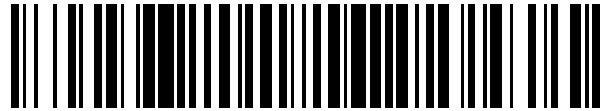


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 145**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.05.2011 E 11724855 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2576558**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas**

30 Prioridad:

25.05.2010 US 347968 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

04.02.2015

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, IN 46268, US**

72 Inventor/es:

**BOTT, CRAIG;
HAMILTON, CHRISTOPHER y
ROTH, GARY**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 528 145 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

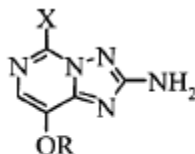
Procedimiento para la preparación de 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas.

5 La patente de los Estados Unidos 6.005.108 describe ciertos compuestos de [1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina 5,8-disustituida sustituidos y su uso como intermediarios para la preparación de herbicidas de sulfonamida. La 5,8-dimetoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina es un intermediario útil para la preparación de penoxsulam. *Monatsh. Chem.* 1983, 114, 789 describe la preparación de ciertos (amino)carbonotioilcarbamatos seguida por su reacción con hidroxilamina y posterior ciclización a [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-aminas. El documento WO
10 2009/047514 A1 describe la preparación de ciertos (amino)carbonotioilcarbamatos seguida por su reacción con hidroxilamina y posterior ciclización a los compuestos [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina y [1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidina. El documento US 6.559.101 B2 describe la preparación de ciertos (amino)carbonotioilcarbamatos seguida por su reacción con hidroxilamina y posterior ciclización para dar [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-aminas sustituidas con pirimidina.

15 La 5,8-dimetoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina se produce a partir de 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina en un procedimiento de múltiples pasos que implica tanto hidrazina como un haluro de cianógeno. La hidrazina representa un grave peligro de explosión y es tóxica por ingestión, inhalación y adsorción de la piel. Se clasifica como un carcinógeno y tiene un TLV de 0,1 ppm en el aire. Los haluros de cianógeno son altamente irritantes y muy venenosos. Sería ventajoso producir 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas de manera eficiente y en alto rendimiento mediante un procedimiento de fabricación que evita la hidrazina y haluro de cianógeno.

20 La presente invención se refiere a la preparación de 8-alcoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas a partir de 4-amino-5-metoxi-pirimidinas 2-sustituidas. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas de la fórmula (I).



(I)

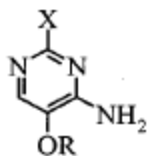
25 en la cual

X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄;

que comprende:

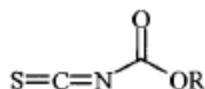
i) poner en contacto una 2-sustituida-4-amino-5-alcoxipirimidina de la fórmula



30

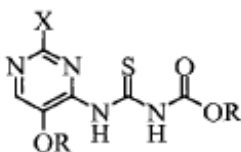
en la cual X y R son como se definió previamente

con un isotiocianatidocarbonato de la fórmula



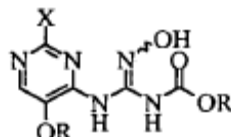
en la cual R es como se definió previamente,

35 en un disolvente aprótico polar para proporcionar un (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato de la fórmula



en la cual X y R son como se definió previamente; y

ii) poner en contacto el (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato con hidroxilamina en presencia de una base para proporcionar un (pirimidinilamino)hidroxi-imino)metilcarbamato de la fórmula



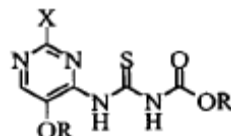
5

en la cual X y R son como se definió previamente; y

iii) someter a ciclación el (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato mediante calentamiento en un disolvente inerte para proporcionar la 8-alcoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-2-amina 5-sustituida.

10 Las 5-halo-8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-2-aminas pueden convertirse en las 5,8-dialcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas correspondientes mediante el desplazamiento del halógeno por un alcóxido de metal alcalino en un disolvente alcohólico.

Otra realización de la invención comprende un (pirimidinilamino)carbono-tioilcarbamato de la fórmula

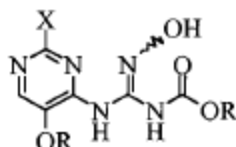


en la cual

15 X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄.

Una realización adicional de la invención comprende un (pirimidinilamino)-hidroxiimino-metilcarbamato de la fórmula



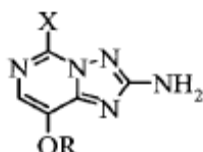
en la cual

20 X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄.

El material puede existir como un par de isómeros geométricos (E y Z), así como en varias formas tautoméricas.

Una realización adicional de la invención comprende 5-halo-8-alcoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas de la fórmula



25

en la cual

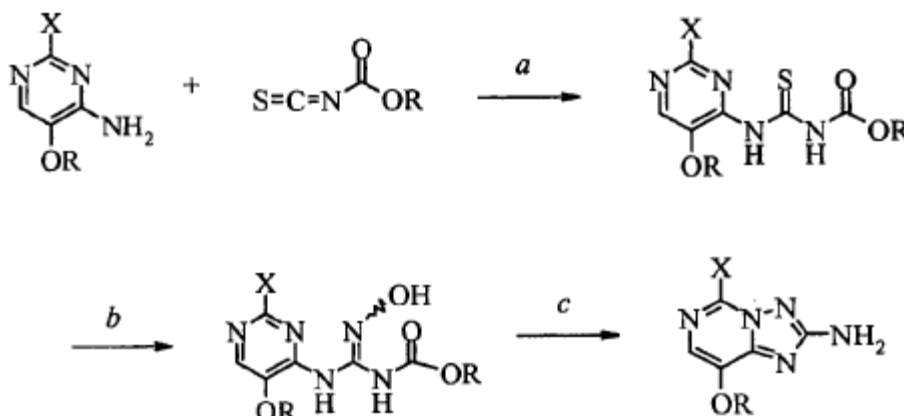
X representa halógeno; y

R representa alquilo C₁-C₄.

5 El término alquilo y términos derivados tales como alcoxi, tal como se utilizan en la presente, se refieren a grupos de cadena recta o cadena ramificada. Grupos alquilo típicos son metilo, etilo, propilo, 1- metiletilo, butilo, 1,1-dimeteilo y 1-metilpropilo. Son a menudo preferidos el metilo y etilo. El término halógeno, tal como se utiliza en la presente, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo. Un grupo cloro es a menudo preferido.

La 2-sustituida-4-amino-5-alcoxipirimidina y los materiales de partida de isotio-cianatidocarbonato de alquilo son compuestos conocidos o pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica.

10 La presente invención se refiere a la preparación de 8-alcoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas a partir de 4-amino-5-metoxi-pirimidinas 2-sustituidas.



El primer paso de la presente invención (a) se refiere a la conversión de una 4-aminopirimidina en la cual

X representa halógeno u OR y

15 R representa alquilo C₁-C₄

para dar un (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato. Esto se logra utilizando al menos un equivalente y preferiblemente un exceso de isotiocianatidocarbonato en un disolvente aprótico polar, preferiblemente acetonitrilo o acetato de etilo. También es posible realizar la reacción en presencia de diluyentes adicionales, siempre que dichos diluyentes no interfieran con la reacción deseada y sean químicamente inertes a los reactivos. El isotiocianatidocarbonato se agrega a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente; la mezcla se calienta generalmente hasta alguna temperatura entre la temperatura ambiente y el reflujo del diluyente agregado, preferiblemente hasta reflujo. El producto se aísla mediante técnicas convencionales, tales como mediante filtración de un material precipitado o cristalizado.

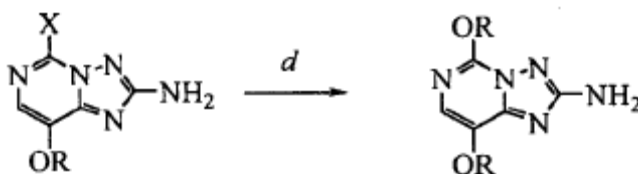
25 En una reacción típica, la aminopirimidina se disuelve o suspende en acetato de etilo y luego se trata con la cantidad apropiada del isotiocianatidocarbonato. Después de calentar hasta reflujo, la mezcla de reacción se enfría a una temperatura a la cual el compuesto deseado se precipita y se recoge mediante filtración y se seca. Opcionalmente, un poco o la mayoría del disolvente puede retirarse mediante destilación antes de la filtración para mejorar la filtración del cristal o reducir la solubilidad del producto en el disolvente y mejorar así la recuperación.

30 El segundo paso de la presente invención (b) se refiere a la conversión del (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato a su equivalente (pirimidinilamino)hidroxilamino)-metilcarbamato. Esto se logra utilizando al menos un equivalente de hidroxilamina, preferiblemente como una sal, y una base, tal como carbonato de sodio o potasio, hidróxido de sodio o potasio o una trialkilamina. El carbonato de sodio o hidróxido de sodio son las bases auxiliares preferidas. No es poco común utilizar hasta 4 equivalentes de hidroxilamina y base en esta reacción. La mezcla de reacción se diluye con agua y disolvente polar, preferiblemente acetato de etilo o acetonitrilo, y se agita a una temperatura entre 0°C y 35°C, preferiblemente a temperatura ambiente. También es posible realizar la reacción en presencia de diluyentes adicionales, siempre que estos diluyentes no interfieran con la reacción deseada y sean químicamente inertes a los reactivos. El producto se enfría opcionalmente y se aísla mediante técnicas convencionales, tales como recolección mediante filtración y secado o cromatografía instantánea. El material puede existir como una mezcla isomérica E/Z y/o en varias formas tautoméricas. Opcionalmente, más que aislar el (pirimidinilamino)hidroxilamino)metilcarbamato, la reacción puede retenerse como la mezcla de reacción y calentarse para efectuar la ciclización a las 8-alcoxi[1,2,4]- triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas y aislarse de acuerdo con los detalles a continuación.

En una reacción típica, el (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato, la hidroxilamina y la base se disuelven en agua y acetonitrilo o acetato de etilo. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y luego se calienta para convertirse en la 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina 5-sustituida o se filtra y recristaliza a partir de acetonitrilo para aislar el (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato. Opcionalmente, un poco o la mayoría del disolvente puede retirarse mediante destilación antes de la filtración para mejorar la filtración del cristal o reducir la solubilidad del producto en el disolvente y mejorar así la recuperación.

El tercer paso de esta invención (c) se refiere a la conversión del (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato opcionalmente aislado en la 8-alcoxi[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina 5-sustituida utilizando calor y un disolvente inerte. A menudo se prefiere convertir el (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato en la 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina 5-sustituida sin asilamiento. Esta conversión se logra mediante calentamiento de la mezcla de reacción. El producto se enfría opcionalmente y se aísla mediante técnicas convencionales, tales como recolección mediante filtración y secado.

La 5-halo-8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina



15 en la cual

X representa halógeno; y

R representa alquilo C₁-C₄

puede convertirse en su análogo de alcoxi, 5,8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina utilizando al menos un equivalente y preferiblemente un exceso de metóxido de sodio o potasio en un disolvente alcohólico. También es posible realizar la reacción en presencia de diluyentes adicionales, siempre que dichos diluyentes no interfieran con la reacción deseada y sean químicamente inertes a los reactivos. La mezcla se agita a una temperatura entre 0°C y 50°C, prefiriéndose la temperatura ambiente. El producto se enfría opcionalmente y se aísla mediante técnicas convencionales, tales como recolección mediante filtración y secado.

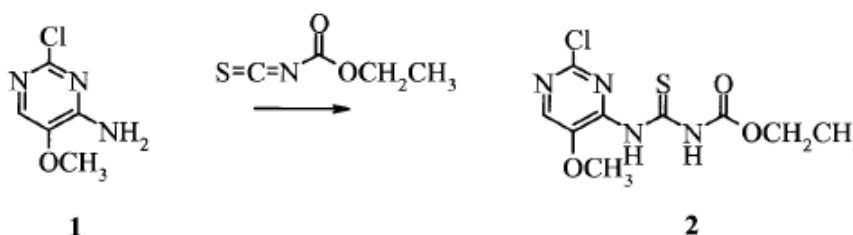
En una reacción típica, la 5-cloro-8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina se recoge en acetonitrilo a temperatura ambiente y se trata con 25% de metóxido de sodio en metanol. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante varias horas y luego se filtra y seca para proporcionar 5-metoxi-8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina. Opcionalmente, un poco o la mayoría del disolvente puede retirarse mediante destilación antes de la filtración para mejorar la filtración del cristal o reducir la solubilidad del producto en el disolvente y mejorar así la recuperación.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la invención.

Ejemplos

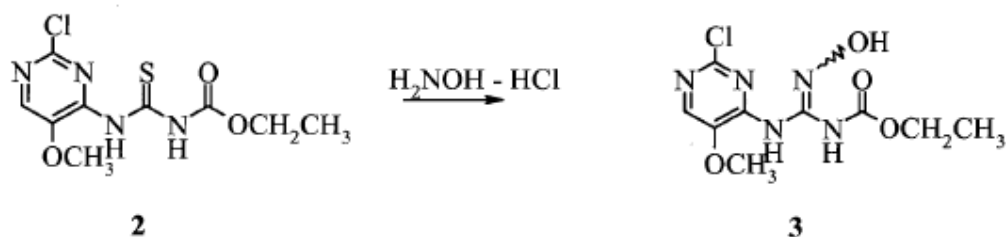
Todos los reactivos descritos se obtuvieron comercialmente y se utilizaron sin purificación adicional. Los análisis de HPLC se realizaron con un instrumento Perkin Elmer Series 200 con un detector ultravioleta de arreglo de diodos. Se utilizó una columna Zorbax RX-C8, empleando varias relaciones de acetonitrilo-agua modificadas con ácido fosfórico al 0,1% como eluyente a una tasa de flujo de 1 mL/min y detección ultravioleta a 220 nm. Los espectros de resonancia magnética nuclear se obtuvieron con un espectrómetro de NMR Bruker AC 300 (300 MHz). Los datos de espectros de masa se obtuvieron utilizando cromatografía líquida de electropulverización de masas exactas - espectrometría de masas (ESI/LC/MS) en el modo de ión positivo (PI) y cromatografía líquida de electropulverización de masas exactas - espectrometría de masas - espectrometría de masas (ESI/LC/MS/MS).

Ejemplo 1. Preparación de [(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino]-carbonotioilcarbamato de etilo (2).



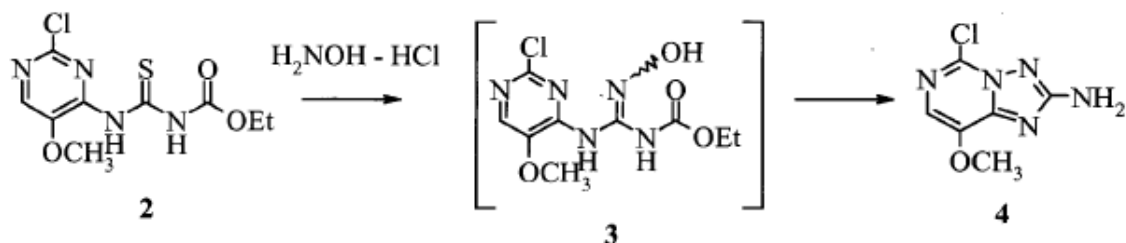
Se suspendió 2-cloro-5-metoxipirimidin-4-amina (1) (6,4 g, 0,040 mol) en acetato de etilo (100 mL) y se calentó casi hasta reflujo. Se agregó isotiocianatidocarbonato de etilo (8,9 g, 1,7 eq) todo de una vez y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 10 horas. La suspensión resultante se enfrió hasta 15°C y el producto sólido se aisló mediante filtración y la torta se lavó con acetato de etilo nuevo para proporcionar el compuesto del título en varias cosechas como un sólido (7,8 g, 67%); pf 182°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 11,97 (s, 1H), 11,72 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 4,22 (q, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,17 (t, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ 177,82, 153,58, 150,00, 149,01, 144,26, 142,63, 62,76, 57,56, 14,44; Espec. de masas (masa precisa): Calculado para C₉H₁₁ClN₄O₃S: 290,024039; encontrado 290,0241.

Ejemplo 2. Preparación de (Z y E)-[(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)- amino](hidroxiimino)metilcarbamato de etilo (3).



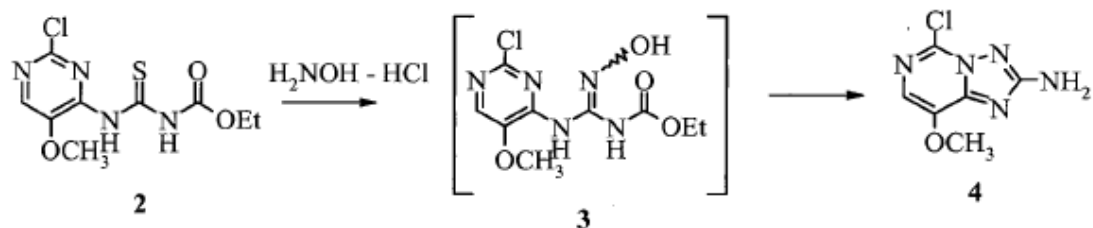
Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (280 mg, 4 eq) y bicarbonato de sodio (335 mg, 4 eq) y disolvieron en agua (6 mL) a temperatura ambiente. A esto se agregó una suspensión de [(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino]carbonotioilcarbamato de etilo (2; 290 mg, 1,0 mmol) en acetonitrilo (15 mL). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los sólidos se recogieron entonces mediante filtración. La recristalización del acetonitrilo proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo claro (170 mg, 59 %): pf 183-184°C (dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) (mezcla de isómeros) δ 10,77 (s, 0,6H), 10,5 (s, 0,4H), 9,48 (s, 0,6H), 9,34 (s, 0,4H), 9,09 (s, 0,4H), 8,40 (s, 0,6H), 8,11(s, 0,6H), 8,11 (s, 0,6H), 7,95 (s, 0,4H) 4,19-3,89 (m, 5H), 1,17-1,09 (m, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆): δ: 154,4, 154,0, 149,9, 140,2, 140,0, 139,1, 138,6, 138,0, 61,2, 60,9, 57,3, 56,5, 14,8, 14,5; Espec. de masas (masa precisa): Calculado para C₉H₁₂ClN₅O₄ 289,05778; encontrado, 289,0577.

Ejemplo 3. Preparación de 5-cloro-8-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (4) sin aislamiento de (3)



Se combinaron [(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)amino]carbonotioilcarbamato de etilo (2) (290 mg, 1,0 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (143 mg, 2 eq) y bicarbonato de sodio (170 mg, 2 eq). Se agregaron agua (5 mL) y acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se trató con 20 gotas de solución de carbonato de sodio acuosa saturada. La solución resultante se purgó con nitrógeno y se enfrió, produciendo el producto como un precipitado arenoso, que se recogió mediante filtración (en dos cultivos), se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título como un sólido (139 mg, 68%); pf 251°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,73 (s, 1H), 3,98 (s 3H); 6,63 (s, 2H); ¹³CNMR (DMSO-*d*₆): 166,30, 148,14, 128,91, 124,67, 57,51; Espec. de masas (masa precisa): Calculado para C₆H₆ClN₅O 199,026087; encontrado, 199,0256.

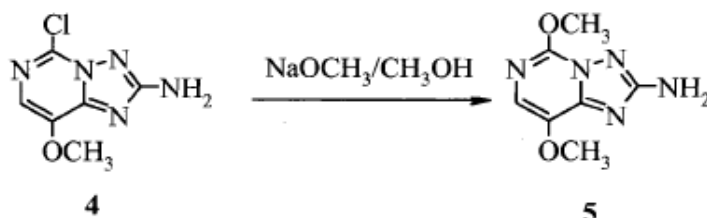
Ejemplo 4. Preparación de 5-cloro-8-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (4) sin aislamiento de (3)



Se combinaron clorhidrato de hidroxilamina (280 mg, 4 eq) y bicarbonato de sodio (210 mg, 2,5 eq) en agua (5 mL) y agitaron durante 5 minutos. Se agregó [(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)amino]carbonotioilcarbamato de etilo (2) (290 mg, 1,0 mmol) suspendido en *t*-butanol (15 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y luego se trató con 10 gotas de solución de carbonato de sodio acuosa saturada. La

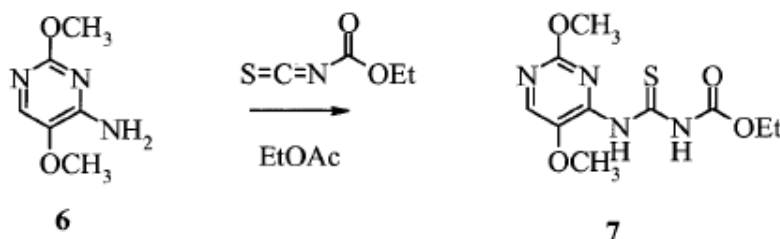
suspensión de reacción se filtró entonces y los sólidos del producto se lavaron con agua y se secaron para obtener el compuesto del título como un sólido blancuzco (330 mg, 83%) que era idéntico en retención de HPLC a la 5-cloro-8-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**4**) previamente descrita.

Ejemplo 5. Preparación de 5,8-dimetoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**5**)



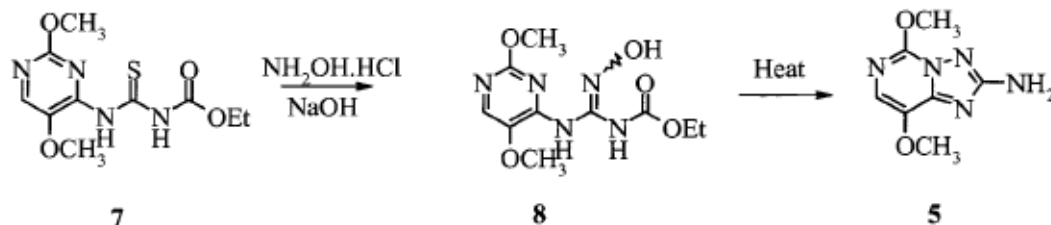
Se suspendió 5-cloro-8-metoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**4**; 100 mg, 0,50 mmol) en acetonitrilo (5 mL) a temperatura ambiente y se trató con 25% de metóxido de sodio en metanol (200 mg, 2 eq). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título como un sólido color tiza (87 mg, 88%) que era idéntico en retención de HPLC a la 5,8-dimetoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**5**) auténtica: pf 185-186°C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,48 (s, 1H), 6,38 (br s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,88 (s, 3H); EIMS *m/z* 195.

Ejemplo 6. Preparación de [(2,5-dimetoxipirimidin-4-il)amino]carbono-tioilcarbamato de etilo



Se disolvió 2,5-dimetoxipirimidin-4-amina (**6**) (3 g, 0,0193 moles) en 18 g de acetato de etilo. Se agregó isotiocianatidocarbonato de etilo (2,77g, 0,0208 moles) en una porción. La solución se calentó hasta 78°C y se mantuvo a esa temperatura durante 11 h. Se agregaron 1,4 g de isotiocianatidocarbonato de etilo adicionales y la mezcla se calentó durante 2,5 h. La mezcla se dejó enfriar hasta 22°C y se filtró. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se secó hasta un peso constante en una campana de extracción para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (4,81g, 89%): ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 177,5, 158,4, 153,3, 149,5, 142,3, 139,5, 62,6, 57,6, 55,2, 14,4; HRMS (ESI), calculado para C₁₀H₁₄N₄O₄S, 286,0736; encontrado, 286,0727.

Ejemplo 7. Adición de hidroxilamina para producir **8** y ciclización para formar 5,8-dimetoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**5**)



Se dispersó [(2,5-dimetoxipirimidin-4-il)amino]carbonotioilcarbamato de etilo (**7**; 4,30 g, 0,0154 moles) en 24 g de acetato de etilo. Se agregaron luego clorhidrato de hidroxilamina (1,28 g, 0,0193 moles), agua (3,84 g) y NaOH 2M (12,61 g, 0,0252 moles) a la suspensión en agitación. La temperatura interna ascendió a 26°C después de que se agregó NaOH. No se aisló (E/Z)-[(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)amino](hidroxiimino)-metilcarbamato de etilo (**8**) pero se calentó a 50°C para someter a ciclación. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante toda la noche. La suspensión se filtró a temperatura ambiente y la torta se lavó con agua (3 x 8 g) y se secó hasta un peso constante en la campana de extracción proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillado (3,16 g, 105 % rendimiento en peso). El principal componente tenía un tiempo de retención idéntico a la 5,8-dimetoxi[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina (**5**) auténtica. En un experimento separado se aisló el (E/Z)-[(2,5-dimetoxi-pirimidin-4-il)amino](hidroxiimino)metilcarbamato de etilo (**8**) a través de cromatografía con un gel de sílice (cloroformo como el eluyente) proporcionando un sólido blanco (0,4 g, 13 %), que era de

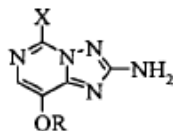
ES 2 528 145 T3

aproximadamente 77/23 de mezcla de isómeros geométricos. ^1H NMR (DMSO- d_6) (mezcla de isómeros) δ 10,65 (s, 1H), 10,34 (s, 0,3H), 9,56 (s, 1H), 8,98 (s, 0,3H), 8,94 (s, 0,3H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (s, 0,3H), 4,25-3,90 (m, 2,6 H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 0,9H), 3,78 (s, 3H), 3,22 (s, 0,9H), 1,20-1,15 (m, 3H); Espec. de masas (masa precisa): Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4$ 289,0578; encontrado, 289,0571.

5

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-aminas 5-sustituidas de la fórmula (I),



(I)

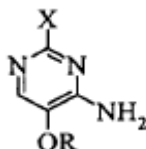
5 en la cual

X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄;

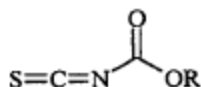
que comprende:

i) poner en contacto una 4-amino-5-alcoxipirimidina 2-sustituída de la fórmula

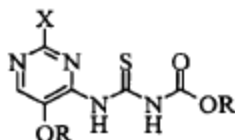


10

en la cual X y R son como se definió previamente con un isotiocianatidocarbonato de la fórmula



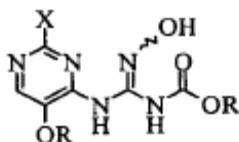
en la cual R es como se definió previamente, en un disolvente aprótico polar para proporcionar un (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato de la fórmula



15

en la cual X y R son como se definió previamente;

ii) poner en contacto el (pirimidinilamino)carbonotioilcarbamato con hidroxilamina en presencia de una base para proporcionar un (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato de la fórmula



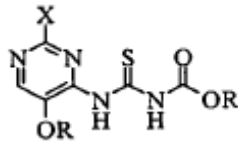
20 en la cual X y R son como se definió previamente; y

iii) someter a ciclación el (pirimidinilamino)hidroxiimino)metilcarbamato mediante calentamiento en un disolvente inerte para proporcionar la 5-sustituída-8-alcoxi-[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pirimidin-2-amina.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en donde X y OR representan ambos OCH₃.

25 3. El procedimiento de la reivindicación 1 en donde el (pirimidinilamino)(hidroxiimino)-metilcarbamato del paso ii) se utiliza sin aislamiento para preparar la 8-alcoxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina-5-sustituída en el paso iii).

4. Un compuesto de la fórmula

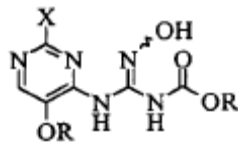


en la cual

X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄.

5. Un compuesto de la fórmula

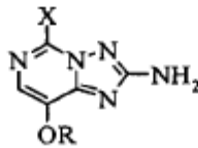


en la cual

X representa halógeno u OR; y

R representa alquilo C₁-C₄.

10. 6. Un compuesto de la fórmula

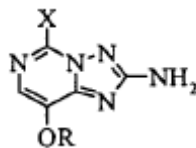


en la cual

X representa halógeno; y

R representa alquilo C₁-C₄.

15. 7. El procedimiento de la reivindicación 1 que comprende además un paso de convertir una 5-halo-8-alcóxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidin-2-amina de la fórmula

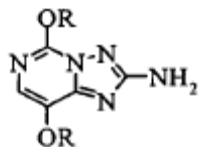


en la cual

X representa halógeno; y

20. R representa alquilo C₁-C₄

en las 2-amino-5,8-alcóxi[1,2,4]triazolo[1,5-c]pirimidinas correspondientes de la fórmula



en la cual

R representa alquilo C₁-C₄;

25. mediante un alcóxido metálico alcalino en un disolvente alcohólico.