



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **280 111 A1**

4(51) C 07 D 487/04

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 286 077 4	(22)	09.01.86	(44)	27.06.90
------	-----------------------	------	----------	------	----------

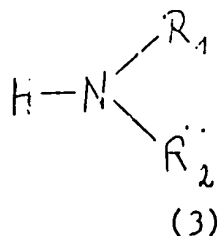
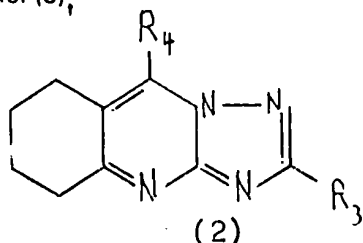
(71)	VEB Deutsches Hydrierwerk Rodleben, Postfach 140, Roßlau, 4530, DD
(72)	Ludwig, Reiner, Dr. Dipl.-Chem.; Tenor, Ernst, Dr. Dipl.-Chem.; Thomas, Eckhard, Dipl.-Biol., DD

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

(57) Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer, substituierter 5.6-Tetramethylen-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 Aminon 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 Aralkyl- 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-Tetramethylen-7-n-butylamino-s-triazolo(1,5-a)pyridin, 5,6-Tetramethylen-7-furfurylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin, 5,6-Tetramethylen-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 ein 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, Kaliumcarbonat gebunden wird.**

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue, substituierte 5,6-Tetramethylen-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. Ähnliche Verbindungen werden durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (2) $R_4 = \text{Cl}$ mit substituierten Ethylendiaminen hergestellt.

Ziel der Erfindung

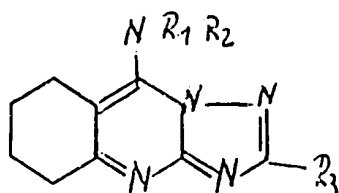
Ziel der vorliegenden Erfindung sind neue Verbindungen mit spezifischeren Wirkungen als bisher bekannte Herz-Kreislaufmittel.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Das Ziel der Erfindung wurde dadurch gelöst, daß neue, substituierte 5,6-Tetramethylen-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 Thrombocytopenie nachweisbar und erweisen sich dabei im Vergleich zum Trapidil 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-Tetramethylen-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine haben die Strukturformel (1):



(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.

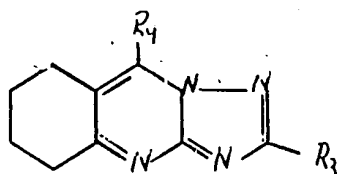
R_1 und R_2 können auch Bestandteile eines ggf. durch Heteroatome unterbrochenen alicyclischen Ringes sein.

Beide Substituenten brauchen nicht notwendigerweise gleich sein.

– R_3 ein H-Atom, Alkylreste der Kettenlänge C_1 bis C_8 , die ggf. durch Hydroxylgruppen substituiert sein können.

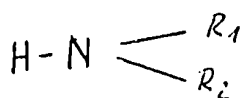
– Zur Salzbildung können anorganische und organische Säuren eingesetzt werden.

Die Herstellung dieser Verbindungen erfolgt durch Umsetzung von 7-Halogen-2-substituierten 5.6-Tetramethylen-s-triazolo(1,5-a)pyrimidinen der allgemeinen Formel (2)



(2)

mit Aminen der allgemeinen Formel (3),



(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

4,2 g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 25 ml Butanol suspendiert, 3,7 g n-Butylamin hinzugegeben und 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das überschüssige Butanol abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und zur Kristallisation gebracht. Aus Ethanol umkristallisiert erhält man 4,2 g 5.6-Tetramethylen-7-n-butylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 155 bis 156°C.

Beispiel 2

4,2 g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 50 ml Ethanol suspendiert, 9,7 g Furfurylamin hinzugegeben, 2 Stunden gerührt und dann zum Sieden gebracht. Anschließend wird das Ethanol abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser chloridfrei gewaschen. Die getrocknete Methylenchloridlösung wird eingeeengt und der Rückstand kristallisiert. Aus Dioxan umkristallisiert, erhält man 4,2 g 5.6-Tetramethylen-7-furfurylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 155 bis 156°C.

Beispiel 3

In 25 ml Diethylamin werden 4,2 g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin eingetragen, der Ansatz 2 Stunden unter Rückfluß gehalten und das überschüssige Diethylamin abdestilliert. Der Rückstand wird in 25 ml Wasser aufgenommen, vom Unlöslichen abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 4,1 g an 5.6-Tetramethylen-7-diethylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 101 bis 103°C.

Beispiel 4

4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 50ml Ethanol mit 3,4g Morpholin 3 Stunden unter Rückfluß gehalten. Anschließend wird der Alkohol eingeeengt, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und die Methylenchloridlösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen verbleibt ein Kristallisat, das aus Wasser umkristallisiert, 3,5g 5.6-Tetramethylen-7-morpholino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 191 bis 192°C ergibt.

Beispiel 5

In 50ml Butanol werden 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert, 4,3g Benzylamin hinzugegeben und der Ansatz 3 Stunden am Sieden gehalten. Das Butanol wird eingeeengt, der Rückstand in 25ml Wasser aufgenommen und vom Unlöslichen abgesaugt. Aus Toluol umkristallisiert, erhält man 3,1g 5.6-Tetramethylen-7-benzylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 136 bis 138°C.

Beispiel 6

4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin werden in 50ml Ethanol mit 3,5g Piperidin 2 Stunden unter Rückfluß gehalten. Das Ethanol wird eingeeengt und der Rückstand aus Benzen umkristallisiert. Es werden 4,6g an 5.6-Tetramethylen-7-piperidino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 120 bis 122°C erhalten.

Beispiel 7

In 50ml Butanol werden 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert, 4g Cyclohexylamin zugegeben und 1 Stunde unter Rückfluß gehalten. Danach wird der Ansatz 2mal mit je 25ml Wasser gewaschen, das Wasser jeweils abgetrennt und die Lösung eingeeengt. Das Kristallisat wird aus Benzen umkristallisiert und ergibt 3,5g 5.6-Tetramethylen-7-cyclohexylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 142 bis 143°C.

Beispiel 8

In 75ml Benzen werden 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert und mit 10g Hexamethylenimin 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz eingeeengt und mit Wasser gewaschen. Die Benzenschicht wird abgetrennt, eingeeengt und der Rückstand zur Kristallisation gebracht. Aus Dioxan/Wasser umkristallisiert, erhält man 4,1g 5.6-Tetramethylen-7-hexamethylenimino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C.

Beispiel 9

Zur wäßrigen Suspension von 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin gibt man die Lösung von 10g Monoethylamin in 20ml Wasser und rührt die Lösung bei Temperaturen von 15 bis 20°C 3 Stunden. Anschließend wird das gebildete 5.6-Tetramethylen-7-ethylamino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin abgesaugt und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Es werden 3g vom Schmelzpunkt 190 bis 191°C erhalten.

Beispiel 10

Zur Lösung von 5,9g Guanidin in Ethanol gibt man bei Temperaturen von 15 bis 20°C 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin langsam zu und rührt noch 3 Stunden. Das Ethanol wird abdestilliert, der Niederschlag wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-guanidino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 253 bis 254°C.

Beispiel 11

In 50ml Ethanol werden 4,2g 5.6-Tetramethylen-7-chlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin suspendiert und mit 3g Ethanolamin 3 Stunden unter Rückfluß gehalten. Dann wird die Lösung eingeeengt, in Wasser/Methylenchlorid verteilt, das Methylenchlorid abgetrennt, eingeeengt und der Rückstand kristallisiert. Aus Methyl-ethyl-Keton umkristallisiert, erhält man 3,5g 5.6-Tetramethylen-7-(β -hydroxyethyl)-amino-s-triazolo(1,5-a)pyrimidin vom Schmelzpunkt 192 bis 193°C.