



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **228 811 A1**

4(51) C 07 D 471/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 262 043 8

(22) 17.04.84

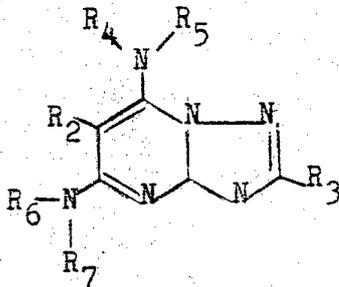
(44) 23.10.85

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

(72) Ballnus, Martina, Dipl.-Chem.; Tenor, Ernst, Dr. Dipl.-Chem.; Thomas, Eckehard, Dipl.-Biol.; Pasche, Rudi, Dipl.-Chem.; Mest, Hans-Jürgen, Dr. sc. med.; Block, Hans-Ulrich, Dr. rer. nat.; Mentz, Peter, Dr. sc. med.; Heinroth, Ingrid, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Triazolopyrimidinen

(57) Die Erfindung betrifft neue, in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituierte s-Triazolo(1,5-a)pyrimidine der allgemeinen Formel,



Verfahren zu ihrer Herstellung aus den entsprechenden Halogenverbindungen durch Umsetzung mit substituierten Aminen und die Anwendung als Arzneimittel, besonders als Coronatherapeutikum.

Titel der Erfindung

Neue Triazolopyrimidine und Verfahren zu ihrer Herstellung

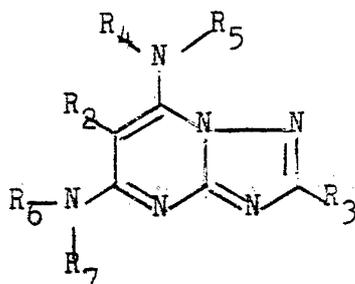
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Triazolopyrimidine, die in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituiert sind und Verfahren zu ihrer Herstellung. Die neuen Verbindungen können als Arzneimittel verwendet werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Ausgehend von der Kenntnis der Coronarwirkungen der in der DD 61 269 beschriebenen basisch substituierten Verbindungen wurde überraschend gefunden, daß bisher unbekannte Verbindungen dieser Klasse Herz-Kreislaufwirkungen aufweisen, die die Wirkungen der bekannten Verbindungen um ein mehrfaches übersteigen und gleichzeitig von so geringer Toxizität sind, daß sie als Arzneimittel anwendbar sind.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei die Substituenten folgende Bedeutungen haben:

- R₂ und R₃ ein H-Atom, eine Alkylgruppe der Kettenlänge C₁ bis C₃ oder ein Halogenatom;
- R₄ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe der Kettenlänge C₄ bis C₉, gegebenenfalls durch Alkoxy- oder Alkylgruppen der Kettenlänge C₁ bis C₃ substituierte Aralkylgruppen, 2.5-Dioxaheptyl- oder 3-Oxa-hexylreste;
- R₅ ein H-Atom, eine Alkylgruppe der Kettenlänge C₁ bis C₃, eine Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppe;
- R₆ und R₇ H-Atome, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe der Kettenlänge C₁ bis C₅, wobei R₆ und R₇ auch Bestandteile eines cycloaliphatischen Ringes sein können. Die Substituenten in 5- und 7-Stellung können auch gegeneinander vertauscht werden.

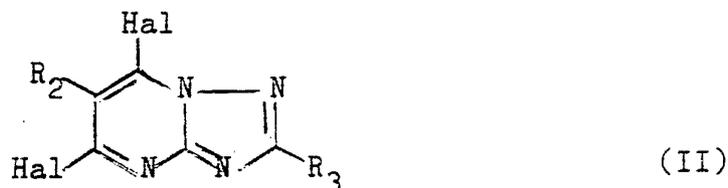
Aus der Vielzahl der möglichen Verbindungen der angegebenen Substituenten gemäß Formel (I) wurden folgende Verbindungen hinsichtlich ihrer Herz-Kreislaufwirkung als besonders wirksam gefunden:

- 5-Piperidino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Diethylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Diethylamino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Piperidino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Morpholino-7-(N-(n-butyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Piperidino-7-(N-(ethoxyethyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin
- 5-Diethylamino-7-(N-(ethoxyethyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin

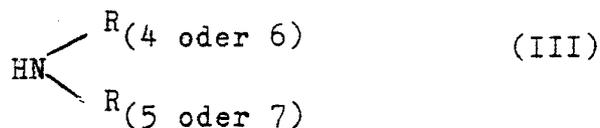
Die Verbindungen entsprechend Formel (I) lassen sich besonders gut in Form ihrer physiologisch gut verträglichen

Salze anwenden. Zur Salzbildung eignen sich besonders Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, Schwefel- und Salpetersäure, Oxal-, Malon- und Weinsäure.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) lassen sich in Analogie zu den Verbindungen der DD 61 269 durch Umsetzung von Triazolopyrimidinen der allgemeinen Formel (II)



in der R_2 und R_3 die angegebenen Bedeutungen haben und Hal für ein Chlor- oder Bromatom steht, mit Aminen der allgemeinen Formel (III)



wobei $R_{4,5,6}$ und 7 die angegebenen Bedeutungen haben, herstellen. Die Reaktionen werden in Lösungsmitteln wie Wasser, Wasser/-Alkohol-Gemischen, Alkoholen, Toluol oder Benzin durchgeführt. Die Reaktion verläuft in zwei Stufen mit den jeweilig substituierten Aminen.

Bei Temperaturen unterhalb 293 K wird zunächst das Halogenatom in 7-Stellung durch Amine substituiert und bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des jeweils verwendeten Lösungsmittels das Halogenatom in 5-Stellung.

Zum Abfangen der bei der Reaktion entstehenden Halogenwasserstoffsäuren werden die im Überschuß eingesetzten Amine der allgemeinen Formel (III) oder Triethylamin, Alkalicarbonate bzw. Ätzalkalien eingesetzt. Die Aufarbeitung der Rohprodukte wird in üblicher Weise vorgenommen. Die Endprodukte werden von den Nebenprodukten durch Extraktion, Destillation oder Umkristallisation getrennt und gereinigt.

Störende Verfärbungen können durch Zugabe von Adsorbentien, wie Aktivkohle, Aluminiumoxid oder Bleicherde entfernt werden.

Die erhaltenen Verbindungen können mit Säuren in ihre Salze überführt werden. Werden stereoisomere Verbindungen erhalten, können diese nach bekannten Verfahren in ihre Bestandteile zerlegt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die genannten Einzelverbindungen, weisen im Tierversuch hochwirksame und therapeutisch interessante Eigenschaften auf. Im Mittelpunkt steht dabei eine Hemmung der Thrombozytenaggregation in vitro und in vivo, die entsprechende Wirkungen bekannter Arzneistoffe, wie Acetylsalicylsäure oder Trapidil um das mehrfache übersteigen. An isolierten Herz- und -vorhofpräparaten entfalten sie eine Koronardilatation und eine positiv inotrope Wirksamkeit. Der Blutdruck wird vorzugsweise bei hypertoner Ausgangslage gesenkt. Sie verhindern einen durch hyperosmolare Bedingungen induzierten Deformationsverlust der Erythrozyten sowie deren Neigung zur Aggregation und verbessern damit die Strömungsbedingungen im Mikrozirkulationsbereich. Über eine Beeinflussung des Arachidonsäure-Stoffwechsels vermindern sie die Bildung von Thromboxan A₂ bzw. fördern sie die Synthese aggregationshemmender Prostaglandine, insbesondere von Prostacyclin. Ihr vielseitiges pharmakologisches Wirkungsspektrum und ihre geringe akute Toxizität erlauben den Einsatz der erfindungsgemäßen Verbindungen als Therapeutika für ischämische Herz- und Kreislauferkrankungen und zeichnen sie gegenüber bisher bekannten Verbindungen aus. Die Anwendung erfolgt als Injektionslösung in Form einer 5 %igen wäßrigen Lösung oder in Form von nach bekannten Methoden umhüllten Granulaten der Zusammensetzung 58 % Wirkstoff, 20 % Laktose, 19 % Wasser und 3 % Magnesiumstearat.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert:

Beispiel 1

18,9 g 5.7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 50 ml Ethanol gelöst bzw. suspendiert und bei 278 bis 283 K mit der Lösung von 26,1 g n-Amylethanolamin in 25 ml Ethanol langsam versetzt. Dabei wird gerührt und nach Beendigung der Zugabe noch 1 Stunde bei 283 bis 288 K gehalten. Dann gibt man zur entstandenen Suspension die Lösung von 17,0 g Piperidin in 20 ml Ethanol bei 293 bis 298 K zu und hält 3 Stunden bei 313 bis 323 K und engt den Ansatz ein. Danach wird in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, 3 mal mit je 75 ml Wasser gewaschen, das Wasser abgetrennt. Das Methylenchlorid wird eingeeengt, der Rückstand kristallisiert. Aus Benzin umkristallisiert, erhält man 26,5 g Piperidino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)-pyrimidin (80 % d.Th.) vom Schmelzpunkt 390 bis 391 K.

Beispiel 2

18,9 g 5.7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 50 ml Ethanol gelöst bzw. suspendiert und bei 278 bis 283 K mit der Lösung von 26,1 g n-Amylethanolamin in 25 ml Ethanol langsam versetzt. Dabei wird der Ansatz gerührt und nach Beendigung der Zugabe noch 1 Std. bei 283 bis 288 K gelassen. Die entstandene Suspension wird abgesaugt, in 50 ml Ethanol suspendiert und bei 293 bis 298 K mit der Lösung von 14,6 g Diethylamin versetzt.

Der Ansatz wird dann 3 Stunden unter Rückfluß gehalten und anschließend unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, die Methylenchloridphase mit 50 ml Wasser gewaschen und abgetrennt. Das Methylenchlorid wird eingeeengt, der Rückstand kristallisiert und aus Ether umkristallisiert. Das entstandene 5-Diethylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 352 bis 353 K fällt in einer Ausbeute von 225 g (70 % d.Th.) an.

Beispiel 3

In 50 ml Ethanol werden 18,9 g 5.7-Dichlor-s-triazolo-(1,5-a)pyrimidin suspendiert. Bei 5 bis 10° C läßt man unter Rühren 29,4 g n-Hexylaminoethanol zutropfen, läßt die Temperatur des Ansatzes auf 293 K kommen und rührt ihn 1 Stunde bei dieser Temperatur. Dann wird die angefallene Verbindung abgesaugt, erneut in 150 ml Ethanol suspendiert. Bei Raumtemperatur gibt man 15 g Diethylamin zu, erhitzt das Gemisch dann 3 Stunden zum Sieden. Der Ansatz wird unter Vakuum eingeengt, der Rückstand in 75 ml Chloroform aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Waschen wird die organische Phase eingeengt, das erhaltene 5-Diethylamino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo-(1,5-a)pyrimidin aus Petrolether umkristallisiert. Der Schmelzpunkt beträgt 335 bis 336 K und die Ausbeute 162 g (50 % d.Th.).

Beispiel 4

Die Reaktionsdurchführung erfolgt wie in Beispiel 3 beschrieben. Für Diethylamin werden 17,1 Piperidin eingesetzt. Das entstandene 5-Piperidino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin wird aus Benzen umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 28 g und der Schmelzpunkt 354 K.

Beispiel 5

18,9 g 5.7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden im Gemisch von 50 ml Ethanol/50 ml Wasser suspendiert. Bei einer Temperatur von 278 bis 283 K gibt man langsam 23,6 g n-Butylaminoethanol zu und rührt den Ansatz 3 Stunden bei Raumtemperatur. Die ausgefallene Verbindung wird dann abgesaugt, erneut in 150 ml Methanol suspendiert, 17,4 g Morpholin werden langsam zugegeben und der Ansatz zwei Stunden unter Rückfluß gehalten. Das Methanol wird eingeengt, der Rückstand wird in 75 ml Methylenchlorid aufgenommen und 2 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Nach dem Einengen verbleibt das

5-Morpholino-7-(N-(n-butyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 375 K mit einer Ausbeute von 16 g (50 %d. Th.).

Beispiel 6

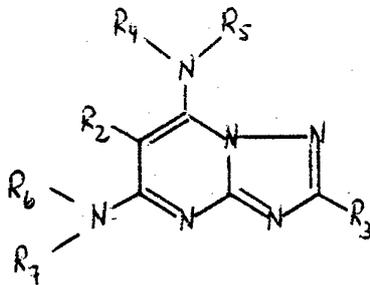
In 200 ml Methanol werden 18,9 g 5.7-Dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert. Bei 5 bis 283 K gibt man 26,6 g N-(Ethoxyethyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amin zu und rührt den Ansatz noch 2 Stunden bei 288 bis 293 K. Anschließend wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, erneut in 75 ml Methanol suspendiert, mit 17 g Piperidin versetzt und 3 Stunden bei Siedetemperatur gehalten. Die Suspension wird eingeeengt, der Rückstand auskristallisiert. Das 5-Piperidino-7-(N-(ethoxyethyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin hat, aus Essigsäureethylester umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 393 bis 394 K bei einer Ausbeute von 22 g (65 d.Th.).

Beispiel 7

Die Versuchsdurchführung erfolgt wie in Beispiel 6 angeführt, für 17 g Piperidin werden 14,6 g Diethylamin eingesetzt. Aus Benzin umkristallisiert erhält man 17,4 g (54 % d.Th.) 5-Diethylamino-7-(N-(ethoxyethyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 342 bis 343 K.

Erfindungsanspruch

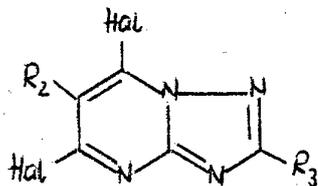
Verfahren zur Herstellung von in 5- und 7-Stellung durch basische Gruppen substituierten neuen s-Triazolo(1,5-a)pyrimidinen gemäß Formel



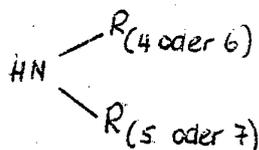
in der die Substituenten folgende Bedeutung haben:

- R_2 und R_3 ein H-Atom, eine Alkylgruppe der Kettenlänge C_1 bis C_3 oder ein Halogenatom;
- R_4 eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe der Kettenlänge C_4 bis C_9 , gegebenenfalls durch Alkoxy- oder Alkylgruppen der Kettenlänge C_1 bis C_3 substituierte Aralkylgruppen, 2,5-Dioxaheptyl- oder 3-Oxahexylreste;
- R_5 ein H-Atom, eine Alkylgruppe der Kettenlänge C_1 bis C_3 , eine Hydroxyethyl- bzw. Hydroxypropylgruppe;
- R_6 und R_7 H-Atome, eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe der Kettenlänge C_1 bis C_5 , wobei R_6 und R_7 auch Bestandteile eines cycloaliphatischen Ringes sein können,

dadurch gekennzeichnet, daß in 5- und 7-Stellung halogensubstituierte s-Triazolo(1,5-a)pyrimidine der Formel



in der R_2 und R_3 die genannten Bedeutungen haben und für Hal ein Chlor- oder Bromatom steht, mit Aminien der Formel



in der R_4 bis R_7 die genannten Bedeutungen haben, in zwei Stufen in Anwesenheit von Lösungsmitteln umgesetzt werden, wobei die Substitution in der ersten Stufe bei Temperaturen bis 293 K in 7-Stellung und bei Temperaturen von 294 K bis zum Siedepunkt des jeweilig eingesetzten Lösungsmittels in 5-Stellung erfolgt.