

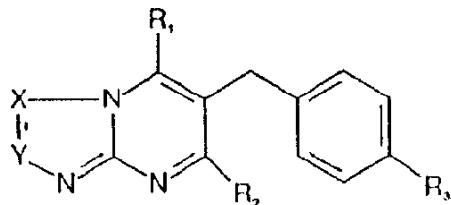
**Descriere:**

Invenția se referă la așa produse noi, ca derivații triazolpirimidinelor cu formula generală (I), prezentă mai jos, precum și formele lor tautomere și, eventual, sărurile lor de adiție, în special, sărurile de adiție farmaceutice acceptabile.

Compușii prezentei invenții 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 a aterosclerozei.

Invenția prezentă se referă, în egală măsură, și la un procedeu de preparare a acestor produse și utilizarea lor în terapie.

Acești derivați ai triazolpirimidinelor și formele lor tautomere se caracterizează prin aceea că ei corespund formulei generale (I)



Formula (I)

în care:

unul din radicalii  $R_1$  și  $R_2$  reprezintă:

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;
  - un radical eter cu formula  $-(CH_2)_pOR$ , în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil;
  - un radical alcool cu formula  $-(CH_2)_pOH$  în care p are valorile definite mai sus;
- celălalt din radicalii  $R_1$  și  $R_2$  reprezintă:

- atomul de hidrogen,
- un atom de halogen,
- un radical alchil inferior, ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,
- un radical selectat din grupa ce conține radicalii:  $N_3$ ,  $OR_4$ ,  $SR_4$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NH(CH_2)_n - NR_5R_6$ ;

în care:

$R_4$  reprezintă:

- atomul de hidrogen,
- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil  $C_3 - C_7$ ,
- un radical  $(CH_2)_m - COOR'$ , m este un număr întreg de la 1 până la 4,  $R'$  reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;
- un radical  $(CH_2)_m - O - R'$ , m și  $R'$  au semnificațiile definite mai sus;

$R_5$  și  $R_6$ , identici sau diferiți, reprezintă:

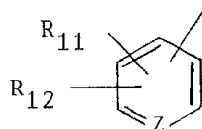
- atomul de hidrogen,
  - un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil  $C_3 - C_7$ , sau
- $R_5$  și  $R_6$  împreună cu atomul de azot cu care ei sunt cuplați, formează un heterociclu selectat dintre morfolină, pirolidină sau piperidină;

n - este un număr întreg de la 1 până la 4,

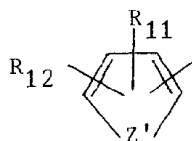
X și Y diferiți reprezintă:

- unul, un atom de azot,
- celălalt, o grupare C -  $R_7$ , în care  $R_7$  reprezintă:
- atomul de hidrogen,
- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil  $C_3 - C_7$ ,
- un radical  $(CH_2)_nOH$  în care n' este un număr întreg de la 0 până la 4,
- un radical  $SR'$ ,  $R'$  are semnificațiile menționate mai sus,
- un radical  $NR_5R_6$ , în care  $R_5$  și  $R_6$ , identici sau diferiți, reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical cicloalchil  $C_3 - C_7$ ;

$R_3$  reprezintă un radical cu formula:



sau



în care:

- Z reprezintă CH, N sau Z' reprezintă S, O,
- $R_{11}$  reprezintă atomul de hidrogen sau un atom de halogen,
- $R_{12}$  reprezintă un radical tetrazol, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>.

Derivații citați mai sus trebuie să fie considerați egali cu formele lor tautomere.

În cazul, când  $R_2$  reprezintă o grupare azidă, compușii sunt considerați ca formă tricyclică a tetrazol [1,5 - c] - 1, 2, 4 - triazolo [1,5 - a] - pirimidinei, conform echilibrului bine cunoscut.

Derivații menționați mai sus se pot prezenta sub formă de săruri de adiție, în special, săruri de adiție farmaceutic acceptabile.

Preponderent, derivații invenției prezente corespund formulei generale (I), în care:

unul din radicalii  $R_1$  și  $R_2$  reprezintă:

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;  
 - un radical eter cu formula  $-(CH_2)_pOR$  în care  $p$  este un număr întreg de la 1 până la 6 și  $R$  reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil;

- un radical alcool cu formula  $-(CH_2)_pOH$  în care  $p$  are valorile definite mai sus;

- celălalt din radicalii  $R_1$  și  $R_2$  reprezintă:

- atomul de hidrogen;

- un atom de halogen,

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

- un radical selectat din grupa constituită din radicalii  $N_3$ ,  $OR_4$ ,  $SR_4$ ,  $NR_5R_6$ ,  $NH(CH_2)_n - NR_5R_6$ ;

în care:

$R_4$  reprezintă:

- atomul de hidrogen;

- un radical  $-(CH_2)_m - O - R'$  în care,  $m$  este un număr întreg de la 1 până la 4 și  $R'$  reprezintă un radical inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

$R_5$  și  $R_6$  identici sau diferiți, reprezintă:

- atomul de hidrogen,

- un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, sau

$R_5$  și  $R_6$ , împreună cu atomul de azot cu care sunt cuplați, formează un eterociclu selectat dintre morfolină, piroolidină sau piperidină;

-  $n$  este un număr întreg de la 1 până la 4;

-  $X$  și  $Y$  diferiți reprezintă:

- unul, un atom de azot,

- altul, o grupare  $C - R_7$  în care  $R_7$  reprezintă

- un atom de hidrogen,

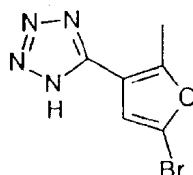
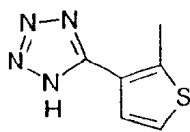
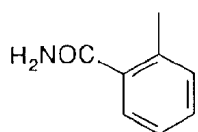
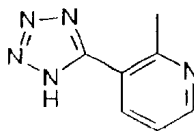
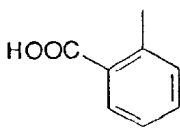
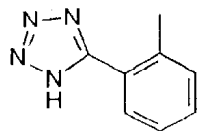
- un radical alchil inferior, ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon,

- un radical  $(CH_2)_nOH$  în care  $n'$  este un număr întreg de la 0 până la 4,

- un radical  $SR'$ ,  $R'$  are semnificațiile definite anterior,

- un radical  $NR_5R_6$  în care  $R_5$  și  $R_6$ , identici sau diferiți, reprezintă atomul de hidrogen sau un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon;

-  $R_3$  reprezintă unul din radicalii următori:



În descrierea invenției și în revendicări prin radical alchil inferior se subînțelege un lanț hidrocarbonic ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, liniar mai ramificat. Un radical alchil inferior este, de exemplu, un radical metil, etil, propil, izopropil, butil, izobutil, terciobutil, pentil, izopentil, hexil, izohexil.

Prin radicalul cicloalchil  $C_3 - C_7$ , se subînțelege un radical hidrocarbonat ciclic saturat, care poate fi, de preferință un radical ciclopropil, ciclobutil, ciclohexil sau cicloheptil.

Prin halogen se subînțelege un atom de clor, de brom, de iod sau de fluor.

Conform unei variante de realizare,  $R_1$  este o grupare  $n$ -propil, conform altei variante de realizare,  $R_1$  este o grupare  $N$  - dietilamină,

conform altei variante de realizare,  $R_1$  este o grupare  $n$  - butil,

conform unei variante de realizare,  $R_2$  este o grupare hidroxi,

conform altei variante de realizare,  $R_2$  este o grupare  $n$  - propil,

conform altei variante de realizare,  $R_2$  este o grupare  $N$  - dietilamino,

conform unei variante de realizare,  $R_3$  este o grupare 2 - (1 - H - tetrazol - 5 - il) - fenil,

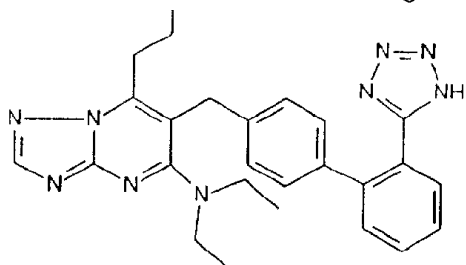
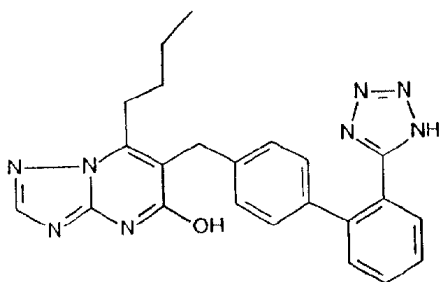
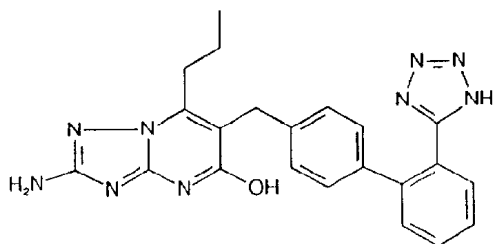
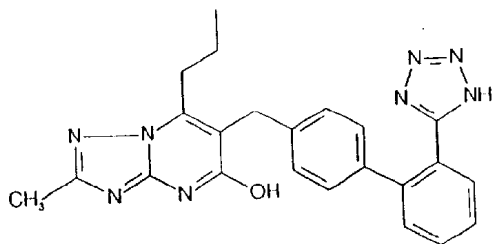
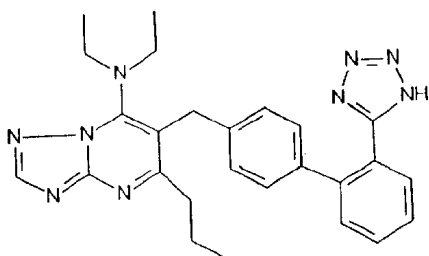
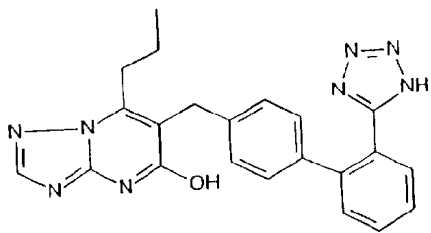
conform unei variante de realizare  $X$  este un atom de azot,

conform unei variante de realizare,  $Y$  reprezintă gruparea  $CH$ ,

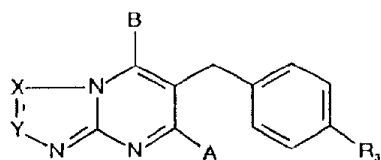
conform altei variante de realizare,  $Y$  este o grupare  $C - CH_3$ ,

conform altei variante de realizare  $Y$  este o grupare  $C - NH_2$ .

Deosebit de preferați sunt acei compuși ai invenției prezente, care sunt selectați din produsele cu formula



Într-un mod general, procedeul de preparare a compușilor cu formula (I) se caracterizează prin aceea că el include:  
a) prepararea unui compus cu formula ( $\alpha$ )



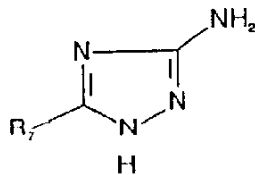
Formula (α)

în care:

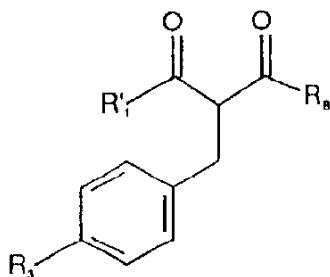
- X, Y și R<sub>3</sub> au semnificațiile definite mai sus,

- A și B reprezintă, unul, o grupă hidroxi - sau un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, celălalt, un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - OR în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical benzil,

prin condensarea 3-amino-1, 2, 4-triazolului cu formula (II)



Formula (II)

în care R<sub>7</sub> are semnificațiile definite mai sus, cu un derivat cu formula (β)

Formula (β)

în care R<sub>1</sub>' reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - OR, în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, R<sub>8</sub> reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau o grupare O - alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de preferință, metil sau etil și R<sub>3</sub> are semnificațiile definite mai sus, într-un solvent aprotic, așa ca diclor - sau triclorbenzenil sau într-un solvent acid așa ca acidul acetic sau într-un alcool în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu respectiv sau încă piridină, sau 2-metil-5- etil - piridină în prezența 4 - dimetil - amino - piridinei sau fără aceasta la o temperatură cuprinsă între 50 și 200 °C;

b) eventual, protecția funcției purtate de R<sub>3</sub>, conform unui procedeu cunoscut în sine;

c) încălzirea derivatului astfel obținut pe parcursul preparării derivatului cu formula (β) în cazul în care acesta este un ceto- ester într-un reactiv potrivit, așa ca de exemplu POCl<sub>3</sub>, pentru transformarea grupei hidroxi -, reprezentată prin A sau B, într-un atom de clor;

d) încălzirea acestui derivat clorat în prezența unui nucleofil azotat, oxigen sau sulf într-un alcool în reflux sau în autoclavă la 100 °C, în prezența unei baze așa ca de exemplu Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sau fără acesta, pentru a obține un derivat cu formula (α) în care A și B au aceleași semnificații ca și R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub> respectiv;

e) eventual, deprotecția funcției purtate de R<sub>3</sub>;

e1) transformarea acestei funcții într-o funcție de acid, de exemplu, prin hidroliza în cazul în care aceasta este o funcție de nitril; sau

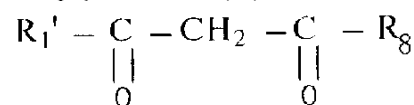
e2) transformarea acestei funcții într-o funcție de tetrazol, de exemplu, în cazul în care această funcție este de nitril - prin acțiunea azotului cu o triolchilenă la încălzire cu toluenă sau xilenă, urmată de o tratare cu acid clorhidric gazos în tetrahidrofur, sau

e3) transformarea acestei funcții în funcție de amidă, de exemplu, în cazul în care această funcție este de nitril - prin acțiunea cu acidul sulfuric sau prin acțiunea cu apă oxigenată sau încă prin acțiunea cu acidul polifosforic; și

f) eventual, transformarea derivatului astfel obținut într-o sare de adiție, de preferință farmaceutic acceptabilă.

Conform invenției prezente compușii cu formula (I) pot fi sintetizați în continuare conform reacțiilor urmatoare:

Compușii cu formula (III):

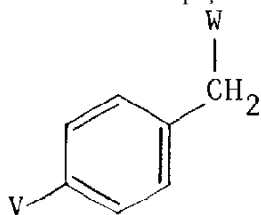


Formula (III)

în care R<sub>1</sub>' reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau un radical eter cu formula - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> - OR în care p este un număr întreg de la 1 până la 6 și R reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de

carbon sau un radical benzil și  $R_8$  reprezintă un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon sau o grupare O - alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon, de preferință metil sau etil, se prepară prin procedeele cunoscute în sine, așa ca de exemplu reacția Claisen sau procedeul cu acidul Meldrum.

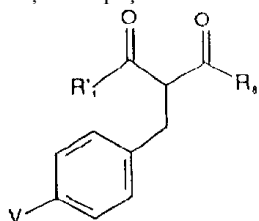
Prin benzilarea compușilor cu formula (III) prin compușii cu formula (IV)



Formula (IV)

în prezența unei baze, așa ca carbonatul de sodiu sau de potasiu într-o acetonă, un alcoolat de sodiu sau de potasiu într-un alcool, o hidruță de sodiu sau de litiu într-un solvent, așa ca tetrahidrofurantul, dioxanul sau dimetilformamida, de exemplu, la temperatura cuprinsă între 50 și 100°C sau încă în prezența unui echivalent de clorură sau bromură de litiu și doi echivalenți de diizopropil - etil - amină în reflux de tetrahidrofurant.

se obțin compușii cu formula:



Formula (V)

Acești compuși cu formula (V) în egală măsură pot fi obținuți prin condensarea unei aldehide cu formula (VI)



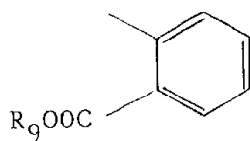
Formula (VI)

cu compușii cu formula (III), urmată de o hidrogenare în prezența unui catalizator, așa ca Nickel de Raney, paladiu pe carbon sau oxidul de platină într-un solvent, așa ca alcoolul sau tetrahidrofurantul sub presiune sau la o presiune obișnuită pentru ca substituția să fie posibilă.

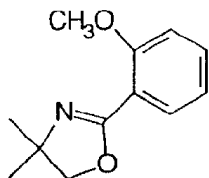
În formula (IV), W reprezintă un atom de halogen, de referință, de clor sau de brom.

În aceeași formulă:

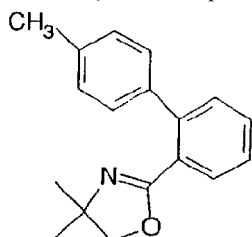
- V poate fi o grupare:



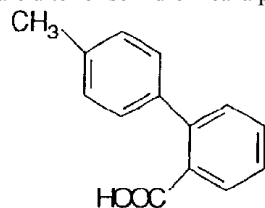
$R_9$  reprezintă un radical alchil inferior sau benzil; compușii cu formula (IV) sunt preparați, de asemenea, prin reacția unui compus de magneziu cu p - bromotoluena cu un compus cu formula:



pentru a obține un compus cu formula:



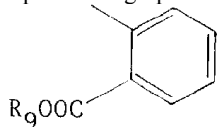
care ulterior se hidrolizează pentru a obține compusul cu formula:



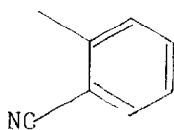
Acidul ulterior se esterifică cu un alcool cu formula  $R_9OH$ ,  $R_9$  are semnificațiile definite mai sus.

Acești derivați sunt, de asemenea, bromați sau clorați, de exemplu, cu N - brom - succinimida, N - clor - succinimida sau cu brom într-un solvent așa ca tetraclorura de carbon sau dibrometanul sau diclorețanul pentru a obține compușii cu formula (IV) în care:

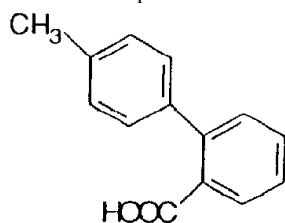
V reprezintă o grupare



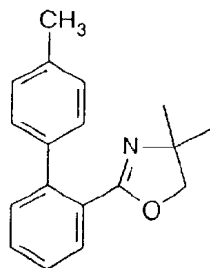
- V poate fi gruparea



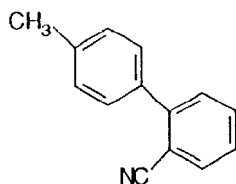
în acest caz compusul:



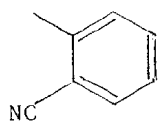
anterior preferat se poate transforma într-o amidă primară prin acțiunea cu clorura de un acid, obținută cu clorura de tionil sau oxiclorigura de fosfor și amoniac și această amidă se va transforma în nitril prin acțiunea cu oxiclorigura de fosfor în dimetilformamidă sau cu clorura de tionil. Apoi, se va putea efectua transformarea directă a compusului



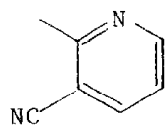
obținut anterior în derivatul carbonitril prin tratarea în piridină în prezența  $POCl_3$ . Derivatul nitril obținut cu formula:



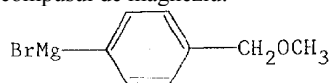
ulterior se bromează sau se clorează în aceleași condiții cu ale esterului precedent, pentru a obține compușii cu formula (IV) în care V este o grupare



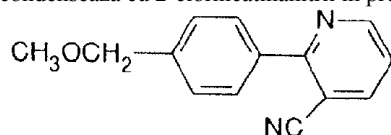
- V poate fi o grupare



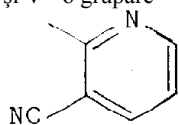
în cazul în care, compușii respectivi cu formula (IV) sunt sintetizați în modul următor:  
compusul de magneziu:



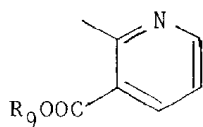
preparat conform unei reacții clasice Grignard, se transformă în derivat zincat prin acțiune cu clorură de zinc. Acest derivat zincat se condensează cu 2-clornicatinanitril în prezența  $[\text{Ni}(\text{PF}_3)_2\text{Cl}_2]$  pentru a obține derivatul cu formula:



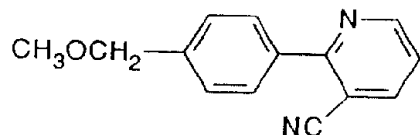
La tratarea acestor compuși cu tribromură de bor în cloroform, rezultă compușii cu formula (IV) în care W reprezintă atomul de brom și V - o grupare



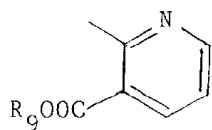
- V poate fi o grupare



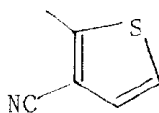
$R_9$  are semnificațiile definite mai sus, în cazul în care compușii respectivi cu formula (IV) se prepară, începând de la nitrilul, precedent preparat, cu formula



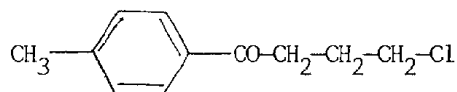
prin hidroliza clasică a funcției de nitril, apoi esterificarea acidului obținut sau pasajul direct de la funcția de nitril la funcția de ester conform procedeelelor cunoscute de oamenii de specialitate, urmată de o tratare cu tribromura de bor în cloroform pentru a obține compușii cu formula (IV) în care W este un atom de brom și V - gruparea



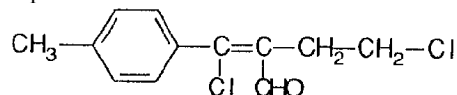
- V poate fi o grupare



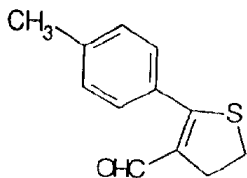
în acest caz compușii respectivi cu formula (IV) se sintetizează prin procedeul următor.  
Începând de la cloro - 4 - metil - 4' - butirofenona cu formula:



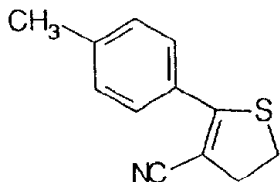
compusul cu formula



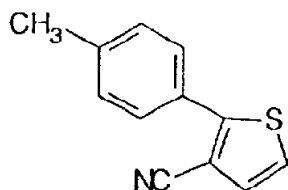
Acest compus este ulterior tratat cu sulfura de sodiu într-un solvent, așa ca tetrahidrofuranol, în reflux pentru a obține derivatul:



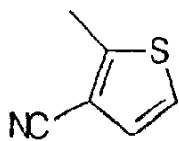
care este ulterior transformat în două etape în derivat nitril prin deshidratarea oximului format, începând de la aldehydă și de la hidroxilamină. Această deshidratare se poate efectua, de exemplu, cu ajutorul anhidridei acetice pentru a obține compusul nitril:



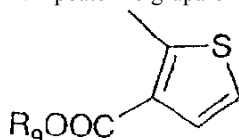
care este apoi ulterior aromatizat prin tratare cu brom în tetraclorura de carbon, rezultând compusul:



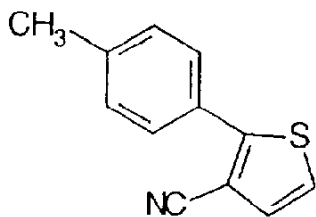
Acest compus este ulterior clorat sau bromat cu agenți de halogenare, așa ca N - clor - succinimidă sau N - brom - succinimidă într-un solvent, așa ca tetraclorura de carbon sau dibrometanul, pentru a obține compușii cu formula (IV) în care V reprezintă o grupare



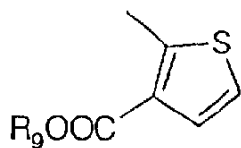
- V - poate fi o grupare



R<sub>9</sub> are semnificațiile definite mai sus, în acest caz compușii respectivi cu formula (IV) pot fi preparați, începând de la nitrilul, preparat anterior, cu formula:

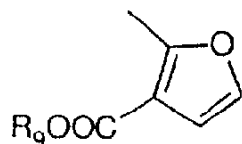


prin hidroliza clasică a funcției de nitril, esterificarea ulterioară a acidului obținut sau prin, pasajul direct de la funcția de nitril la funcția de ester, conform procedeelelor cunoscute de persoanele de specialitate, urmat de clorarea sau bromarea esterului cu N - clor - succinimidă sau N - brom - succinimidă în tetraclorura de carbon sau în dibrometan, de exemplu, pentru obținerea compușilor cu formula (IV) în care W reprezintă atomul de brom sau atomul de clor și V este o grupare

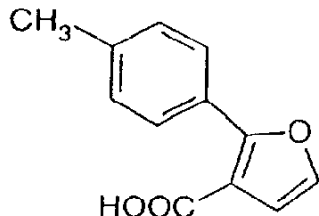


- V poate fi o grupare

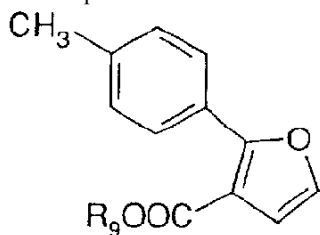




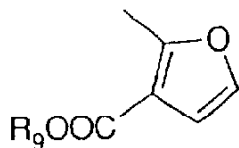
$R_9$  are semnificațiile definite mai sus, în acest caz, compușii respectivi cu formula (IV) se vor prepara, începând de la derivatul diazolat a p - toluidinei cu acid furoic, pentru a obține compușii cu formula



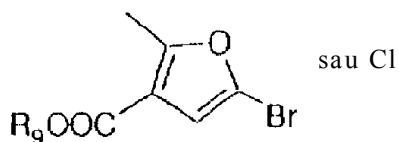
Acest compus ulterior se esterifică conform procedeelor clasice, cunoscute de oamenii de specialitate, pentru a obține compusul:



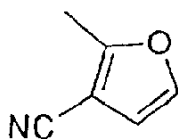
în care  $R_9$  are semnificațiile definite mai sus, acest derivat este în continuare bromat sau clorat prin acțiune cu N - brom - succinimidă sau N - clor - succinimidă în tetraclorura de carbon sau 1,2 - dicloroetan, de exemplu, pentru a obține derivatul cu formula (IV) în care W reprezintă atomul de brom sau atomul de clor și V - o grupare



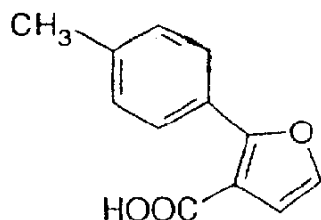
sau



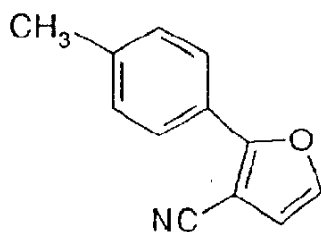
- V poate fi o grupare



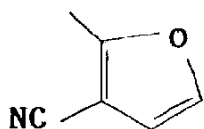
în acest caz acidul:



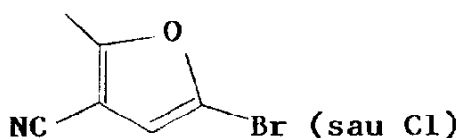
preparat anterior se transformă în clorura de acid prin acțiune cu clorura de tionil, apoi în amidă, prin acțiune cu amoniac. Amida obținută se transformă în nitril prin acțiunea cu oxiclorigura de fosfor în dimetilformamida pentru obținerea compușilor cu formula:



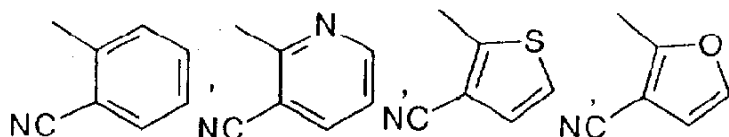
Acest derivat este ulterior bromat sau clorat cu N - brom - succinamidă sau cu N - clor - succinimidă în tetraclorură de carbon sau în 1,2 - diclorețan, de exemplu, pentru a obține compușii cu formula (IV), în care W reprezintă atomul de brom sau atomul de clor și V reprezintă o grupare



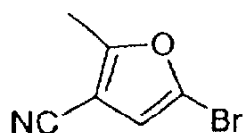
sau



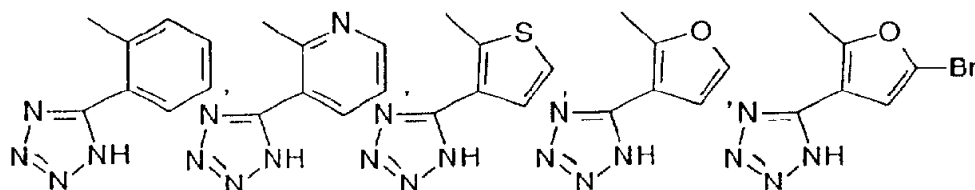
În formula (V), R' și R<sub>8</sub> sunt definite așa ca mai sus și V are aceeași semnificație ca și în formula (IV). Totodată, compușii cu formula (V), în care V reprezintă o grupare



sau

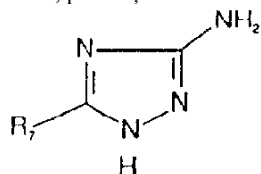


pot reacționa cu un echivalent de azotură de sodiu într-un solvent, așa ca clometilformamida, în prezența unei săruri de amoniu, așa ca clorura de amoniu sau prin încălzire în toluenă sau xilenă cu azotură de trialchilena pentru a rezulta compușii cu formula (V) în care V reprezintă o grupare:



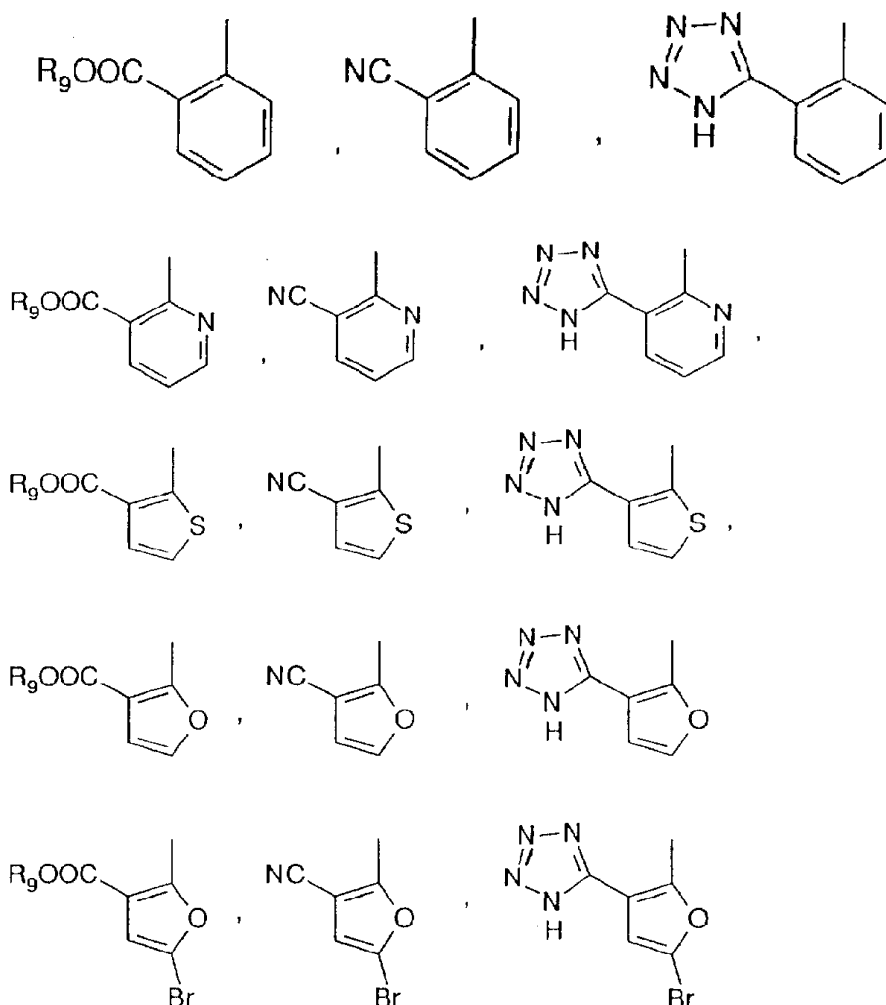
În formula (VI), V are aceleași valori ca și cele din formula (IV), însă această metodă de condensare nu se va utiliza de orice V posedă o funcție ce respectă hidrogenarea.

Astfel, prin acțiunea 3 - amino - 1,2,4 - triazolului cu formula (II)

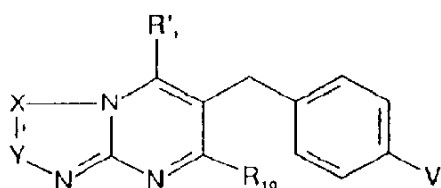


Formula (II)

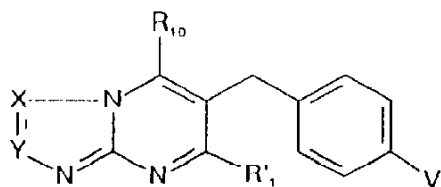
în care R<sub>7</sub> are semnificațiile definite mai sus, cu compușii cu formula (V) în care R'<sub>1</sub> și R<sub>8</sub> au semnificațiile definite mai sus și în care V reprezintă una din grupările următoare:



cu  $R_9$  definite așa ca anterior, prin condensare într-un solvent aprotic, așa ca diclor - sau triclor benzenul sau într-un solvent acid, așa ca acidul acetic sau într-un alcool în prezența alcoolatului de sodiu sau de potasiu respectiv, sau în piridină sau în 2 - metil - 5 etil - piridină în prezența 4 - dimetil - amino - piridinei sau fără aceasta, la o temperatură cuprinsă între 50 și 200°C, se obțin compuși cu formula (VII a) și/sau (VII b), de asemenea și formele lor tautomere în care  $R_1'$ , X, Y și V au semnificațiile definite mai sus și  $R_{10}$  reprezintă o grupare hidroxi-, când compușii cu formula (V) sunt  $\beta$  - ceto - esteri și un radical alchil inferior ce conține de la 1 până la 6 atomi de carbon în cazul în care acești compuși cu formula (V) sunt  $\beta$  - di - cetone:



Formula (VII a)



Formula (VII b)

În cazul în care V posedă funcție de tetrazol, temperatura reacției nu trebuie să depășească 140°C, pentru a nu descompune tetrazolul.

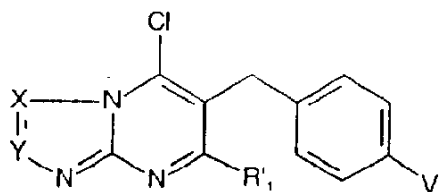
Reacțiile aminotriazolilor sau aminelor heteroaromatice similare cu  $\beta$ -cetoeterici și  $\beta$ -dicetonici sunt bine descriși în literatură și conform condițiilor de executare formele obtinute se identifică.

Astfel, se pot identifica compușii VIIa și VIIb pentru tratare separată.

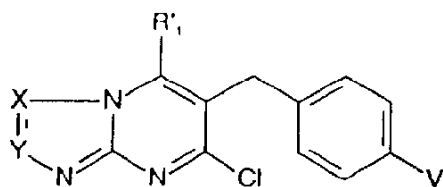
Solicitantul, totuși, a descoperit că 2 metil - 5 - etil - piridină în prezența 4 - dimetilamino - piridinei sau fără aceasta este un solvent de selecție pentru a orienta reacția aproape exclusiv pentru a forma derivați cu formula (VIIb), efectul acestui solvent permite de a obține temperatura (170 - 180°C) și pH necesar pentru aceasta orientare.

Prin tratarea derivaților cu formula (VIIa) și (VIIb), în care  $R_{10}$  reprezintă o grupare hidrox -, cu ajutorul unui reactiv, așa ca  $P_2S_5$  sau cu reactivul Lawesson, se obțin derivați cu formula (VIIa) și (VIIb) în care  $R_{10}$  reprezintă o grupare tiol.

Prin încălzire în  $POCl_3$ , de exemplu, a derivaților cu formula (VIIa) și (VIIb) în care  $R_{10}$  reprezintă o grupare hidroxi, se obțin derivații cu formula (VIIa) și (VIIb)



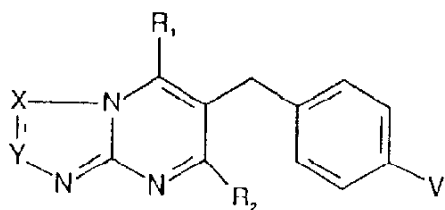
Formula (VIIIa)



Formula (VIIIb)

în care  $R_1$ , X, Y și V au semnificațiile definite mai sus.

Hydrogenarea derivaților cu formula (VIIIa) și (VIIIb) în prezența unui catalizator, așa ca paladiu pe carbon permite substituția clorului cu un atom de hidrogen și încălzirea derivaților cu formula (VIIIa) și (VIIIb) în prezența nucleofilului azotat, oxigen sau sulfurii într-un alcool în reflux, în prezența unei așa baze ca  $Na_2CO_3$ , sau fără aceasta, sau în autoclavă la 100°C permite obținerea derivaților cu formula (IX)

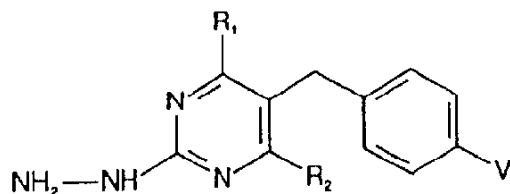


Formula (IX)

în care  $R_1$ ,  $R_2$ , X, Y și V au semnificațiile definite mai sus.

Derivații cu formula (VIIa) și (VIIb) în care  $R_1$  reprezintă o grupare  $(CH_2)_p$  - O - benzil, până este așa cum este definit mai sus, se vor hidrogena în prezența paladiului pe carbon în acid acetic pentru a forma compuși cu formula (VIIa) și (VIIb) în care  $R_1$  reprezintă o grupare alcool.

O altă cale de acces la aceste triazol - pirimidina cu formula (VIIa) și (VIIb), se poate realiza prin reacția derivatelor cu formula (X)



Formula (X)

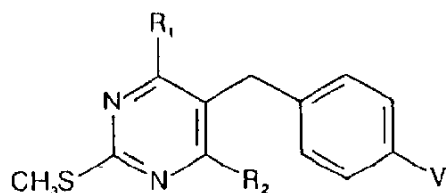
în care  $R_1$ ,  $R_2$  și V au semnificațiile definite mai sus, cu

- acizi, cloruri de acizi sau esteri carboxilici
- izocianati sau izotiocianati
- ortoestri
- carbonul diimidazol

- uree sau xantogenat de potasiu sau disulfură de carbon, sau un reactiv analog prin încălzire fără solvent sau într-un solvent, așa ca N - metil - pirolidină sau într-un alcool, așa ca etanolul sau metoxi - etanolul în prezența unei baze, așa ca trietilamina, piridina sau 2 - metil - 5 - etil - piridina sau fără aceasta.

Conform condițiilor de realizare a reacției, în special de temperatură și pH ale reacției, se obțin derivații 1,2,4 - triazol - [4,3 - a] - pirimidinei sau produsele lor de rearanjare ale 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidinei.

Compuși cu formula (X) se pot obține printr-un oarecare procedeu din produsele cunoscute de sinteză a hidrazino - 2 - pirimidinelor în special prin substituția derivaților cu formula (XI) în care  $R_1$ ,  $R_2$  și V au semnificațiile definite mai sus, prin hidrat de hidrazină, de exemplu.



Formula (XI)

Compușii cu formula (XI) se obțin prin condensare S - metil - tioureei cu derivații cu formula (V), de exemplu, sau printr-un oarecare procedeu din procedeele cunoscute de sinteză a 2 - tiometil - pirimidinelor.

Compușii cu formula (IV) în care:

- N posedă o funcție de ester: COOR<sub>9</sub>, poate fi hidrolizat în mediu acid sau bazic sau hidrogenat, în cazul în care R<sub>9</sub> este un benzil, pentru a forma compușii cu formula (I) în care R<sub>3</sub> posedă o funcție de acid;

- V posedă o funcție de nitril - pentru a reacționa cu un echivalent de azotură de sodiu într-un solvent, așa ca dimetil - formamidă în prezența unei săruri de amoniu, așa ca clorura de amoniu sau prin încălzire în toluenă sau xilenă cu o azotură de trialchil - etenă, de exemplu triametil - etenă sau tributil - etenă, urmată de o tratare cu acid, de exemplu acid clorhidric gazos în tetrahidrofuran, pentru a forma compușii cu formula generală (I) în care R<sub>3</sub> posedă o funcție de tetrazol - 5 - il.

Chiar și acești compuși în care V posedă o funcție de nitril, pot fi transformați prin acțiunea acidului sau prin acțiunea apei oxigenate sau încă prin acțiunea acidului polifosforic în derivați cu formula generală (I) în care R<sub>3</sub> posedă o funcție amidă.

Derivații în care V posedă o funcție de nitril sau o funcție de amidă pot fi, în egală măsură, transformați prin hidroliza bazică sau acidă în derivați cu formula generală (I) în care R<sub>3</sub> posedă o funcție de acid.

Se pot obține săruri de adiție a unor compuși cu formula (I), în particular, săruri de adiție farmaceutic acceptabile. Trebuie de citat, în particular, când compușii cu formula (I) prezintă o funcție de acid sau tetrazol: sărurile de sodiu, de potasiu, de calciu, de amină, așa ca dicitohexilamina sau amino-acidul, așa ca lizina; și când acestea prezintă o funcție de amină: o sare de acid mineral sau organic, așa ca de exemplu clorhidratul, metanul sulfonat, acetatul, maleatul, succinatul fumaratul, sulfatul, lactatul, citratul.

Compușii noi conform invenției prezente posedă proprietăți farmacologice remarcabile ca antagoniști ai receptorilor angiotensinei II și antiproliferative și pot fi utilizați în terapie pentru tratarea și prevenirea afecțiunilor cardiovasculare, în particular pentru tratamentul hipertensiunii, insuficienței cardiace și a afecțiunilor peretelui arterial, în special, al aterosclerozei.

Astfel, invenția prezentă se referă la compoziții farmaceutice ce conțin ca principiu activ, medicamentele constituite dintr-o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, în un compus cu formula (I), definită anterior, de asemenea, eventual, o sare de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă.

Aceste compoziții pot fi administrate pe cale bucală, rectală, parenteral, transdermal sau pe cale oculară.

Aceste compoziții pot fi solide sau lichide și se prezintă sub forme farmaceutice curent utilizate în medicină umană, de exemplu, comprimate simple sau drajeuri, geluri, granule, supozitoare, preparate injectabile, sisteme transdermale și coliere. 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 definită mai sus, sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă, poate fi încorporat în excipienții obișnuiți utilizați în aceste compoziții farmaceutice, așa ca talcul, guma, arabica, lactoza, amidonul, stearatul de magneziu, polividona, derivații celulozei, untul de cacao, gliceridele semisintetice, vehiculele apoase sau fără aceasta, corpuri grase de origine animală sau vegetală, glicolii, diverși 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 angiotensinei 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, în special, a aterosclerozei, caracterizată prin aceea că ea conține o cantitate farmaceutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I) căutată sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă, care poate fi încorporată într-un excipient, vehicul sau suport farmaceutic acceptabil.

Posologia variază în special în funcție de calea de administrare, de afecțiunea ce se tratează și de subiectul în cauză.

De exemplu, pentru adultul cu greutatea corporală de 60-70 kg 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 paraterală.

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

Invenția prezentă se referă, de asemenea, la un procedeu de tratare terapeutică a mamiferelor, caracterizat prin aceea că mamiferelor li se administrează o cantitate terapeutic eficientă de, cel puțin, un compus cu formula (I), așa cum este definită anterior, sau de una din sărurile de adiție a acestuia, farmaceutic acceptabilă.

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

Alte caracteristici și avantaje ale invenției prezente 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 - hexanuatul.

Formula (III): R<sub>1</sub>' = n - Propil,

R<sub>8</sub> = O - 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 5°C într-o baie de apă și gheață și se adaugă picătură cu picătură 133 ml de clorură de acid butanoic. 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 șase ore. Etanolul se evaporă sub vid și reziduul obținut se distilează, obținând astfel 145,4g de 3 - oxo - etil - hexanoat sub forma de ulei.

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

Conform procedurii exemplului 1 se prepară compusul exemplului 2.

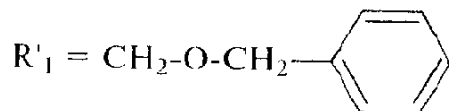
*Exemplul 2:* 3 - oxo - etil - heptanoatul.

Formula (III):  $R_1' = n$ -Butil,  $R_8 = O$  - etil

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

*Exemplul 3:* 4-benziloxi-3-oxo butanoat de etil

Formula (III) :



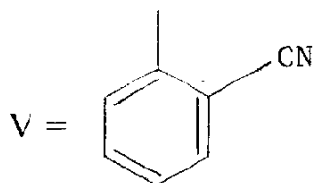
$R_8 = O$ -etil

Se adaugă în porții 80 g NaH de 60% în 800 ml THF anhidru. Temperatura mediului este stabilită și menținută la 10°C. Picătură cu picătură, în același timp, se introduc 500 ml de alcool benzilic. Se mai adaugă în continuare 65,8 g de 4 - clor aceto-acetat de etil, sub formă de soluție, în 200 ml de alcool benzilic. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 20 de ore. Se neutralizează prin adăugare lentă a acidului acetic (120 ml), totul fiind răcit într-o baie de gheață. Amestecul se varsă în continuare într-un amestec din apă și gheață și se extrage cu eter. Faza organică se spală cu o soluție de bicarbonat de sodiu, se usucă pe  $\text{MgSO}_4$ , apoi se concentrează și rezultă un ulei portocaliu. Produsul se purifică prin două destilări succesive pentru a obține un ulei galben.

Temperatura de fierbere (sub 0,05 mm de mercur): 126-132°C.

*Exemplul 4:* 4' - brom - metil - 2 - cianbifenilul.

Formula (IV): W = brom,



a) Prepararea 2 - ciano - 4' - metil - bifenilului: 563,8 g de acid (4' - metil - bifenil - 2 - il) - carboxilic, se adaugă în porții mici în 800 ml de clorură de tionil. Amestecul este condus în reflux timp de două ore. Clorura de tionil se concentrează sub vid și reziduul se varsă pe o soluție de 28% de hidroxid de amoniu, răcit în prealabil într-o baie de apă și gheață. Amestecul se agită timp de 30 de minute și cristalele obținute se usucă și se spală cu apă, apoi cu eter, apoi se usucă și rezultă 554,8 g de 4' - metil - bifenil - 2 - il - carboxamida sub formă de cristale cu temperatura de topire: 128-132°C. Aceste cristale se readaugă în 1300 ml de clorură de tionil și amestecul se încălzește timp de 3 ore în reflux apoi se concentrează sub vid și rezultă un ulei portocaliu. Se readaugă în doi litri de cloroform, se spală cu apă, apoi se usucă faza organică și se concentrează pentru a obține 509,8 g de ulei, care se cristalizează în pentan și rezultă 467,3 g de 2 - ciano - 4' - metil - bifenil.

Temperatura de topire: 46 - 48°C.

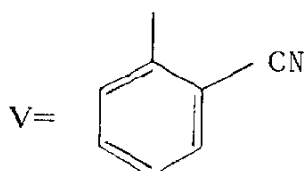
b) 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenilul.

467,3 g de 2 - ciano - 4' - metil - bifenil, preparate anterior, se dizolvă în 4,7 l de 1,2 - diclor - etan în prezența a 467,3 g de N - brom - succinimidă și 9,3 g de peroxid de benzol. Amestecul se încălzește foarte intens pentru a controla bine efectul exotermic. Se conduce apoi în reflux timp de 4 ore. Se răcește până la 50°C, apoi se spală de 3 ori cu apă caldă, se usucă, faza organică se concentrează și rezultă cristale gălbui.

Se recrystalizează în izopropanol și se formează 451 g cristale albe de 4' - brom - metil - 2 ciano - bifenil.

*Exemplul 5:* 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V):  $R_1' = n$  - Propil,  $R_8 = O$  - etil,



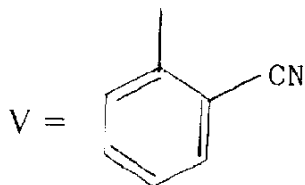
23 g de 3 - oxo - etil - hexanoat preparat în exemplul 1, se dizolvă în 120 ml de tetrahidrofuran. 30,3 g de 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenil, preparate în exemplul 4 și 4,7 g de clorură de litiu se adaugă și amestecul se agită la temperatura ambiantă. Se introduc, în același timp, picătură cu picătură, 39 ml diizopropil - etil - amină, care provoacă un ușor efect exotermic. Amestecul se agită în continuare timp de trei ore la temperatura ambiantă, apoi două ore în reflux. Solvenții se evaporă sub vid și reziduul se reia cu apă și apoi se extrage cu cloroform. Faza organică se decantează, apoi se spală cu o soluție diluată de acid clorhidric, se usucă pe sulfat de magneziu și se evaporă sub vid, astfel rezultă 38 g de un ulei portocaliu.

Dupa purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant:  $\text{CHCl}_3$ ) rezultă 32,3 g de 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) metil] - 3 - oxo - etil - hexanoat.

Conform modului de realizare a exemplului 5, însa utilizând - ce - to esterii potriviți, se obțin compușii exemplelor de la 6 până la 10.

*Exemplul 6:* 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - heptanoatul.

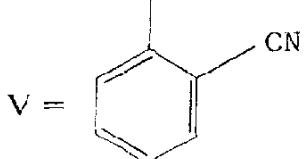
Formula (V):  $R_1' = n$  - Butil,  $R_8 = O$  - etil,



Uleiul se utilizează neschimbat în continuare.

*Exemplul 7:* 2 [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - butanoatul.

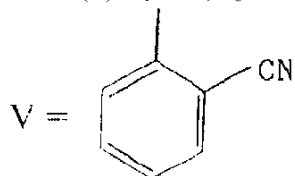
Formula (V):  $R_1' =$  metil,  $R_8 = O$  - etil,



Uleiul galben se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% / eterul - 5%).

*Exemplul 8:* 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - pentanoatul.

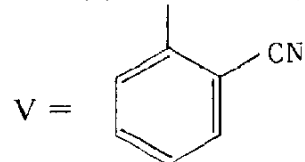
Formula (V):  $R_1' =$  etil,  $R_8 = O$  - etil,



Uleiul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant:  $CHCl_3$  - 95%/eterul - 5%).

*Exemplul 9:* 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - metoxi - 3 - oxo - etil - butanoatul.

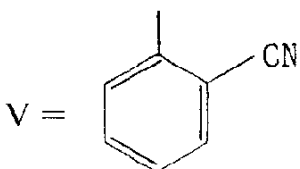
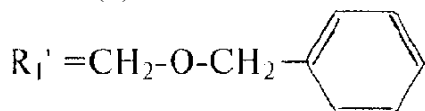
Formula (V):  $R_1' =$  metoximetil,  $R_8 = O$  - etil,



Uleiul galben se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $CHCl_3$  - 95% /eter - 5%).

*Exemplul 10:* 4 - benziloxi - 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - butanoatul.

Formula (V):

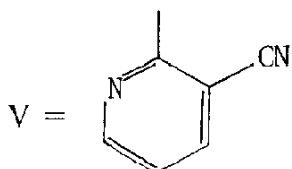


$R_8 = O$  - etil.

Uleiul se purifică prin două cromatografii succesive (eluanți: cloroformul apoi ciclohexanul - 80% /acetatul de etil - 20%).

*Exemplul 11:* 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - piridil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul

Formula (V):  $R_1' = CH_2 - CH_2 - CH_3$ ,



$R_8 = O$  - etil.

a) Prepararea 4 - brom - benzil - metil - eterului.

O soluție de metanolat de sodiu, preparată din 11,8 g de sodiu și 350 ml de metanol, se introduce picătură cu picătură într-o suspensie din 117,7g de bromură de 4 - brom - benzil în 350 ml de metanol. Se agită 2 ore la temperatura ambiantă se lasă în repaus pe o noapte. Se evaporă metanolul, se introduce în eter, faza organică se spală cu apă, apoi se usucă și se concentrează, rezultă un ulei galben, care se purifică prin distilare. Astfel, se obțin 102 g de lichid incolor de brom - benzil - metil - eter. Temperatura de fierbere (sub 17 mm de mercur): 112 - 114°C.

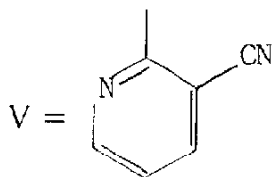
b) Sinteza 3 - ciano - 2 -(4 - metoxi - metil - fenil) - piridinei.

Se adaugă, 2 g de compus 4 - brom - benzil - metil - eter, preparate anterior, într-o suspensie din 18 g de magneziu în 50 ml THF anhidru. Compusul cu magneziu se amorsează cu câteva cristale de iod și eventual printr-o încălzire în baie cu apă caldă. Picătură cu picătură, se introduc 121,8 d de 4 - brom - benzil - metil - eter, sub formă de soluție, în 200 ml THF anhidru în așa fel ca temperatura sa nu fie mai mare de 40°C. Reacția se conduce timp de 1 oră la temperatura ambiantă, apoi se introduc, sub azot, 800 ml de o soluție de clorură de zinc în eter. Se formează un precipitat alb. Se mai conduce reacția timp de 1 oră 30 de minute la temperatura ambiantă. Se adaugă 800 mg de catalizator de cuplaj - clorura de bis (trifenil - fosfin) - nichel II,  $[NiP(phen)_3]_2Cl_2$ , apoi se introduc 76,9 g de 2 - cloro - nicotinonitril, sub formă de soluție, în 300 ml THF. Amestecul se agită timp de o noapte la temperatura ambiantă. Se concentrează sub vid. Se readaugă într-un amestec din 1 l de diclormetan, 1 l de apă și 1 l de sare dubla de sodiu EDTA. Emulsia se usucă sub celite 545. Se decantează, faza organică se spală cu apă, se usucă, se concentrează și rezultă 133,6 g de ulei portocaliu, care se purifică prin doua cromatografii succesive (eluant : cloroformul - 95% /eterul - 5%). 2 - (4 - metoxi - metil - penil) - piridina sub formă de ulei portocaliu care se cristalizează.

Temperatura de topire: 74°C.

c) Prepararea 3 - ciano - 2 -(4 - brom - metil - fenil) - piridinei.

Formula (IV): W = Br,

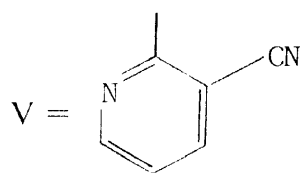


Se dizolvă 69,4 g de 3 - ciano - 2 - (4 - metoxi - metil - fenil) piridină, preparată în etapa precedentă, în 700 ml de cloroform stabilizat cu amilenă. Se răcește până la - 10°C. Picătură cu picătură, se introduce 66 ml de  $BBr_3$  în 200 ml de cloroform stabilizat cu amilenă. Amestecul se lasă pe 1 oră 30 de minute într-o baie cu gheață. Se hidrolizează cu gheață, apoi cu apă. Se filtrează, se mai reia suspensia cu un amestec de apă și cloroform. Se decantează, fazele organice se reunesc, se usucă apoi se concentrează și rezultă 78,2 g de cristal galbui de 3 - cino - 2 - (4 - brom - metil - fenil) - piridină.

Temperatura de topire: 118°C.

d) Prepararea 2 - [4 - (3 - cino - 2 - piridel)benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatului

Formula (V):  $R_1' = CH_2 - CH_2 - CH_3$ ,

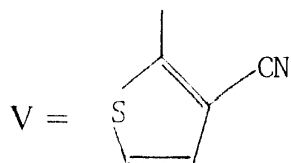


$R_8 = O$  - etil.

Conform procedeeului exemplului 5, se obțin derivați așteptați sub formă de un ulei portocaliu, utilizat neschimbat în etapa următoare.

Exemplul 12: 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - tienul) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V):  $R_1' = CH_2 - CH_2 - CH_3$ ,



$R^8 = O$  - etil.

a) Prepararea 4 - clor - 1 - (4 - metil - fenil)butanonei.

Un amestec din 560 ml de clorură de acid 4 - cloro - butiric și 500 ml de toluen se adaugă picătură cu picătură într-o suspensie din 740 g de  $AlCl_3$  în 2l de diclormetan, menținând temperatura între 10 și 15°C. Se agită 30 de minute la temperatura ambiantă.



Amestecul de reacție se varsă în gheață. Se decantează, faza organică se separă, faza apoasă se extrage cu diclormetan. Se reunesc fazele organice, se spală în apă, apoi se usucă și se concentrează sub vid pentru a obține 994,5 g de 4 - clor - 1 - (4 - metil - fenil) butanona sub formă de ulei, utilizat fără purificare ulterioară în etapa următoare.

b) Prepararea 3 - clor - 2 - (2 - clor - etil) - 3 - (4 - metil - fenil) - 2 - propen - 1 - al .

Se introduc, picătură cu picătură, la o temperatură cuprinsă între 7 și 12 C, 390 ml de POCl<sub>3</sub> în 352,5 g de 4 - clor - 1 - (4 - metil - fenil) - butanonă, preparată anterior, conform exemplului 12a, sub formă de soluție, în 450 ml DMF. Se conduce la temperatura cu caracter progresiv, de la început 50°C timp de 2 ore, apoi la 75°C timp de 45 de minute. Se varsă amestecul pe gheață, se extrage de trei ori cu eter, se reunesc fazele organice, se spală cu apă, apoi se usucă și se evaporă, și rezultă 387,8 g de 3 - clor - 2 - (2 - clor - etil) - 3 - (4 - metil - fenil) - 2 - propen - 1 - al sub forma de ulei, utilizat neschimbat în etapă următoare.

c) Prepararea 4,5 - dihidro - 3 - formil - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofenei.

Un amestec din 200 g de 3 - clor - 2 - (2 - clor - etil) - (4 - metil - fenil) - 2 - propen - 1 - al, preparat în exemplul 12 b, 2,2 l THF, 276,5 g Na<sub>2</sub>S, 9H<sub>2</sub>O și 373 g de apă se conduce în reflux timp de 6 ore. Se concentrează sub vid, se introduce în apă și se extrage de 3 ori cu eter. Fazele organice se reunesc și se spală cu apă. Se usucă și se concentrează pentru a obține 170,3 g de ulei care se cristalizează.

Temperatura inferioară de topire: până la 50°C.

d) Prepararea 4,5 - dihidro - 3 - formil - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofen - oximului.

Se adaugă în porții, 132,1 g de clorhidrat de hidroxilamină în 323,5 g de aldehydă, preparată conform exemplului 12c, sub formă de soluție, în 800 ml de etanol. O soluție de carbonat de sodiu, preparată la interacțiunea a 100,5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și 700 ml de apă, se adaugă picătură cu picătura. Se conduce amestecul la 40°C timp de 5 minute, apoi se lasă amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Se răcește până la 15°C, partea solidă se filtrează, se spală cu apă, apoi cu un amestec: eter izopropilic - 50% / eter de petrol - 50% și rezultă 252 g de oxim. Extragerea filtratului cu diclormetan permite de a obține în al 2 - lea jet - 99 g de oxim așteptat.

e) Prepararea 3 - ciano - 4,5 - dihidro - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofenei.

Se conduce în reflux timp de 3 ore 171,8 g de oxim, preparat în exemplul 12 d, sub formă de soluție, în 800 ml de etanol. O soluție de carbonat de sodiu, preparată prin interacțiunea a 100,5 g Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> cu 700 ml de apă, de asemenea, se adaugă picătură cu picătură. Se conduce amestecul la 40°C timp de 5 minute, apoi se lasă amestecul de reacție la temperatura ambiantă timp de 1 oră. Se răcește până la 15°C, partea solidă se filtrează, se spală cu apă, apoi cu un amestec de eter izopropilic - 50% eter de petrol - 50%, rezultă 252 g de oxim. Extragerea filtratului cu diclormetan permite obținerea în al 2 - lea jet a 99 g de oxim așteptat.

e) Prepararea 3 - ciano - 4,5 - dihidro - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofenei.

Se conduce în reflux timp de 3 ore o soluție din 171,8 g de oxim, preparat în exemplul 12 d, în 600 ml de anhidridă acetică. Se concentrează pentru a elimina excesul de anhidridă, apoi se distilează pentru a obține 115,3 g de derivat nitril.

Temperatura de fierbere (sub 0,05 mm de mercur): 140-150°C.

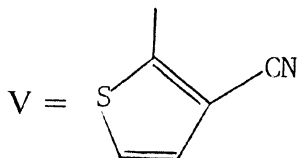
f) Prepararea 3 - ciano - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofenei.

Se introduc picătură cu picătură, 62 ml de brom într-o soluție, condusă în prealabil la 50°C, din 191,3 g de nitril, preparat conform exemplului 12e, în 1,85 l de CCl<sub>4</sub>. Ansamblul se conduce în reflux până când se oprește degajarea HBr. Se evaporă CCl<sub>4</sub> și se distilează și rezultă 115,3g de 3 - ciano - 2 - (4 - metil - fenil) - tiofena.

Temperatura de fierbere (sub 0,05 - 1 mm de mercur): 130-150°C.

g) 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - tiofena.

Formula (IV): W = Br,

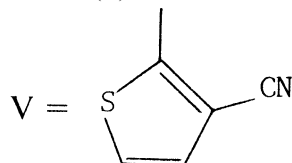


182,2 g de compus obținut în exemplul 12f se bromează conform exemplului 4 pentru a obține 133,7 g de 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - tiofenă.

Temperatura de topire: 80 - 84°C.

h) 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - tienil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V): R<sub>1</sub>' = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>,

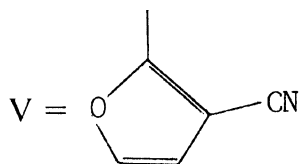


R<sub>8</sub> = O - etil.

Se conduce în reflux timp de 15 ore un amestec din 50 g de 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - tiofena, preparată anterior, 40 g de 3 - oxo - etil - hexanoat, preparat conform exemplului 1, 300 ml THF, 62 ml de diizopropil - etilamină și 15, 6 g de ZiBr. Se concentrează sub vid, se adaugă o soluție de acid clorhidric diluat și se extrage cu acetat de etil. Se reunesc fazele organice, se spală cu apă, se usucă și se evaporă, rezultă 62,4 g de 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - tienil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoat sub formă de ulei utilizat ulterior fără purificare.

Exemplul 13: 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - furil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V): R<sub>1</sub>' = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>,



R<sub>8</sub> = O - etil.

a) Prepararea acidului 2 - (4 - metil - fenil) - 3 - furanoic.

70,7 g de până - toliidină, răcită într-o baie de apă și gheață, se tratează cu 205 ml de HCl de 36%. Amestecul apoi se agită la temperatura de 55 - 60°C timp de 30 de minute, înainte de o nouă răcire până la 0°C. Se introduce, de asemenea, o soluție din 45 g NaNO<sub>2</sub> în 220 ml de apă. Se agită timp de 1 oră la 0°C. Această soluție rece se introduce într-un amestec din 49,3 g de acid 3 - furanoic, 220 ml de acetonă, 23,4 g de CuCl<sub>2</sub> și 6,3 g de apă răcită până la - 5°C. Amestecul se agită la 0°C timp de 2 ore, apoi timp de 48 de ore la temperatura ambiantă. Se extrage de două ori cu eter, se decantează, faza organică se usucă și se concentrează pentru a obține un ulei, care fiind tratat cu apă, se cristalizează. Se filtrează, se spală, cu 50 ml de amestec: metanol/apă în proporție de 50%, rezultă 13,4 g de acid 2 - (4 - metil - fenil) - 3 - furanoic.

Temperatura de topire: 166°C.

b) Prepararea 2 - (4 - metil - fenil) - 3 - furan - carboxamidei.

Se adaugă 20 ml de SOCl<sub>2</sub> la o soluție din 13,4 g de acid furanoic, preparat anterior, în 70 ml de toluenă. Se conduce în reflux timp de 3 ore, apoi se distilează excesul de SOCl<sub>2</sub> și de toluenă, pentru a obține un ulei, care reacționează la 50 °C cu o soluție din 100 ml de dimetoxi - 1,2 - etan saturată cu amoniac. Precipitatul se usucă, se spală cu apă apoi cu alcool izopropilic și rezultă 7 g de cristale albe de amidă.

Temperatura de topire: 174°C.

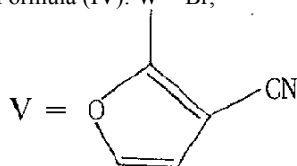
c) Prepararea 3 - ciano - 2 - (4 - metil - fenil) - furanului.

Se conduce în reflux timp de 3 ore, un amestec din 12,2 g de amidă, preparată anterior, și 65 ml de SOCl<sub>2</sub>. Se concentrează sub vid. Reluat în cloroform uleiul obținut, apoi se amestecă cu apă și gheață. Se decantează, faza apoasă se extrage cu cloroform, se reunesc fazele organice, se usucă, se evaporă și rezultă un ulei. Purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (eluent - toluena) duce la formarea a 7,5 g de ulei, care se cristalizează.

Temperatura de topire: 66°C.

d) 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - furanul.

Formula (IV): W = Br,



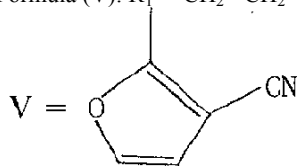
7,5 g de compus obținut în exemplul (13c) sunt bromate conform exemplului 4 și rezultă după purificare prin cromatografie pe gel de siliciu (eluat : pentan - 50% / toluenă - 50%) 4,6 g de 5 - brom - 2 - ciano - 2 (4 - metil - fenil) - furan (temperatura de topire : 88°C), 2,2 g de 5 - brom - 3 - ciano - 2 - (4 - brom - metil - fenil) furan (temperatura de topire : 114°C) și 2 g de 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - furan.

Temperatura de topire: 108°C.

Compusul 5 - brom - 3 - cian - 2 - (4 - metil - fenil) - furan se remite în reacția de bromare conform exemplului 4 pentru a obține 5 - brom - 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - furanul, care constituie compusul exemplului 13d) bis.

e) 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - furil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V): R<sub>1</sub>' = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>,



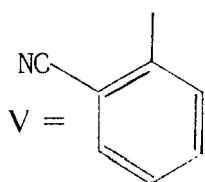
R<sub>8</sub> = O - etil.

Derivatul 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - furanul, astfel obținut, se tratează conform exemplului 5, pentru a obține 2 - [4 - (3 - ciano - 2 - furil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul sub formă de ulei, utilizat în stare brută în etapa următoare.

De asemenea, derivatul 5 - brom - 2 - (4 - brom - metil - fenil) - 3 - ciano - furanul din exemplul 13d) bis se tratează conform exemplului 5 și rezultă 2 - [4 - (5 - brom - 3 - ciano - 2 - furil) - benzil] - 3 - oxo - etil - hexanoatul sub formă de ulei, ce constituie derivatul exemplului 13 bis.

*Exemplul 14:* 3 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2,4 - dioxo - pentanul.

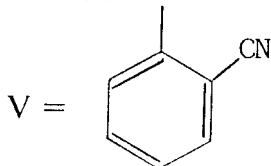
Formula (V): R<sub>1</sub>' = CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub>,



Se încălzesc în reflux timp de 27 de ore, 32,8 g de 2,4 - dioxo - pentan, 68 g de 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenil preparat în exemplul 4, 88 ml de diizopropilamină și 10,6 g de clorură de litiu anhidru în 300 ml de tetrahidrofuran. Se răcește, precipitatul se usucă. Faza organică se concentrează în sec și rezultă 88,5 g de cristale. Se reiau cu izopropanol, se filtrează pentru a separa 38,8 g de 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenil care nu au reacționat. Filtratul concentrat conține 26,5 g de ulei, din care după purificare pe gel de siliciu (eluant : cloroformul) rezultă 5,3 g de 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenil suplimentar și 12,2 g de 3 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2,4 - dioxo - pentan așteptat sub formă de ulei galben.

*Exemplul 15:* 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4,6 - dioxo - nonana.

Formula (V):  $R_1' = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ,

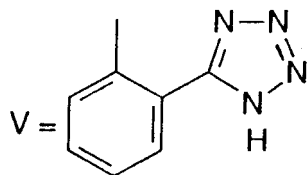


$R_8 = \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$

Se dizolvă 15,6 g de 4,6 - dioxo - nonana, preparată prin interacțiunea metil - propil - cetonei și butiratului de etil în prezența amidurei de litiu (conform CA 42 : 4129f), în 160 ml DMF anhidru. Se adaugă în porții 4 g de NaH de 60%. După efectul exotermic, se reduce la temperatura ambiantă și se introduce picătură cu picătură o soluție din 27,2 g de 4' - brom - metil - 2 - ciano - bifenil, preparat în exemplul 4, în 90 ml DMF. Se agită 30 de minute la temperatura ambiantă, apoi se încălzește până la 60°C timp de 2 ore. Se concentrează sub vid, se reintroduce într-un amestec apă/dicrometan, se acidulează cu o soluție diluată de HCl. Se decantează și se extrage de două ori cu diclormetan. Fazele organice se spală cu apă, se usucă și se concentrează pentru a obține 36,3 g de ulei, care se purifică prin două cromatografii succesive (eluant : cloroformul apoi ciclohexanul - 90% / acetatul de etil - 10% respectiv) și rezultă o substanță solidă identificată prin RMN ca fiind un tautomer enolic, temperatura de topire : 105°C și un ulei, ce corespunde formei tautomere dicetone.

*Exemplul 16:* 2,4 - dioxo - 3[(2' - (1 - H - tetrazol - 5 - il) bifenil - 4 - il) - metil] pentanul.

Formula (V):  $R_1' = \text{CH}_3$ ,  $R_8 = \text{CH}_3$ ,



Un amestec din 11,8 g de 3 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2,4 - dioxo - pentan, preparat în exemplul 14, 200 ml de xilenă și 9,3 g de azotură de trimetil - etena se conduce în reflux timp de 50 de ore. După 24 de ore se mai adaugă al doilea echivalent de azotură de trimetil - etenă.

Se răcește. Se concentrează pentru a obține un ulei vâcos, din care după cromatografie pe gel de siliciu (eluant : cloroform - 90% / metanol - 10%) rezultă 9,3 g de cristale.

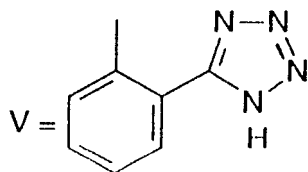
După o tratare suplimentară cu acetonitril rezultă 6,2 g de 2,4 - dioxo - 3 [(2' - (1 - H - tetrazol - 5 - il) - bifenil - 4 - il) - metil] pentan, analitic pur.

Formula brută:  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ .

Temperatura de topire: 166°C.

*Exemplul 17:* 2 - [(2' - (1 - H - tetrazol - 5 - il) - binfenil - 4 - il) - metil] - 3 oxo - etil - hexanoatul.

Formula (V):  $R_1' = n - \text{Propil}$ ,  $R_8 = \text{O} - \text{etil}$ ,



Un amestec din 69,9 g de 2 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3 - oxo - etil - hexanoat, preparat conform exemplului 5, 700 ml de toluenă anhidridă și 47,5 g de azotură de trimetil - etenă, preparată la interacțiunea azotului de sodiu și clorurii de trimetilenă, se conduce în reflux timp de 24 de ore. Se mai adaugă 47,5 g de azotură de trimetilenă suplimentar și se continue refluxul timp de 16 ore. Se concentrează până la 50%. Soluția portocalie obișnuită se purifică prin două cromatografii succesive (eluate: cloroformul - 90% / metanolul - 10%, apoi cloroformul - 95% / metanolul - 5%) și rezultă 58 g de ulei portocaliu, ce se cristalizează.

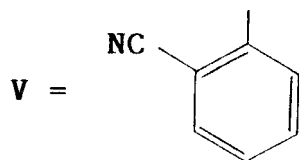
Temperatura de topire: 65°C.

*Exemplul 18:* (Procedeul A).

6[(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1,2,4 - triazolo - [1,5 - a] - piramidină.

Formula (VII a):  $R_1' = n - \text{Propil}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,



Se încălzesc în reflux timp de 6 ore, 1,7 g de 3 - amino - 1,2,4 - triazol, 7 g de b - ceto - ester, preparat în exemplul 5, și 30 ml acid acetic. Se evaporă acidul acetic. Uleiul obținut se purifică prin cromatografiere pe gel de siliciu (eluant:  $\text{CHCl}_3$  - 90% / MeOH - 10%) și rezultă 5,2 g de B - ceto ester la început și 1,2 g de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil 1,2,4 - triazolo - [1,5 - a] pirimidină.

Temperatura de topire: 200 - 205°C.

$^1\text{H RMN}$  (200 MNZ; DMSO -  $d_6$ ): 2,65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - propil); 8,2 (S, 1H,  $\text{H}_2$ )

UV(10mg / ml NaOH):  $\lambda_a = 209,1$  nM

$\lambda_b = 257,7$  nM

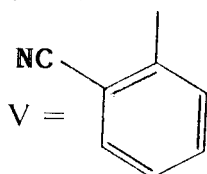
$\lambda_c = 286,8$  nM.

*Exemplul 19* : (Procedeu B)

6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazolo] - (1,5 - a) - pirimidină.

Formula (VII b):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = N; Y = CH;

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ ,



Se încălzesc în reflux timp de 7 ore, 7,1 g de b - ceto ester, preparat în exemplul 5, 1,7 g de 3 - amino - 1,2,4 - triazol și 70 ml de 1,2,4 - tricolor - benzen. Se concentrează sub vid. Uleiul dens obținut se cromatografiază pe gel de siliciu (eluant:  $\text{CHCl}_3$  - 95% / MePH - 5%) și rezultă 0,8 g de izomer obținut în exemplul 18 (temperatura de topire 200°C) și 2,2 g de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 212°C.

$^1\text{H RMN}$ (DMSO -  $d_6$ ): 2,98 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - propil); 8,1 (S, 1zH,  $\text{H}_2$ )

Uv (100 mg / ml MeOH):  $\lambda_a = 207,5$  nM

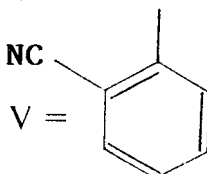
$\lambda_b = 258,2$  nM.

*Exemplul 20*: (Procedeu C)

6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - (4,4 - a) pirimidină.

Formula (VII a):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = CH, Y = N,

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ .



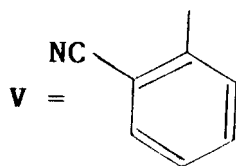
a) 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - hidroxi - 6 - propil - 2 - mercapto - pirimidină:

La o soluție de metanolat de sodiu, preparată la interacțiunea a 4,6 g de sodiu și 150 ml de metanol, se adaugă cu o spatulă 11 g de tiouree. Apoi se introduc, picătură cu picătură, 34,9 g de b - ceto - ester, preparat în exemplul 5, în soluție, în 50 ml de metanol. Se lasă pentru repaus timp de o noapte, apoi se încălzește în reflux timp de 7 ore. Se concentrează sub vid, se reia cu 500 ml de apă, apoi se acidulează cu HCl concentrat pentru a stabili pH până la 1. Precipitatul gumat se separă, se reia cu metanol pentru a obține 17,3 g de cristale albe de 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - hidroxi - 6 - propil - 2 - mercapto - pirimidină.

Temperatura de topire: 196°C.

b) 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - hidroxi - 2 - metil - mercapto - 6 - propil - pirimidină.

Formula (XI):  $\text{R}_1' = n$  - Propil,



$\text{R}_2 = \text{OH}$ .

17,3 g de compus, obținut anterior, se introduc în porții într-un amestec de 340 ml de metanol și 2,9 g KOH. După ce s-a obținut o soluție transparentă, se răcește, apoi se introduc, picătură cu picătură, 3,4 ml de  $\text{ICH}_3$ .

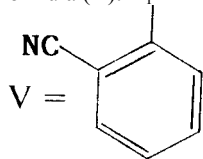
Se lasă să reacționeze timp de 2 ore la temperatura ambiantă.

Se filtrează precipitatul pentru a obține 17,2 g de 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - hidroxi - 2 - metil - mercapto - 6 - propil - pirimidină.

Temperatura de topire: 220°C.

c) 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - hidrazino - 4 - hidroxi - 6 propil - pirimidină.

Formula (X): R<sub>1</sub> = n - Propil,



R<sub>2</sub> = OH.

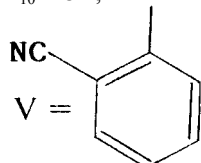
12,4g de 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 4 - hidroxi - 2 - metil - mercapto - 6 - propil - pirimidină, preparată anterior, se dizolvă în 370 ml de 2 - metoxi - etanol. Se introduc 33 ml de hidrat de hidrazină, apoi se conduce în reflux timp de 3 ore. Se concentrează sub vid. Se reia în acetonitril se triturează. Partea solidă se usucă, se spală cu eter și eter izopropilic și rezultă 9,9 g de 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - hidrazino - 4 - hidroxi - 6 - propil - pirimidină.

Temperatura de topire: 191°C.

d) 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - (4,3 - a) - pirimidină.

Formula (VIIa): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = CH, Y = N,

R<sub>10</sub> = OH,



10 g de 5 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - hidrazino - 4 - hidroxi - 6 - propil - pirimidina, preparată anterior, se plasează în 100 ml de acid formic. Se conduce amestecul în reflux timp de 4 ore. Se concentrează sub presiune redusă, se reia în apă uleiul dens obținut și se triturează până la cristalizare.

Compusul se purifică prin cromatografia pe gel de siliciu: eluant CHCl<sub>3</sub> - 95% / Metanol - 5%.

Astfel se obțin 8,3 g de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - (4,3 - a) - pirimidină.

Temperatura de topire: 217°C.

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>): 2,6 (t, 2H, CH<sub>2</sub> - propil); 9(S, 1H, H<sub>3</sub>)

UV (10 μg / ml MeOH): λ<sub>a</sub> = 210,2 nM

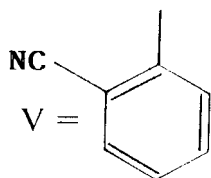
λ<sub>b</sub> = 257,5 nM

λ<sub>c</sub> = 303,4 nM.

*Exemplul 21:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1,2,4 - triazol - (4,3 - a) pirimidină

Formula (VII b): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = CH, Y = N,

R<sub>10</sub> = PH.



Conform procedului folosit în exemplul 20 d) vom obține același compus ca cel descris mai sus 1.1 g de 6-[(2'-cianobifenil-4-il)metil]-7-hidroxi-5-propil-1,2,4-triazolo[4,3-a] pirimidină.

Temperatura de topire 204-206°C.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 2,9(t,2H, CH<sub>2</sub>propil); 9 (s,1H,H<sub>3</sub>)

UV (10mg/ml,MeOH): λ<sub>a</sub> = 211.5 nM

λ<sub>b</sub> = 260 nM

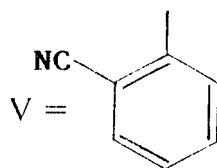
Compușii exemplelor 20 și 21, se obțin în egală măsură prin reacția de preparare a compusului 20 c cu trietil - orto - formiat în reflux timp de 5 ore. În acest caz, proporțiile în compusul 21 se află într-o ușoară ameliorare.

*Exemplul 22:* (Procedul D)

6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1,2,4 - triazolo (1,5 - a) - pirimidină

Formula (VII a): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = N, Y = CH,

R<sub>10</sub> = OH,



500 mg de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazolo - [4,3 - a] pirimidina, preparată în exemplul 20d, se încălzesc într-o baie nutalică până la 225°C timp de 2 ore 30 minute. Se lasă să se răcească. Se reia cu metanol, apoi cu acetat de izopropil pentru a obține 300 mg de cristale gălbui, identice cu compusul exemplului 18.

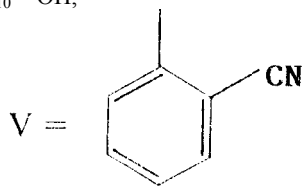
Temperatura de topire: 200°C.

*Exemplul 23:* (Procedeul E).

6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină

Formula (VII b): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = N, Y = CH,

R<sub>10</sub> = OH,



Un amestec din 24 g de 3 - amino - 1,2,4 - triazol și 200 g de 5 - etil - 2 - metil - piridină se menține la o temperatură de 175°C. Picătură cu picătură se introduc 100 g de b - cito - ester, preparat în exemplul 5, sub formă de soluție, în 100 ml de 5 - etil - 2 - metil - piridină. Amestecul de reacție se lasă timp de 6 ore la 175°C. Etil - metil - piridină se distilează sub vid, reziduul se reia cu un amestec de apă și cloroform. Se decantează, faza apoasă se extrage cu cloroform. Fazele organice se reunesc, se spală cu o soluție diluată de HCl, apoi cu apă. Se usucă, se concentrează pentru a obține un ulei, care se cristalizează atunci când se triturează în metanol. După recristalizare în n - butanol rezultă 35,2 g de cristale gălbui de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazolo - [1,5 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 210°C.

Purificarea apelor de reproducere prin cromatografia pe gel de siliciu formează un al doilea jet de 6,9 g de compus așteptat, precum și 13,9 g de derivat: 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină, care s-a obținut în exemplul 18.

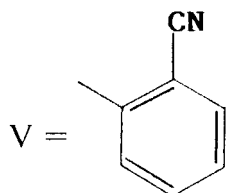
Temperatura de topire: 196°C.

Adăugarea a 10,5 g de 4 - dimetil - amino - piridină în amestecul inițial permite ameliorarea randamentului reacției cu circa 10%.

*Exemplul 24:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 2 - metil - 5 - propil - 1,2 - 4 - triazol [1,5 - a] pirimidină, clorhidratul, hemihidratul.

Formula (VII a): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = N, Y = C - CH<sub>3</sub>,

R<sub>10</sub> = OH,



10 g de compus, conform exemplului 20 c, pus în suspensie în 100 ml fenil - acetat se conduce în reflux timp de 4 ore. Se concentrează sub presiune redusă. Se reia cu apă, se extrage cu cloroform, se usucă, se evaporă și rezultă 9,8 g de cristale albe cu o temperatură de topire : 205 °C. Aceste cristale reluate cu 50 ml de acetonitril și 40 ml eter clorhidric de 10% conduc la formarea a 7,5 g de clorhidrat de 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 2 - metil - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol [1,5 - a] - pirimidină.

Formula brută: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O, HCl, 1/2 H<sub>2</sub>O

Temperatura de topire: 190°C.

<sup>1</sup>H RMN (DMSO - d<sub>6</sub>): 2,65 (t, 2H, CH<sub>2</sub> - propil)

UV (MeOH): λ<sub>a</sub> = 213,7 nM

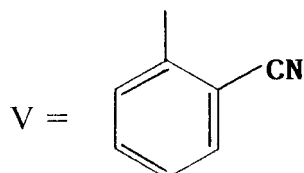
λ<sub>b</sub> = 257,7 nM

λ<sub>c</sub> = 285 nM

*Exemplul 25:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 3 - mercapto - 1, 2, 4 - triazolo [4,3 - a] - pirimidină.

Formula (VII a): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = C - CH, Y = N,

R<sub>10</sub> = OH



Într-o suspensie de 10 g de compus, preparat în exemplul 20 c, în 300 ml de butanol se adaugă 5,3 ml de disulfură de carbon. Se conduce în reflux timp de 2 ore. Se mai adaugă 5,3 ml CS<sub>2</sub> suplimentar, apoi se lasă în reflux timp de 5 ore. Se concentrează sub vid. Se reia cu apă și se extrage de trei ori cu cloroform. Se evaporă solventul pentru a obține 10,8 g de cristale amorfe, care se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : CHCl<sub>3</sub> - 90% / MeOH - 10%).

Primul compus în calitate de 1,9 g se separă și se identifică ca fiind 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 3 - mercapto - 1, 2, 4 - triazolo - [4,3 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 25 bis.

Temperatura de topire: 240°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO -  $d_6$ ): 3,5 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - propil).

Al doilea compus în cantitate de 1 g este produsul așteptat: 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 3 - mercapto - 1, 2, 4 - triazol - [4,3 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 180°C.

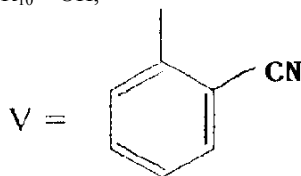
$^1\text{H}$  RMN (DMSO -  $d_6$ ): 2,5 (m,  $\text{CH}_2$  - propil + DMSO -  $d_6$ ).

Al treilea produs, în cantitate de 3,2 g, este hidrazina de debut a exemplului 20c.

*Exemplul 26:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3,5 - dihidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [4,3 - a] - pirimidină.

Formula (VIIa):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = C - OH, Y = N,

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ ,



Într-în amestec de 10 g de compus, preparat în exemplul 20c și 500 ml THF, încălzit până la 50°C, se adaugă 4,6 g de carbonil - diimidazol. Amestecul se conduce în reflux timp de 7 ore. Se concentrează sub vid. Se reia cu apă și se extrage de trei ori cu cloroform. După evaporarea solventului rezultă 12,4 g de cristale amorfe, care se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3$  - 95% / MeOH - 5%).

Primul compus în cantitate de 3,1 g, se separă și se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3,7 - dihidroxi - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [4,3 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 26 bis.

Temperatura de topire: 228°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO -  $d_6$ ): 3(t, 2H,  $\text{CH}_2$  - propil).

Al doilea compus, în cantitate de 3,8 g e produsul așteptat: 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 3,5 - dihidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [4,3 - a] - pirimidină.

Temperatura de fierbere: 210°C.

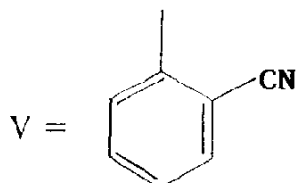
$^1\text{H}$  RMN (DMSO -  $d_6$ ): 2,4 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - propil).

Utilizând unul din procedeele descrise în exemplul 19 sau 23 (procedul B sau procedul E) se va efectua reacția dintre amino - triazolii potriviți cu  $\beta$  - ceto - esterii, preparați conform exemplelor 5 - 15, și vor rezultă compușii următori din exemplele 27 - 43.

*Exemplul 27:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 2 - metil - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = N, Y = C -  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ ,



Se cristalizează în metanol. Apele de reproducere se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3$  - 95% / MeOH - 5%).

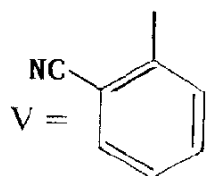
Temperatura de topire: 218 - 220°C

Al doilea compus se separă și se identifică ca fiind 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 2 - metil - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol [1,5 - a] - pirimidină.

El constituie produsul exemplului 27 bis.

Formula (VIIb):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = N, Y = C -  $\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ ,



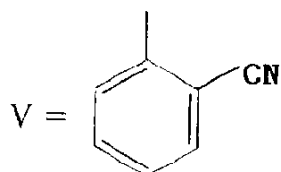
Temperatura de topire: 204 - 206°C.

*Exemplul 28:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - etil - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $\text{R}_1' = n$  - Propil, X = N,

Y = C -  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

$\text{R}_{10} = \text{OH}$ ,



Se cristalizează în metanol. Apele de reproducere se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3$  - 95% / MeOH - 5%).

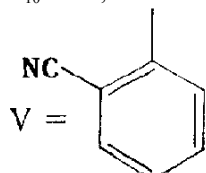
Temperatura de topire: 216°C.

Al doilea compus se separă și se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - etil - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 28 bis.

Formula (VIIa):  $R_1' = n$  - Propil,  $X = N$ ,

$Y = C - \text{CH}_2\text{CH}_3$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

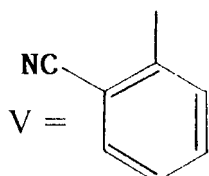


Temperatura de topire: 186°C.

*Exemplul 29:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - 7 - n - butil - 5 - hidroxi - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = n$  - Butil,  $X = N$ ;  $Y = \text{CH}$ ;

$R_{10} = \text{OH}$ ,



Se purifică prin recristalizare în n - butanol.

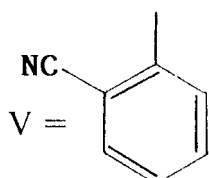
Temperatura de topire: 210°C.

*Exemplul 30:* 2 - amino - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VII):  $R_1' = n$  - Propil,  $X = N$ ,

$Y = C - \text{NH}_2$ ,

$R_{10} = \text{OR}$ ,



Se cristalizează într-un amestec: metanol - cloroform. Apele de reproducere se purifică prin cromatografia pe gel de siliciu (eluant:  $\text{CHCl}_3$  - 90% / MeOH - 10%).

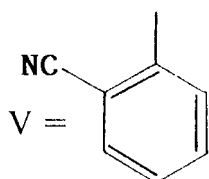
Temperatura de topire: 260°C.

Al doilea compus se separă și se identifică ca fiind: 2 - amino - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 30 bis.

Formula (VIIa):  $R_1' = n$  - Propil,  $X = N$ ,

$Y = C - \text{NH}_2$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,



Temperatura de topire: 325 - 330°C.

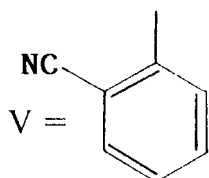
*Exemplul 31:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 2 - metil - tio - 7 - propil - 1,2 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = n$  - Propil,  $X = N$ ,

$Y = C - \text{SCH}_3$ ,



$R_{10} = OH$



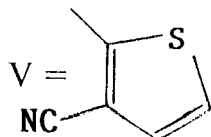
Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant:  $CHCl_3$  - 95% / MeOH - 5%).

Se cristalizează în acetat de izopropil.

Temperatura de topire: 182°C.

*Exemplul 32:* 6 - [4 - (3 - ciano - 2 - tienil) - benzil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = n$  - Propil, X = N, Y = CH,  $R_{10} = PH$ ,

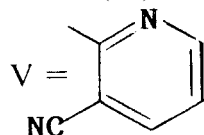


Se cristalizează în cloroform /apă. Se purifică prin recristalizare în metoxi - 2 - etanol.

Temperatura de topire: 246°C.

*Exemplul 33:* 6 - [4 - (3 - ciano - 2 - piridil) - benzil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VII):  $R_1' = n$  - Propil, X = N, Y = CH,  $R_{10} = OH$ ,



Se cristalizează în metanol. Apele de reproducere se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant:  $CH_2Cl_2$  - 97,5% / MeOH - 2,5%). Totalitatea se purifică prin recristalizare în metanol.

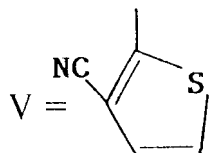
Temperatura de topire: 212°C.

*Exemplul 34:* 6 - [4 - (3 - ciano - 2 - tienil) - benzil] - 5 - hidroxi - 2 - metil - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = n$  - Propil, X = N,

Y = C -  $CH_3$ ,

$R_{10} = OH$ ,

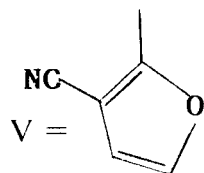


Se cristalizează într-un amestec apă/cloroform. Se purifică prin recristalizare în metoxi - 2 - etanol.

*Exemplul 35:* 6 - [4 - (3 - ciano - 2 - furil) - benzil] - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină

Formula (VII):  $R_1' = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_{10} = OH$ ,



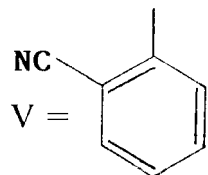
Temperatura de topire: 256°C.

*Exemplul 36:* 7 - bitil - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil 5 - hidroxi - 2 - metil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VII):  $R_1' = n$  - Butil, X = N,

Y = C -  $CH_3$ ,

$R_{10} = OH$ ,



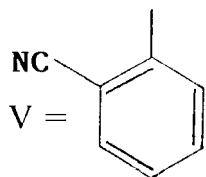
Se purifică prin recristalizare în n - butanol.  
Temperatura de topire: 230°C.

*Exemplul 37:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 2 - hidroximetil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = n - \text{Propil}$ ,  $X = N$ ,

$Y = C - \text{CH}_2\text{OH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

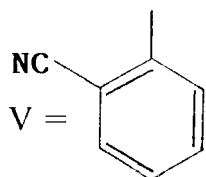


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3 - 95\% / \text{MeOH} - 5\%$ ).  
Temperatura de topire: 214°C.

*Exemplul 38:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - metoximetil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = -\text{CH}_2 - \text{OCH}_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

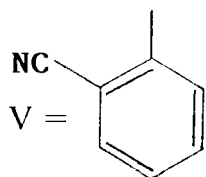


Se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : cloroformul - 95% / metanolul - 5%).  
Temperatura de topire: 188°C.

Al doilea compus se separă și se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - metoximetil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 38 bis.

Formula (VIIa):  $R_1' = -\text{CH}_2 - \text{OCH}_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

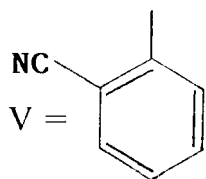


Temperatura de topire: 240°C.

*Exemplul 39:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 7 - metil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = \text{CH}_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

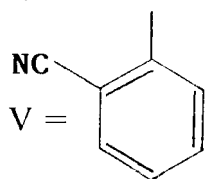


Produsul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3 - 95\% / \text{MeOH} - 5\%$ ) și se cristalizează în metanol.  
Temperatura de topire: 212°C.

Al doilea compus se separă și se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 5 - metil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 39 bis.

Formula (VIIa):  $R_1' = \text{CH}_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

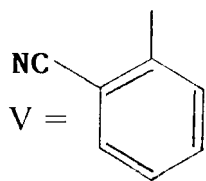


Temperatura de topire: 252°C.

*Exemplul 40:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - etil - 5 - hidroxi - 1, 2, 4 - triazolo - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = \text{Etil}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,



Se separă prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant  $\text{CHCl}_3$  - 95% /  $\text{MeOH}$  - 5%), se purifică prin recristalizare în n - butanol.

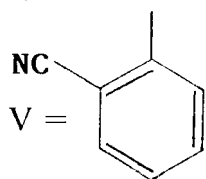
Temperatura de topire: 224°C.

Al doilea compus se separă și se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - etil - 7 - hidroxi - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie produsul exemplului 40 bis.

Formula (VIIa):  $R_1' = -\text{CH}_2 - \text{CH}_3$ ,  $X = \text{N}$ ,

$Y = \text{CH}$ ,

$R_{10} = \text{OH}$ ,

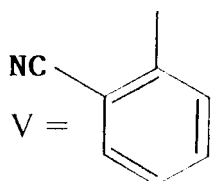
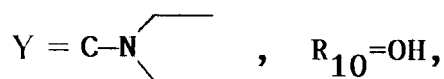


Temperatura de topire: 234°C.

*Exemplul 41:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 2 - N, N - dietil - amino - 5 - hidroxi - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIb):  $R_1' = \text{n - Propil}$ ,

$X = \text{N}$ ,

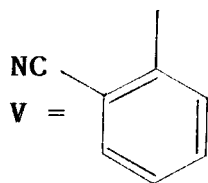
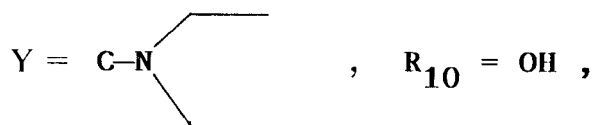


Produsul se cristalizează în metanol.

Temperatura de topire: 220°C.

Dupa cromatografia apelor de reproducere pe gel de siliciu (eluant :  $\text{CHCl}_3$  - 80% / izopropilamină - 20%), se separă al doilea compus sub formă de cristale amorse. El se identifică ca 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - N, N - dietil - amino - 7 - hidroxi - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină. El constituie compusul exemplului 41 bis.

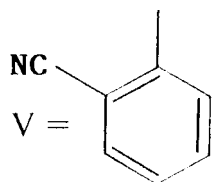
Formula (VIIa):  $R_1' = \text{n - Propil}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $R_{10} = \text{OH}$ ,



*Exemplul 42:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5,7 - dipropil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIa):  $R_1' = \text{n - Propil}$ ,  $X = \text{N}$ ,  $Y = \text{CH}$ ,

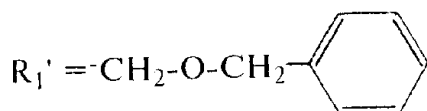
$R_{10} = \text{n - Propil}$ ,



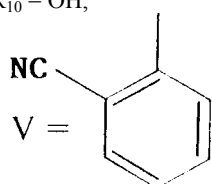
Produsul se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%).  
Temperatura de topire: 160°C.

*Exemplul 43:* 7 - benzil - oxi - metil - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - hidroxi - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VII):



X = N, Y = CH,  
R<sub>10</sub> = OH,

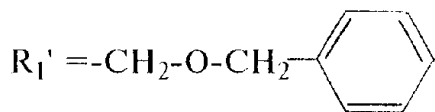


Se purifică prin cristalizare în butanol, urmată de o cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95% /metanolul - 5%).  
Temperatura de topire: 218°C.

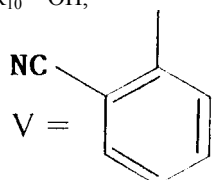
Al doilea compus se separă și se identifică ca fiind: 5 - benzil - oximetil - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 7 - hidroxi - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 a] - pirimidină.

El constituie produsul exemplului 43 bis.

Formula (VIIa):



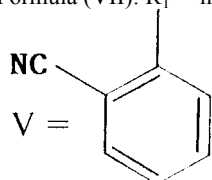
X = N, Y = CH,  
R<sub>10</sub> = OH,



Temperatura de topire: 260°C.

*Exemplul 44:* 5 - clor - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VII): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = N, Y = CH,



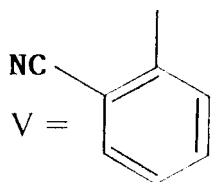
Se adaugă, în porții, 25,9 g de compus, preparat în exemplul 19 sau 23, în 260 ml de POCl<sub>3</sub>. Amestecul se conduce în reflux timp de 4 ore. Se concentrează sub vid și se reia cu 200 ml de cloroform stabilizat cu amilenă, apoi se adaugă o soluție de apă și gheață. Se decantează, se extrage cu cloroform, se reunesc fazele organice. După spălatură cu apă, se usucă, se concentrează sub vid și rezultă un ulei dens. Produsul se cristalizează în acetat de izopropil pentru a obține 21 g de 5 - clor - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 138°C.

Conform procedurii exemplului 44, însă utilizând derivatul preparat în exemplul 18, se obține derivatul exemplului 45.

*Exemplul 45:* 7 - clor - 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4 - il) - metil] - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (VIIIa): R<sub>1</sub>' = n - Propil, X = N, Y = CH,

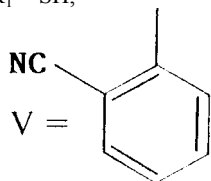


Temperatura de topire: 132°C.

*Exemplul 46:* 6 - [(2' - ciano - bifnil - 4 - il - metil] - 7 - mercapto - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_2 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_1 = SH$ ,



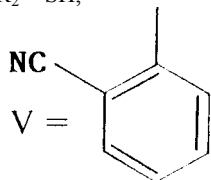
Un amestec din 5 g de compus clorat, obținut în exemplul 45, 2 g de tiouree și 150 ml de etanol se conduce în reflux timp de 7 ore. Se concentrează sub vid. Substanța solidă galbenă se reia cu 60 ml de o soluție 0,5 N de NaOH. Se filtrează partea puțin insolubilă. Se acidulează filtratul cu acidul acetic. Precipitatul galben se filtrează, se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 90% / metanolul - 10%) și rezultă 3,4 g de 6 - [(2' - ciano - bifnil - 4 - il) - metil] - 7 - mercapto - 5 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 200 - 205°C.

*Exemplul 47:* 6 - [(2' ciano - bifnil - 4 - il) - metil] - 5 - mercapto - 7 - propil - 1, 2, 4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_1 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_2 = SH$ ,



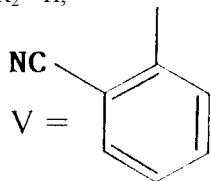
Se conduce în reflux, timp de 2 h, un amestec din 11,1 g de derivat, preparat în exemplul 19 sau în exemplul 23, 350 ml de toluenă și 13,4 g de reactiv Lawesson. Se filtrează substanța solidă obișnuită. La purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant :  $CH_2Cl_2$  - 90%/acetona - 10%) rezultă 10 g de 6 - [(2' - ciano - bifnil - 4 - il) - metil] - 5 - mercapto - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] pirimidină.

Temperatura de topire : 226°C.

*Exemplul 48:* 6 - [(2' - ciano - bifnil-4-il) -7- propil- 1,2,4-triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (IX) :  $R_1 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_2 = H$ ,



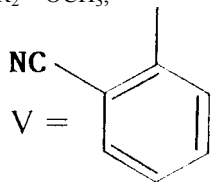
Se hidrogenează, la presiunea și temperatura ambiantă, în prezența 1,4 g de Pd pe carbon de 5%, 5,4 g de compus, preparat în exemplul 44, în soluție, în 110 ml de metoxi -2- etanol, care conține 1,2 g de acetat de sodiu anhidru. Se purifică cu azot. Se usucă sub celite 545. Se spală cu metoxi -2- etanol cald. Filtratul se concentrează, cristalele obținute se reiau cu eter pentru a obține 3,7 g de produs brut. La purificarea prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : diclormetanul - 90% /acetona - 10%) rezultă 2,5 g de cristale albe de 6 - [(2' - ciano - bifnil - 4 - il) - metil] - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Temperatura de topire : 180°C.

*Exemplul 49:* 6 - [(2' - ciano - bifnil - 4 - il) metil] - 5 - metoxi - 7 - propil - 1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (IX) :  $R_1 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_2 = OCH_3$ ,



O soluție de metilat de sodiu, preparată la interacțiunea a 0,8 g de sodiu și 25 ml de metanol, se adăunează la 11,6 g de compus din exemplul 44, în soluție, în 120 ml de dimetoxi -1,2- etan. Amestecul se agită la temperatura ambiantă timp de 3 h. Se usucă

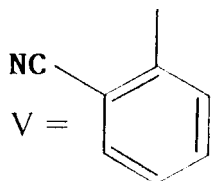
partea insolubilă, filtratul se concentrează. Cristalele obținute se reiau în apă, se filtrează și se spală de la început cu apă apoi cu alcool izopropilic și eter și rezultă 9,5 g de 6 - [(2' - ciano-bifenil -4-il)- metil] -5- metoxi -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a]- pirimidină.

Temperatura de topire: 166°C.

*Exemplul 50:* Etil -[6-[(2' - ciano- bifenil -4-il) - metil] -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a]- pirimidină -5-il]- mercapto- acetatul.

Formula (IX) :  $R_1 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,

$R_2 = -S-CH_2-COOCH_2-CH_3$



Se adaugă, în porții, 0,6 g de NaH de 60% la 1,8 g de mercapto - acetat de etil, în soluție, în 50 ml de toluenă. Se menține la temperatura de 40°C timp de 1/2 h, apoi se readuce la temperatura ambiantă. Se introduc atunci 5 g de compus, preparat în exemplul 44, în soluție, în 50 ml de toluenă anhidră. Se lasă să reacționeze la temperatura ambiantă timp de 3 h, apoi - 4 h la temperatura de 50°C. Se mai adaugă un al doilea echivalent de sare de sodiu de mercaptoacetat de etil, preparat așa ca mai sus, pentru a completa reacția. După hidroliză, se decantează, se spală faza organică cu apă, apoi cu o soluție de acid acetic diluat, se usucă și se concentrează. Uleiul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : diclorometanul - 90%/acetona - 10%) și rezultă 5,4 g de etil -[6-[(2' - ciano-bifenil -4-il)- metil] -7- propil- 1,2,4- triazol -[1,5-a]- pirimidină -5-il]- mercapto- acetat.

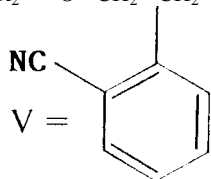
Temperatura de topire : 76°C.

Conform procedurii exemplului 50, însă utilizând metoxi -2- etanolul în locul mercapto - acetatului de etil, se obține compusul exemplului 51.

*Exemplul 51:* [6 - [(2' - ciano- bifenil - 4-il - metil -7- propil -1,2,4 - triazol - [1,5-a] - pirimidină - 5-il] -2- metoxi - etil - eterul.

Formula (IX):  $R_1 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,

$R_2 = -O-CH_2-CH_2-OCH_3$ ,



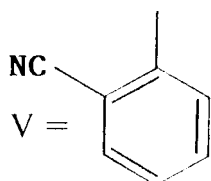
Produsul se cristalizează în eter izopropilic

Temperatura de topire: 102°C.

*Exemplul 52:* 5 - amino - 6 - [(2' - ciano - bifenil -4-il) - metil] -7- propil - 1,2,4,- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_1 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,

$R_2 = NH_2$

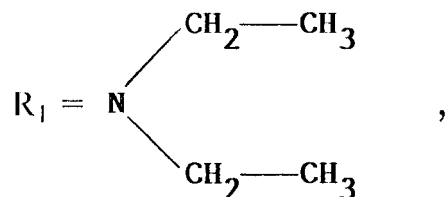


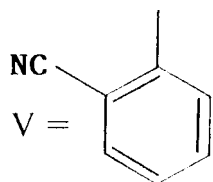
Într-o autoclavă, se introduce, un amestec din 10 g de derivat, preparat în exemplul 44, și 200 ml de soluție de dimetoxi -1,2 - etan, saturată cu amoniac. Se încălzește până la 125 °C timp de 2h. Se reia cu un amestec de cloroform - apa. Se decantează, se extrage faza apoasă. Fazele organice se reunesc, se usucă și se concentrează, rezultă 8,1 g de 5 - amino - 6 - [(2' - ciano -bifenil -4-il) - metil] -7- propil -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Temperatura de topire : 206°C.

*Exemplul 53 :* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4-il) - metil -7- N,N - dietil - amino -5- propil -1,2,4 - triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_2 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,

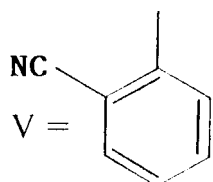
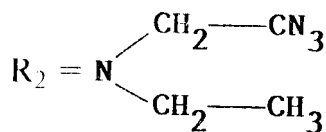




Se conduce în reflux timp de 4 h un amestec din 5 g derivat clorat din exemplul 45, 100 ml de etanol, 16 ml de dietilamină și 1,5 g de carbonat de sodiu. Se concentrează sub vid și se reia uleiul dens cu apă. Se extrage de trei ori cu diclormetan, se usucă, se concentrează. Compusul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant : cloroformul - 95%/metanolul - 5%) și rezultă 5 g de 6 - [(2' - ciano - ifenil -4-il) - metil] -7- N,N - dietil- amino - 5 - propil -1,2,4 - triazol -[1,5-a] - pirimidină sub forma de ulei portocaliu.

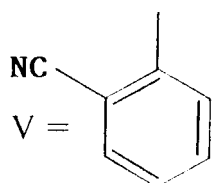
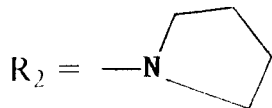
Conducând reacția aminelor potrivite și conform unui din cele două procedee, descrise în exemplele 52 și 53, cu unul din derivații descriși în exemplele 44 și 45, se obțin următorii compuși ai exemplelor 54-58.

*Exemplul 54:* 6 - [(2' - ciano - bifenil 4-il) - metil] -5- N,N - dietil - amino -7- propil -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.  
Formula (IX): R<sub>1</sub> = n - Propil, X = N, Y = CH,



Produsul se cristalizează în eter izopropilic la cald.  
Temperatura de topire: 133°C.

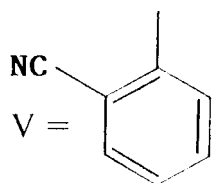
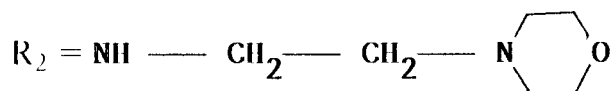
*Exemplul 55:* 6 - [(2' - ciano - bifenil -4-il) - metil] -7- propil -5- (pirolidin -1-il) -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.  
Formula (IX): R<sub>1</sub> = n - Propil, X = N, Y = CH,



Produsul se cristalizează în eter izopropilic la cald.  
Temperatura de topire: 166°C.

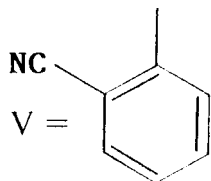
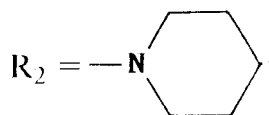
*Exemplul 56 :* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4-il) - metil] -7- propil -5- (morfolin -4-il -etil - amino) -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (IX): R<sub>1</sub> = n - Propil, X = N, Y = CH,



Produsul uleios, se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu ( eluant : cloroformul - 95%/ metanolul - 5%).

*Exemplul 57:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4-il) - metil] -5- (piperidin -1-il) -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.  
Formula (IX): R<sub>1</sub> = n - Propil, X = N, Y = CH,

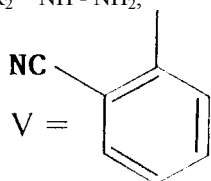


Compusul se purifică prin recristalizare în metoxi -2- etanol.  
Temperatura de topire: 266°C.

*Exemplul 58:* 6 - [(2' - ciano - bifenil - 4-il) - metil] -5- hidrazino -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_1 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_2 = \text{NH} - \text{NH}_2$ ,

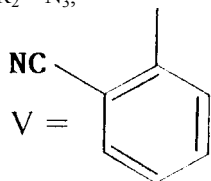


Produsul se cristalizează în eter.  
Temperatura de topire: 161°C.

*Exemplul 59:* 5 - azido - 6 - ă(2' - ciano - bifenil -4-il) - metilî -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula (IX):  $R_1 = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_2 = \text{N}_3$ ,



Se amestecă 10,3 g de compus, preparat în exemplul 58, 2,3 ml de HCl concentrat și 300 ml de acid acetic. Se adaugă o soluție din 1,9 g de Na NO<sub>2</sub> în 200 ml de apă. Se lasă pe o noapte la temperatura ambiantă. Se mai adaugă apă, se decantează și se extrage cu acetat de etil. Fazele organice se reunesc, se spală cu apă, se usucă și se evaporă. După o purificare prin doua cromatografii succesive ( eluant: diclormetanul - 95%/ metanolul - 10%) rezultă 4,3 g de 5 - azido - 6 - [(2 - ciano - bifenil -4-il) - metil] -7- propil -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Temperatura de topire: 134°C.

Acest compus poate fi considerat ca derivat triciclic conform echilibrului cunoscut a azidelor în poziția 2 a ciclurilor azotate.

*Exemplul 60:* 3 - amino -5- hidroxi - metil -1,2,4- triazolul.

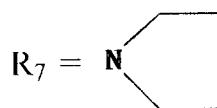
Formula (II):  $R_7 = \text{-CH}_2\text{OH}$ .

Un amestec din 136 g de bicarbonat de aminoguanidină și 80 g de acid glicolic se conduce, încălzindu-l progresiv până la 120°C. Reacția se menține timp de 5 h la această temperatura. Se reia cu 100 ml de etanol, partea solidă se filtrează și rezultă 45,7 g, de 3 - amino -5- hidroxi - metil - 1,2,4- triazol.

Temperatura de topire: 192-194°C.

*Exemplul 61:* 3 - amino -5- N,N - dietilamino -1,2,4- triazolul.

Formula (II):



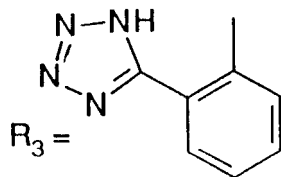
10,3 ml de dietilamină se aditionează la 16,1 g de dimetil -N-ciano - ditioimino - carbonat, în soluție, în 160 ml de acetonitril. Se agită timp de o oră la temperatura ambiantă apoi se conduce în reflux până când nu se va mai degaja metilmercaptanul. Se răcește soluția într-o baie de gheață și se introduc 5 ml de hidrat de hidrazină. Amestecul se conduce în reflux timp de 4 h. După distilarea solventului, produsul se reia cu acetonitril pentru a obține 8,9 g de cristale albe de 3 - amino -5- NN - dietilamino -1,2,4- triazol.

Temperatura de topire: 134°C.

*Exemplul 62:* 7- hidroxi -5- propil - 6 - [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil - 4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.



Formula (I):  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Un amestec din 7,8 g de b - ceto - ester, 1,2,4 - triazol și 70 ml de 1,2,4 - triclör - benzen se încălzește până la 120°C timp de 7 h. Precipitatul obținut se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu ( eluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - 80%/ Metanolul - 20%). Compusul obținut se dizolvă într-o soluție 1N de NaOH, partea insolubilă se filtrează și soluția transparentă se acidulează prin barbotaj cu SO<sub>2</sub> și rezultă 2,4 g de un precipitat alb de 7- hidroxi -5- propil - 6 - [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil - 4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula brută: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O, 0,5H<sub>2</sub>O

Temperatura de topire: 260 - 265°C cu descompunere.

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>): 2,6(t, 2H, CH<sub>2</sub> - Propil); 8,2 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

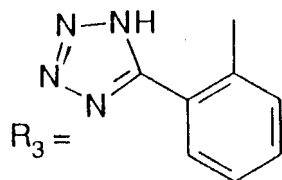
UV(MeOH): λ<sub>a</sub> = 210 nM

λ<sub>b</sub> = 250 nM.

*Exemplul 63:* 5- hidroxi -7- propil -6-[(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,

$R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Se conduce în reflux timp de 50 h, un amestec din 25 g de compus obținut conform exemplului 19 sau 23,750 ml de xilenă și 34,5 g de azotură de trimetil - trează. Precipitatul alb obținut se filtrează. Temperatura de topire : 290°C cu descompunere. Acest compus se pune în soluție în 500 ml THF. Se barbotează cu gaz clorhidric timp de 30 de min pentru a obține o dizolvare completă. Se concentrează apoi sub vid. Se reia cu apă, se triturează. Guma obținută se cristalizează în acetonitril. După o recristalizare în izopropanol se formează 15,2 g de derivat așteptat.

Temperatura de topire: 242°C.

Apele de reproducere se concentrează. Se bazează cu o soluție 1N de KOH, se extrage cu cloroform, apoi se neutralizează cu acid acetic. Precipitatul obținut se recristalizează de două ori în izopropanol și rezultă 4,5 g într-un al doilea jet, de compus 5- hidroxi - 7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil - 4-il) - metil] -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula bruta: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>O.

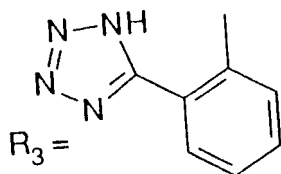
Temperatura de topire: 242-244°C.

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>) : 2,91 (t, 2H, CH<sub>2</sub> - Propil); 8,11 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

Conform unui sau altui procedeu descris în exemplele 62 și 63, se prepară compușii următori ai exemplilor de la 64 până la 95.

*Exemplul 64:* 7- hidroxi -2- metil -5- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- misulfatul.

Formula (I):  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = n$  - propil,  $X = N$ ,  $Y = C - CH_3$ ,



Formula brută: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O, 0,5H<sub>2</sub>O.

Temperatura de topire: 236 - 238°C.

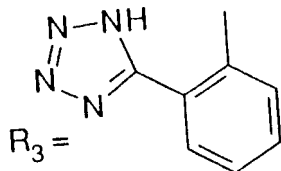
<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>) : 2,6 (t, 2H, CH<sub>2</sub> - propil).

UV(MeOH): λ<sub>a</sub> = 212,1 nM

λ<sub>b</sub> = 250 nM.

*Exemplul 65:* 5- hidroxi -7- propil -6- [(2' - [1 - H tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [4,3-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = n$  - propil,  $X = CH$ ,  $Y = N$ ,



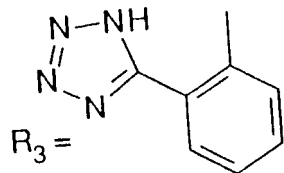
Formula brută:  $C_{22}H_{20}N_8O$ .

Temperatura de topire: 251°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,55 (t, 2H,  $CH_2$  - propil); 9 (s, 1H,  $H_3$ ).

*Exemplul 66:* 5- propil -7- mercapto -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = SH$ ,  $R_2 = n$  - propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



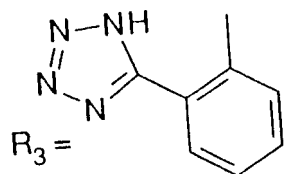
Formula brută:  $C_{22}H_{20}N_8S$ .

Temperatura de topire : 288°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,59 (t, 2H,  $CH_2$  - n - propil); 8,6 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 67:* 5,7 - dimetil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = CH_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Acest compus se obține conform procedurii exemplului 62, însă se utilizează 2-4- dioxo -3- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] - pentanul, preparat în exemplul 16.

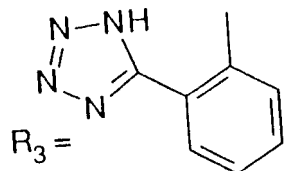
Formula brută:  $C_{21}H_{18}N_8$ .

Temperatura de topire: 264°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,48 (s, 3H,  $CH_3$ ); 2,81 (s, 3H,  $CH_3$ ); 8,56 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 68:* 2- etil -7- hidroxi -5- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = OH$ ,  $R_2 = n$  - Propil,  $X = N$ ,  $Y = C-CH_2-CH_3$ ,



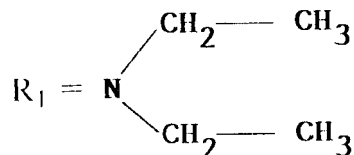
Formula brută:  $C_{24}H_{24}N_8O$ .

Temperatura de topire: 246°C.

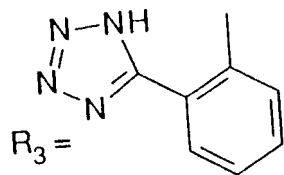
$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,57 (m, 2H,  $CH_2$  - propil + DMSO -  $d_6$ )

*Exemplul 69:* 7 - N,N - dietilamino -5- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4 - triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):



$R_2 = n$  - propil,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,

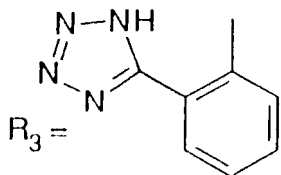


Formula brută:  $C_{25}H_{29}N_5$ .

Temperatura de topire: 192°C.

$^1\text{H}$  RMN (DMSO -  $d_6$ ) : 2,65 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - n - propil); 8,5 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

*Exemplul 70:* 5- azido -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.  
Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{N}_3$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$ .

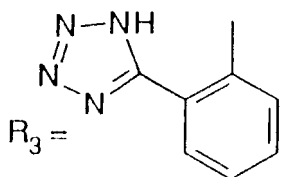


Formula brută:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_{11}$ .

Temperatura de topire: 212 - 213°C.

$^1\text{H}$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 3,17 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - n propil); 4,06 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil echilibru azido - tetrazol ~ 10%); 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil); 8,56 (s, 1H,  $\text{H}_2$  echilibru azido - tetrazol ~ 10%); 8,7 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

*Exemplul 71:* 3,5 - dihidroxi -5- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [4,3 -a] - pirimidină.  
Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{COH}$ ,  $\text{Y} = \text{N}$ ,



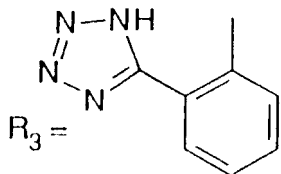
Formula brută:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_2$ .

Temperatura de topire: 252°C.

$^1\text{H}$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,93 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  n - propil); 3,7 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil).

*Exemplul 72:* 5- hidroxi -2- metil -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4 - triazol - [4,3-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{C-CH}_3$ ,



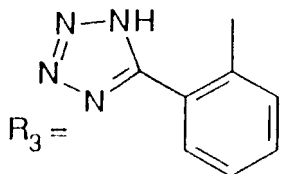
Formula brută:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}$ .

Temperatura de topire: 286°C.

$^1\text{H}$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,85 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - n - propil); 3,84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil).

*Exemplul 73:* 2 - etil -5- hidroxi -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4 - triazol - [4,3-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{C-CH}_2\text{CH}_3$ .



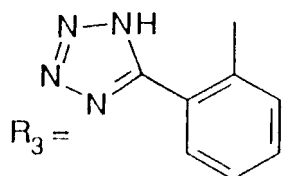
Formula brută:  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}$ .

Temperatura de topire: 260°C.

$^1\text{H}$  RMN( DMSO -  $d_6$ ) : 2,86 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  n - propil); 3,85 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil).

*Exemplul 74:* 7- butil -5- hidroxi -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Butil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$



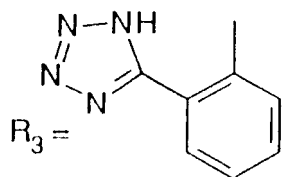
Formula brută :  $C_{23}H_{22}N_8O$ .

Temperatura de topire: 255°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,92 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,86 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,11 (s, 1H,  $H_2$ );

*Exemplul 75:* 2 - amino -5- hidroxi -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5- il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = C-NH_2$ ,



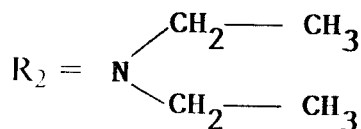
Formula brută:  $C_{22}H_{21}N_8O$ .

Temperatura de topire: 282°C.

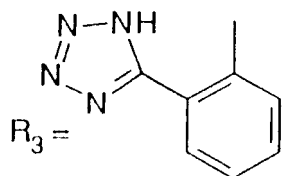
$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,76 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,8 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil).

*Exemplul 76:* 5 - N,N - dietilamino -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4 - triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,



$X = N$ ,  $Y = CH$ ,



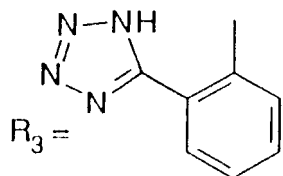
Formula brută:  $C_{26}H_{29}N_9$ .

Temperatura de topire: 140°C apoi 205°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,91 (t, 2H,  $CH_2$  - propil); 4,07 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,32 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 77:* 5 - amino -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4 - triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = -NH_2$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



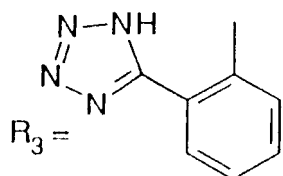
Formula bruta:  $C_{22}H_{21}N_9$ .

Temperatura de topire : 276°C.

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,98 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 4,03 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,1 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 78:* 5 - hidroxi -2- mercapto - metil -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = C-SCH_3$ .



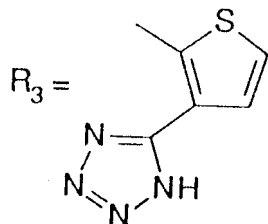
Formula brută:  $C_{23}H_{22}N_8OS$ .

Temperatura de topire:  $260^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,85 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,84 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil).

*Exemplul 79:* 5 - hidroxi -7- propil -6- [4 -[3 -(1 - H - tetrazol -5-il) -2- tienil] - benzil] -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH_3$ ,



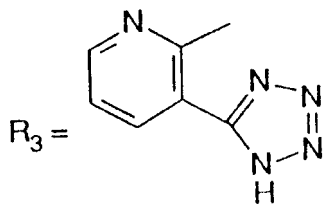
Formula brută:  $C_{20}H_{18}N_8OS$ .

Temperatura de topire:  $275^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,95 (t, 2H,  $CH_2$  - n - propil); 3,91 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,12 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 80:* 5 - hidroxi -7- propil -6- [4 -[3 -(1 - H - tetrazol -5-il) -2- piridil] - benzil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH_3$ ,



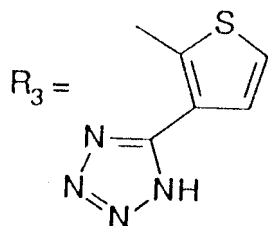
Formula brută:  $C_{21}H_{19}N_9O$ .

Temperatura de topire:  $244^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,92 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,89 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,11 (s, 1H,  $H_2$  cu  $H_4$  - piridinic).

*Exemplul 81:* 5 - hidroxi -2- metil -7- propil -6- [4 -[3 -(1 - H - tetrazol -5- il) -2- tienil] - benzil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = C-CH_3$ ,



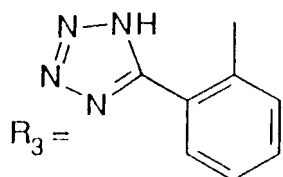
Formula brută:  $C_{21}H_{20}N_8OS$ .

Temperatura de topire:  $287^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,9 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,89 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil).

*Exemplul 82:* 7 - butil -5- hidroxi -2- metil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - butil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = C-CH_3$



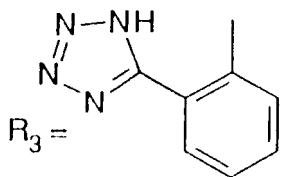
Formula brută:  $C_{24}H_{24}N_8O$ .

Temperatura de topire:  $275^{\circ}C$ .

$^1\text{H RMN(DMSO - d}_6\text{)}$  : 2,87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  n - butil); 3,84 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil);

*Exemplul 83:* 5 - hidroxi -2- hidroxi - metil -7- propil -6- [(2' - (1 - h - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{C-CH}_2\text{OH}$ ,



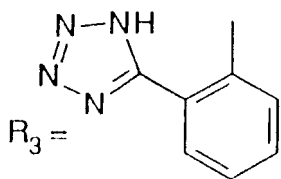
Formula brută:  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$ .

Temperatura de topire:  $274^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H RMN(DMSO - d}_6\text{)}$  : 2,88 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  n - propil); 3,86 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil).

*Exemplul 84:* 5 - mercapto -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,  $\text{R}_2 = \text{SH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$ ,



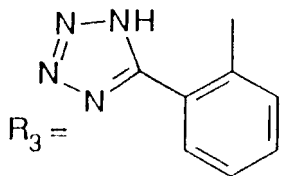
Formula brută:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{S}$ .

Temperatura de topire:  $278^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H RMN(DMSO - d}_6\text{)}$  : 2,87 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  n - propil); 3,37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil); 8,29 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

*Exemplul 85:* 5 - hidroxi -7- metoxi - metil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = -\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$ ,



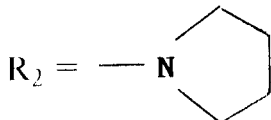
Formula brută:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ .

Temperatura de topire:  $264^\circ\text{C}$ .

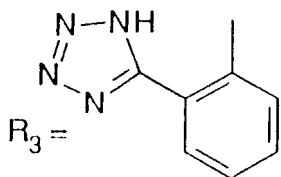
$^1\text{H RMN(DMSO - d}_6\text{)}$  : 3,91 (t, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil); 4,79 (s, 2H,  $\text{O-CH}_2$ ); 8,12 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

*Exemplul 86:* 7 - propil - 5(pirolidin -1-il) -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = \text{n - Propil}$ ,



$\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$ ,



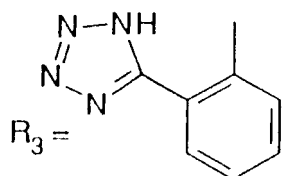
Formula bruta:  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_9$ .

Temperatura de topire:  $280^\circ\text{C}$ .

$^1\text{H RMN(DMSO - d}_6\text{)}$  : 2,94 (t,  $\text{CH}_2$  - propil); 4,22 (s, 2H,  $\text{CH}_2$  - benzil); 8,18 (s, 1H,  $\text{H}_2$ ).

*Exemplul 87:* 5 - hidroxi -7- metil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $\text{R}_1 = -\text{CH}_3$ ,  $\text{R}_2 = \text{OH}$ ,  $\text{X} = \text{N}$ ,  $\text{Y} = \text{CH}$ ,



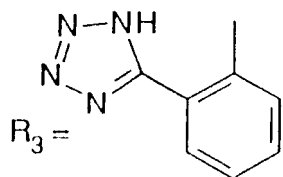
Formula brută:  $C_{20}H_{16}N_8O$ .

Temperatura de topire:  $248^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,56 (s, 3H,  $CH_3$ ); 3,86 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,11 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 88:* 7 - etil -5- hidroxi -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = -CH_2 - CH_3$ ,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



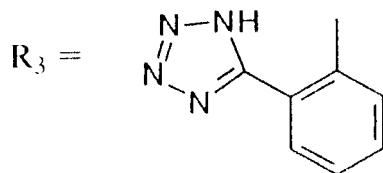
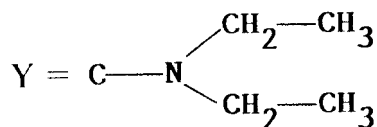
Formula brută:  $C_{21}H_{18}N_8O$ .

Temperatura de topire:  $245^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,94 (q, 2H,  $CH_2$  - etil); 3,87 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,12 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 89:* 2 -N,N - dietil - amino - 5 - hidroxi -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a]-pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,



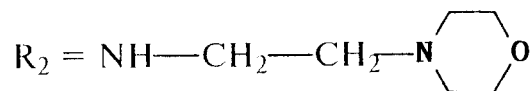
Formula brută:  $C_{26}H_{29}N_9O$ .

Temperatura de topire:  $207^{\circ}C$ .

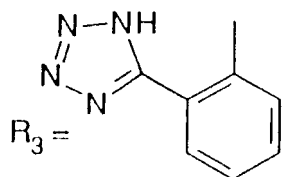
$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,79 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,80 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil).

*Exemplul 90:* 5 -(morfolin -4-il - etil -amino) -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

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



$X = N$ ,  $Y = CH$ ,



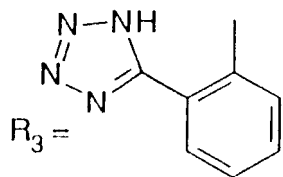
Formula brută:  $C_{28}H_{32}N_{10}O$ .

Temperatura de topire: 236°C.

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>): 2,99 (t, 2H, CH<sub>2</sub> - n - propil); 4,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - benzil); 8,13 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

*Exemplul 91:* 5,7 - dipropil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il)- bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] -pirimidină.

Formula (I): R<sub>1</sub> = n - Propil, R<sub>2</sub> = n - propil, X = N, Y = CH,



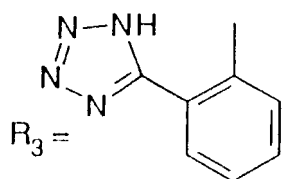
Formula brută: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>.

Temperatura de topire: 226°C.

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>): 2,66 (t, 2H, CH<sub>2</sub> n - propil); 3,15 (t, 2H, CH<sub>2</sub> n - propil); 4,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - benzil); 8,26 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

*Exemplul 92:* 7 - propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) -bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] -pirimidină.

Formula (I): R<sub>1</sub> = n - Propil, R<sub>2</sub> = H, X = N, Y = CH,



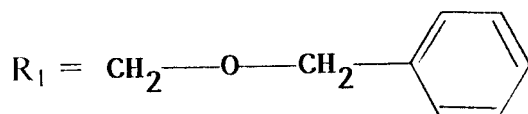
Formula brută: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>8</sub>.

Temperatura de topire: 238°C.

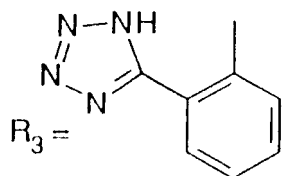
<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>) : 3,16 (t, 2H, CH<sub>2</sub> n - propil); 4,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - benzil); 8,65 (s, 1H); 8,82 (s, 1H).

*Exemplul 93:* 7 - benzil - oximetil - 5 - hidroxi -6- [(2' - (1 -H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (I):



R<sub>2</sub> = OH, X = N, Y = CH,



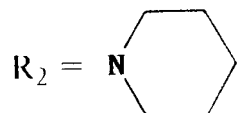
Formula brută: C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>.

Temperatura de topire: 270<sup>0</sup> - 5°C (descompunere).

<sup>1</sup>H RMN(DMSO - d<sub>6</sub>) : 3,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub> - benzil); 4,62 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 4,88 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>); 8,11 (s, 1H, H<sub>2</sub>).

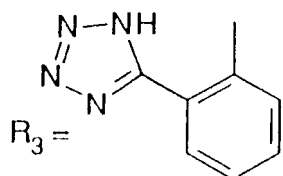
*Exemplul 94:* 5(piperidin -1-il) -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (I): R<sub>1</sub> = n - propil,



X = N, Y = CH,





Formula brută:  $C_{27}H_{29}N_9$ .

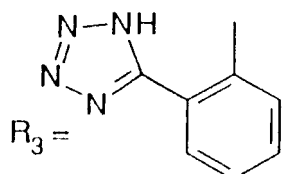
Temperatura de topire:  $266^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,88 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 4,09 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,35 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 95:* [7 - propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină- 5-il] -2- metoxi - etil - eter.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,

$R_2 = O-CH_2-CH_2-O-CH_3$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Formula brută:  $C_{25}H_{26}N_8O_2$ .

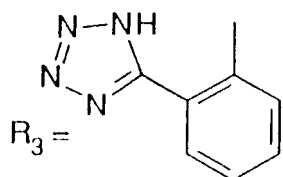
Temperatura de topire:  $224^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 3,14 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 4,04 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,41 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplu 96:* 5 - clor -7- propil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,

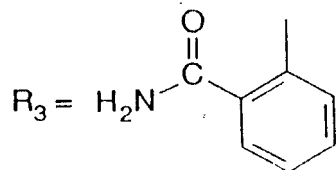
$R_2 = Cl$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Se obține prin diazotarea derivatului exemplului 78 și tratarea sării de diazoniu cu clorura de cupru, conform reacției clasice Sandmeyer.

*Exemplul 97:* 6 - [(2' - amino - carbonil - bifenil -4-il) - metil] -5- hidroxi -7- propil -1,2,4- triazol - [4,3-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = CH$ ,  $Y = N$ ,



Se conduce în reflux timp de 4 h, 2 g de compus conform exemplului 20 d) în 200 ml de NaOH1N. Se concentrează sub vid, se acidulează cu 200 ml de HCl1H. Cristalele obținute se purifică prin recristalizare în metoxi -2- etanol și rezultă 1,6 g de 6-[(2' - amino - carbonil - bifenil -4-il) - metil] -5- hidroxi -7- propil -1,2,4- triazol - [4,3 - a] - pirimidină.

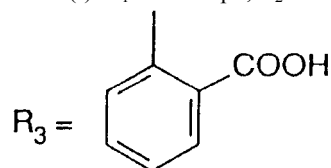
Formula bruta:  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ .

Temperatura de topire:  $258^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,61 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,9 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 9 (s, 1H,  $H_3$ ).

*Exemplul 98:* 6[(2' - carboxi - bifenil -4-il) - metil] -5- hidroxi -7- propil -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ ,  $X = N$ ,  $Y = CH$ ,



Se conduce în reflux timp de 10 h un amestec din 9,4 g de produs obținut în exemplul 98, 200 ml etilenglicol și 20 ml NaOH concentrat. Se distilează etilenglicolul, se adaugă 200 ml de apă și se acidulează cu o soluție de HCl. Cristalele obținute se purifică

prin recristalizare în metoxi -2- etanol și rezultă 5,8 g de 6 -[(2' - carboxi - bifenil -4-il) - metil] -5- hidroxi -7- propil -1,2,4- triazol - [1,5 - a] - pirimidină.

Formula brută:  $C_{22}H_{20}N_4O_3$ .

Temperatura de topire: 265°C.

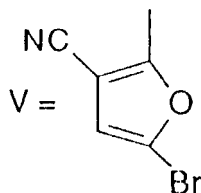
$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ): 2,96 (t, 2H,  $CH_2$  - n - propil); 3,92 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 8,12(s, 1H,  $H_2$ ).

Conform procedeeului exemplului 23, se obține compusul exemplului 100.

*Exemplul 99:* 6-[4-(5-brom-3-ciano-2-furil)-benzil]-5-hidroxi -7-propil -1,2,4-triazol-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (VII):  $R_1' = n$  - Propil, X = N, Y = CH,

$R_{10} = OH$

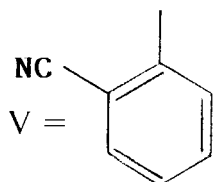


Temperatura de topire: 262°C.

*Exemplul 100:* 6-[(2' -ciano-bifenil-4-il)-metil]-5-hidroxi]-7-hidroxi-metil-1,2,4-triazol-[1,5-a]-pirimidină.

Formula (VII):  $R_1' = CH_2OH$  X = N, Y = CH,

$R_{10} = OH$



Se reduce prin hidrogenare catalitică în prezența a 1,8 g de paladiu pe carbon câte 5%, 9 g de compus, preparat în exemplul 43, în soluție, în 360 ml de acid acetic. Reacția se efectuează la presiunea atmosferică și la o temperatură de 50°C. Se filtrează sub celite 545. Se spală cu acid acetic, se concentrează, apoi se purifică prin cromatografie pe gel de siliciu (eluant: cloroformul - 95%/metanolul - 5%) și rezultă 4,5 g de produs inițial și 2,2 g de 6 -[(2' - ciano - bifenil -4-il) - metil] -5- hidroxi -7- hidroxi - metil - 1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

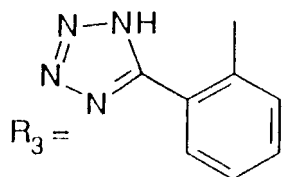
Temperatura de topire : 262°C.

Acest compus identic, în egală măsură, se poate obține prin reacția cu  $BBr_3$  în cloroform.

Conform procedeeului exemplului 63, se pot prepara derivații următori ai exemplelor 102 și 103.

*Exemplul 101:* 5 - hidroxi -7- hidroxi - metil -6- [(2' - (1 - H - tetrazol -5-il) - bifenil -4-il) - metil] -1,2,4- triazol - [1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R_1 = CH_2OH$ ,  $R_2 = OH$ , X = N, Y = CH,



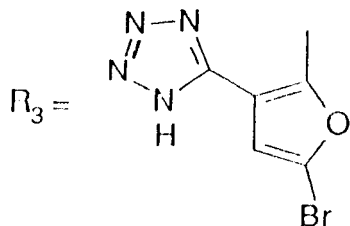
Formula brută:  $C_{20}H_{15}N_5O_2$ .

Temperatura de topire: >360°C (descompunere).

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 3,93 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 4,82 (s, 2H,  $CH_2$  - O); 8,06 (s, 1H,  $H_2$ ).

*Exemplul 102:* 6 - [4 -[5 -bromo -3-(1 - H - tetrazol -5-il) -2- furil] - benzil] -5- hidroxi -7- propil -1,2,4- triazol -[1,5-a] - pirimidină.

Formula (I):  $R^1 = n$  - Propil,  $R_2 = OH$ , X = N, Y = CH,



Formula brută:  $C_{20}H_{17}BrN_8O_2$ .

Temperatura de topire:  $>360^{\circ}C$ .

$^1H$  RMN(DMSO -  $d_6$ ) : 2,93 (t, 2H,  $CH_2$  n - propil); 3,92 (s, 2H,  $CH_2$  - benzil); 6,9 (s, 1H, protonul furanic); 8,03 (s, 1H,  $H_2$ ).

## F A R M A C O L O G I A

### A. Studiul receptorilor suprarenali ai angiotensinei II.

#### I. Principiul.

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

#### II. Modul de realizare.

O cantitate exactă de omogenat din suprarenalele șobolanului se incubează în prezența unei concentrații unice de [125] - SIAII (Sar 1, Tur 4, II e 8 - angiotensina II) antagonist al receptorilor angiotensinei II, și a două concentrații de agenți competitori (10 - 5M, 10 - 7M) timp de 60 de min la temperatura de  $25^{\circ}C$ .

Reacția se oprește cu ajutorul unui tampon, apoi se filtrează repede printr-un filtru de glaspapir. Legătura 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:

#### Tabela

| Produsul exemplului | % deplasării ligandei marcate |       |
|---------------------|-------------------------------|-------|
|                     | 1E-5M                         | 1E-7M |
| exemplul 62         | 65                            | 52    |
| exemplul 63         | 61                            | 52    |
| exemplul 65         | 63                            | 47    |
| exemplul 68         | 69                            | 59    |
| exemplul 69         | 69                            | 19    |
| exemplul 75         | 61                            | 60    |
| exemplul 76         | 63                            | 28    |
| exemplul 77         | 63                            | 31    |
| exemplul 79         | 58                            | 26    |
| exemplul 82         | 58                            | 11    |

B. Masurarea inhibării proliferării celulare induse de un factor de creștere (de exemplu: Platelet-Derived Growth Factor sau PDGF) în celule musculare netede ale aortei șobolanului.

#### I. Principiul.

Inhibarea proliferării celulare, induse de un factor de creștere (de exemplu: PDGF) se evaluează prin măsurarea încorporării 3H - timidinei în celule musculare netede ale aortei șobolanului (CMLV).

#### II. Modul de realizare.

CMLV se cultivă la o temperatură de  $37^{\circ}C$  în 5% de  $CO_2$ , pentru a intraconfluența, apoi se plasează timp de 24 h în repaus într-un mediu sărac în ser. În continuare ele se retratează timp de o oră cu moleculele testate (10 - 4M), apoi stimulate timp de 22 h cu un factor de creștere (de exemplu: PDGF). Încorporarea 3H - timidinei se efectuează timp de ultimile 4 h. Toate etapele se efectuează la temperatura de  $37^{\circ}C$ , în 5% de  $CO_2$ .

Reacția se termină prin aspirația mediului reacționat, separarea celulelor, apoi filtrarea celulelor lizate printr-un filtru din fibre de sticlă.

#### III. Exprimarea rezultatelor.

Rezultatele se exprimă în procentul inhibării stimulării încorporării a 3H - timidinei sub acțiunea factorului de creștere.

#### IV. Rezultatele.

#### Tabela

| produsul exemplului | % de inhibiție a 3H-timidina indusă de PDGF 1 E-4M |
|---------------------|--|
| exemplul 69         | 100  |

## T O X I C O L O G I A

Produsele exemplului descrise prezintă la administrare pe cale orală o excelentă toleranță.

Doza lor letală la 50 de șobolani se evaluează mai mare de 300 mg/kg.

## C O N C L U Z I A.

Produsele exemplului descrise prezintă o bună afinitate pentru receptorii angiotensinei II. În acest context, ele se pot utiliza eficient în diverse patologii, în care este implicată angiotenzina II., în special, în tratarea hipertensiunii arteriale, insuficienței cardiace, 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. Mai mult ca atât, este cert că compușii prezintă, în egală măsură, o activitate antiproliferativă, și în acest context, sunt potențial interesanți în tratamentul afecțiunilor proliferative, așa ca ateroscleroza.