



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **256 326 A1**4(51) C 07 D 403/06
C 07 D 487/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 298 543 1

(22) 24.12.86

(44) 04.05.88

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

(72) Hempel, Ute, Dipl.-Chem.; Lippmann, Eberhard, Dr. rer. nat.; Steinmüller, Eva-Maria, Dr. rer. nat.; Stopp, Helga; Tenor, Ernst, Dr. rer. nat.; Thomas, Eckhard, Dipl.-Biol., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 6-Aminoalkyl-7-halogen-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen

(55) Herstellungsverfahren, Wirkstoffe, 6-Aminoalkyl-7-halogen-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)-pyrimidine, Primäramin, Sekundäramin, Lösungsmittel, Umkristallisation, Temperatur,

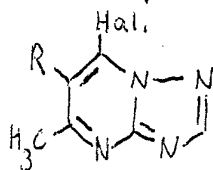
6-Aminoalkyl-7-aminosubstituiert-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen in 7-Stellung substituierten

6-Aminoalkyl-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen, die als Wirkstoffe selbst oder als Ausgangsstoffe für andere Wirkstoffe verwendet werden können. Erfindungsgemäß erhält man diese Verbindungen, indem die entsprechende 7-Halogenverbindung in Gegenwart von Ethanol als Lösungsmittel bei 70–80 °C mit einem primären oder sekundären Amin umgesetzt und durch Absaugen, Waschen und Umkristallisieren isoliert wird.

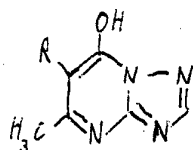
Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 6-Aminoalkyl-7-halogen-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen der allgemeinen Formel,



in der Hal. anstelle eines Chlor- oder Bromatoms steht und R

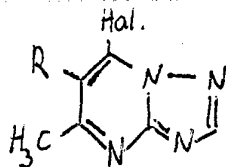
die Substituenten $-\text{CH}_2-\text{N}$ (piperidine ring), $-\text{CH}_2-\text{N}$ (morpholine ring), $-\text{CH}_2-\text{N}$ (pyrrolidine ring) und $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ bedeutet, **dadurch gekennzeichnet**, daß 6-Aminoalkyl-7-hydroxy-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine der allgemeinen Formel,



in der R die oben angegebenen Bedeutungen hat, mit überschüssigem Phosphoroxidhalogenid in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin bei Temperaturen von 80 bis 110°C umgesetzt werden und das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegeben, mit einem Lösungsmittel extrahiert und anschließend zur Trockne eingedampft wird.

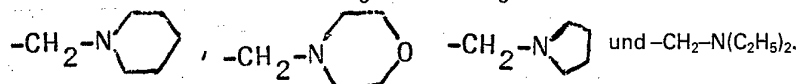
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-Aminoalkyl-7-halogen-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen der allgemeinen Formel



(1),

die als Wirkstoff selbst oder als Ausgangsverbindung für weitere Wirkstoffe durch Substitution des Halogenatoms verwendet werden können. In diesen Verbindungen steht Halogen anstelle eines Chlor- oder Bromatoms. R bedeutet

**Charakteristik der bekannten technischen Lösungen**

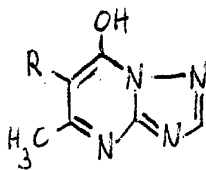
6-Aminoalkyl-7-halogen-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine der allgemeinen Formel (1), in der der Substituent R die oben genannten Bedeutungen hat, sind neu.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Herstellungsverfahren für Verbindungen der Formel (1) zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäße Aufgabe wird gelöst, indem 6-Aminoalkyl-7-hydroxy-5-methyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine entsprechend der allgemeinen Formel



(2),

in der R die oben angegebenen Bedeutungen hat, durch Halogenierung der 7-Position mit überschüssigem Phosphoroxidhalogenid in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin in die 7-Halogenverbindung der Formel (1) überführt wird. Die Halogenierung erfolgt bei Temperaturen von 80 bis 110°C während einer Zeit von 2 bis 3 Stunden. Nach Abtrennung des überschüssigen Phosphoroxidhalogenids wird die Halogenverbindung aus Eiswasser mit einem Lösungsmittel, vorrangig Methylenchlorid, extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel wieder entfernt. Es wird eine 7-Halogenverbindung erhalten, die sehr hydrolyseempfindlich und von kristalliner Beschaffenheit ist.

Die Erfindung wird nach folgendem **Ausführungsbeispiel** näher erläutert:

0,086 Mol 7-Hydroxy-5-methyl-6-pyrrolidinomethyl-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden mit 200 ml Phosphoroxidchlorid solange unter Rückfluß erwärmt bis eine klare Lösung entsteht. Danach wird überschüssiges Phosphoroxidchlorid abdestilliert. Der sirupartige Rückstand wird auf 300 ml Eiswasser gegeben und mit konzentrierter Natronlauge bis zu einem pH-Wert von 9 zersetzt. Die Lösung wird mehrmals mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Natriumchlorid getrocknet. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand erstarrt nach kurzer Zeit zu kristallinem dunkelrotem 7-Chlor-5-methyl-6-pyrrolidinomethyl-s-triazolo(1,5)pyrimidin. Fp.: 125–129°C; Ausbeute: 28% der Theorie