-propil, R₂=CH₃, Y=C=O, X=NH,

X === Y = legătură simplă,

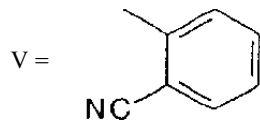
Se agită la temperatura ambiantă timp de 3 ore soluție de 10 g de n-propil-7 metil-5 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H), preparată conform exemplului 193, în 120 ml de acid acetic, care conține 12 g de acetat de sodiu, și la care se adaugă pe picături soluția de 2,6 ml de brom în 50 ml de acid acetic. În continuare amestecul de reacție se concentrează sub vid, apoi se adaugă apă.

Cristalele formate se usucă, se spală cu apă și se usucă din nou. Astfel, se obțin 7 g de n-propil-7 metil-5 brom-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 221 °C.

Exemplul 195: n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (XII): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=CH_3$, $Y=C=O$, $X=NH$,

$X \equiv Y$ = legătură simplă,



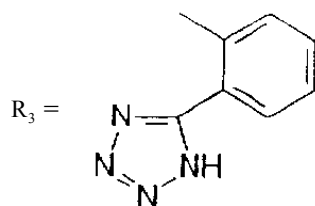
La soluția de 14 g de brommetil-4' ciano-2' bifenil în 60 ml de tetrahidrofuran anhidru se adaugă la temperatura ambiantă 7,5 g de praf de zinc activat. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 4 ore. În continuare la amestecul de reacție se adaugă soluția de 7 g de n-propil-7 metil-5 brom-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H), preparat conform exemplului 194, în 40 ml de tetrahidrofuran anhidru, apoi se adaugă soluția de 527 mg de tri (dibenzilidenă acetona) dipaladiu (o) și 1032 g de tri-o-tolilfosfină în 30 ml de tetrahidrofuran anhidru. Amestecul de reacție se agită timp de 1 oră la temperatura ambiantă, apoi se lasă în reflux 3 ore și se agită încă 20 de ore la temperatura ambiantă. În continuare în amestecul de reacție se adaugă apă și se extrage cu cloroform, se spală cu apă, se usucă și se evaporă.

Reziduul obținut se cromatografiază cu gel de silice cu eluant amestec cloroform/metanol 9/1 pentru a conduce la formarea a 3,95 g de n-propil-7 metil-5 [(ciano-2' bifenil-il-4) metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 215-216°C. Acest compus este identic celui din exemplul 18.

Exemplul 196: n-propil-7 hidrazino-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H)

Formula (I): $R_1=n\text{-propil}$, $R_2=NH-NH_2$, $X=NH$, $Y=CO$,

$X \equiv Y$ = legătură simplă,



Se lasă în reflux timp de 3 ore și 30 de minute o soluție de 14,1 g de n-propil-7 metil-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [4,3-c] pirimidină-on-3 (2H), preparate conform exemplului 105, și 30 ml de hidrat de hidrazină în 100 ml de metoxi-2 etanol. În continuare amestecul de reacție se concentrează sub vid, se adaugă apă și se neutralizează prin barbotaj cu dioxid de sulf; cristalele formate se usucă, se spală cu apă și se usucă din nou. Astfel, se obțin 9 g de n-propil-7 hidrazino-5 [(tetrazolil-5)-2' bifenil-il-4] metil]-8 1,2,4-triazol [1,5-c] pirimidină on-2 (3H) sub formă de cristale cu punctul de topire la 287-288°C.

FARMACOLOGIA

I. Principiul.

Afinitatea produselor exemplilor pentru receptorii angiotensinei II se evaluează prin tehnica deplasării unei radioligande fixate specific pe receptorii suprarenali ai angiotensinei, la șobolani.

II. Modul de realizare.

O cantitate exactă de omogenat din suprarenalele șobolanului se incubează în prezența unei concentrații unice de [125] - SIAII (Sar¹, Tyr⁴, Ile⁸ - angiotensină II) antagonist al receptorilor angiotenzinei II, și a două concentrații de agenți competitivi (10⁻⁵M, 10⁻⁷M) timp de 60 de min la temperatura de 25°C.

Reacția se oprește cu ajutorul unui tampon, apoi se filtrează repede printr-un filtru de glaspapir. Legătură nespecifică se determină în prezența angiotensinei II.

III. Exprimarea rezultatelor.

Rezultatele se exprimă, pentru concentrațiile testate, în procente de deplasări radioligandei specific fixate pe receptorii suprarenali ai angiotensinei II.

IV. Rezultatele:

Tabel

Produsul din exemplul	% de deplasare a ligandei marcate	
	1E-5M	1E-7M
exemplul 19	66	48
exemplul 20	60	45
exemplul 25	68	54
exemplul 36	65	43
exemplul 42	75	46
exemplul 68	67	33
exemplul 71	73	60

exemplul 74	69	54
exemplul 78	67	52
exemplul 80	74	59
exemplul 90	63	48
exemplul 97	60	38
exemplul 107	71	58
exemplul 109	67	46
exemplul 112	60	41
exemplul 138	61	17
exemplul 146	74	56
exemplul 152	69	57

TOXICOLOGIA

Produsele exemplurilor descrise prezintă, la administrare pe cale orală, o toleranță excelentă. Doza lor letală de 50 la un șobolan se evaluează mai mare de 300 mg/kg.

CONCLUZIA.

Produsele exemplurilor descrise prezintă o bună afinitate pentru receptorii angiotensinei II. În acest context ele se pot utiliza eficient în diverse patologii, în care este implicată angiotensina II în special, în tratamentul hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, bolilor pereților arteriali, în doza de la 1 până la 400 mg pe cale bucală și de la 0,01 până la 50 mg pentru administrare intravenoasă, o dată sau de câteva ori pe zi.