

(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **279 675 A1**

5(51) C 07 D 487/04

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 286 076 6

(22) 09.01.86

(44) 13.06.90

(71) VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben, Postfach 140, Roßlau, 4530, DD

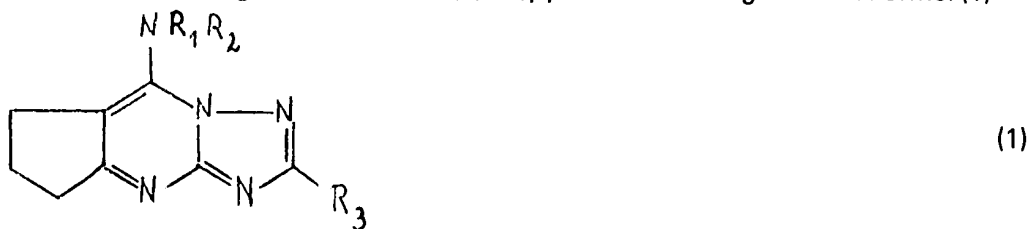
(72) Ludwig, Reiner, Dr. Dipl.-Chem.; Tenor, Ernst, Dr. Dipl.-Chem.; Thomas, Eckhard, Dipl.-Biol., DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer s-Triazolo-pyrimidine

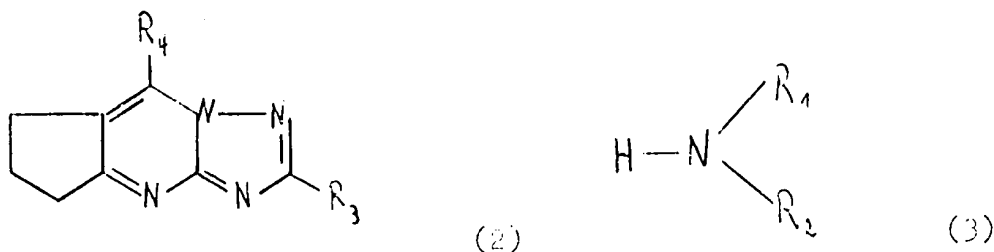
(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer, substituierter 5.6-Trimethylen-2-alkyl-7-basisch substituierter s-Triazolo(1,5-a)pyrimidine. Die neuen Verbindungen können als pharmakologische Wirkstoffe insbesondere in der Herz-Kreislauf-Therapie verwendet werden. Die neuen Verbindungen werden durch Umsetzung der entsprechenden 7-Halogenverbindung mit den entsprechenden Aminen hergestellt.

Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Darstellung neuer s-Triazolo(1,5-a)pyrimidine der allgemeinen Formel (1)



in der die Substituenten R_1 und R_2 H-Atome, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_8 , die ggf. durch Hydroxylgruppen substituiert sind, substituierte Alkyl- und Arylgruppen bedeuten, R_1 und R_2 nicht notwendigerweise gleich sind und ggf. Bestandteile eines durch Heteroatome unterbrochenen alicyclischen Ringes sind; R_3 ein H-Atom, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_6 bedeuten, die durch Hydroxylgruppen substituiert sein können sowie ihre entsprechenden Salze, insbesondere der Verbindungen 5,6-Trimethylenpiperidino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, 5,6-Trimethylen-7-diethylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der allgemeinen Formel (2), in der R_3 die o. g. Bedeutungen hat, R_4 ein Chlor- oder Bromatom bedeutet, mit Aminen der allgemeinen Formel (3)



in der R_1 und R_2 die o. g. Bedeutungen haben, in Lösungs- oder Suspensionsmitteln bei Temperaturen von 0°C bis Siedetemperatur des Lösungsmittels, ggf. unter Druck umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion in wäßriger Suspension vorgenommen wird und die entstehende Halogenwasserstoffsäure durch Triethylamin, Natronlauge, Kalilauge, Natriumcarbonat gebunden wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue, substituierte 5,6-Trimethylen-2-alkyl-7-basisch substituierte s-Triazolo(1,5-a)pyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die neuen Verbindungen sind potentielle pharmakologische Wirkstoffe.

Charakteristik der bekannten Lösungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu.

Ziel der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen mit spezifischeren Wirkungen als bisher bekannte Herz-Kreislauf-Mittel.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel der Erfindung wurde dadurch gelöst, daß neue, substituierte 5,6-Trimethylen-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine gefunden wurden, die die durch Arachidonsäure, Kollagen oder ADP in vitro induzierte Aggregation von Thrombozyten (Ratte, Kaninchen, Mensch) durch Wirkstoffkonzentrationen von $5 \cdot 10^{-5}$ bis $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l hemmen. Diese Effekte sind auch unter in vivo-Bedingungen als Hemmung einer durch Arachidonsäure am Kaninchen ausgelösten Trombocytopenie nachweisbar und erweisen sich dabei im Vergleich zum Trepidil 10fach wirksamer. Am isolierten Herzvorhofpräparat des

Meerschweinchens erhöhen sie die Kontraktionsamplitude ohne gleichzeitigen chronotropen Effekt. An der spontan hypertensiven Ratte senken sie den arteriellen Mitteldruck und führen am Herzmuskel zu einer Erhöhung des koronaren Blutflusses. Die CAMP-spaltende Phosphodiesterase aus dem Myocard der Ratte wird durch die neuen Verbindungen kompetitiv gehemmt. Sie zeichnen sich durch kalziumantagonistische Wirkungen aus, indem sie die durch Ca^{2+} vermittelten Kontraktionen der glatten Muskulatur (Gefäße, Darm) inhibieren.

Die neuen 5,6-Trimethylen-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine haben die Strukturformel (1):



Hierin bedeuten

- R_1 und R_2 H-Atome, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_8 , die auch durch Hydroxylgruppen substituiert sein können, substituierte Aryl- und Arylgruppen.

R_1 und R_2 können auch Bestandteile eines ggf. durch Heteroatome unterbrochenen alicyclischen Ringes sein.

Beide Substituenten brauchen nicht notwendigerweise gleich sein.

- R_3 ein H-Atom, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_6 , die ggf. durch Hydroxylgruppen substituiert sein können.

- Zur Salzbildung können anorganische und organische Säuren eingesetzt werden.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt durch Umsetzung von 7-Halogen-2-substituierten 5,6-Trimethylen-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen der allgemeinen Formel (2)



mit Aminen der allgemeinen Formel (3)



wobei R_4 ein Brom- oder Chloratom bedeutet.

Verbindungen der allgemeinen Formel (2) werden in Lösungsmitteln, wie z. B. Ethanol, Benzen oder anderen gelöst bzw. suspendiert und bei Raumtemperatur bis Siedetemperatur des Lösungsmittels, ggf. unter Druck, mit den Aminen zur Reaktion gebracht.

Dabei dienen die im Überschuß eingesetzten Amine zum Abfangen der bei der Reaktion freiwerdenden Halogenwasserstoffsäuren. Zu diesem Zweck können auch Triethylamin, Alkalicarbonate oder Alkalihydroxyde eingesetzt werden. Die Verbindungen werden durch Destillation, Extraktion, Umkristallisation oder Chromatografie gereinigt und die entstandenen Nebenprodukte abgetrennt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird an folgenden Beispielen erläutert, die zu neuen Verbindungen führen.

Beispiel 1

In 50 ml Ethanol werden 7,2 g 5,6-Trimethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert. Dazu gibt man 5,5 g Diethylamin und erhitzt 2 Std. unter Rückfluß. Das Ethanol wird eingeeengt, der Rückstand mit Benzin extrahiert, aus Wasser umkristallisiert, erhält man 7,6 g 5,6-Trimethylen-7-diethyl-amino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 136-137°C.

Beispiel 2

In 50 ml Wasser werden 7,2 g 5,6-Trimethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert. Bei Raumtemperatur gibt man 6,5 g Piperidin langsam zu und rührt den Ansatz 2 Stunden bei dieser Temperatur, dann noch 1 Std. bei 50 bis 60°C. Nach dem Abkühlen wird das Kristallisat abgetrennt, man erhält 7,2 g 5,6-Trimethylen-7-piperidino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin (80%), Schmelzpunkt 161 bis 162°C.