

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 562 895

②1 N° d'enregistrement national :

85 05831

⑤1 Int Cl⁴ : C 07 D 487/04; A 61 K 31/505 // (C 07 D 487/04,
239:00, 249:00).

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17 avril 1985.

③0 Priorité : DD, 17 avril 1984, n° WP C 07 D/262 043 8.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 42 du 18 octobre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : VEB DEUTSCHES HYDRIERWERK RE-
DLEBEN. — DD.

⑦2 Inventeur(s) : Martina Ballnus, Ernst Tenor, Eckehard
Thomas, Rudi Pasche, Hans-Jürgen Mest, Hans-Ulrich
Block, Peter Mentz et Ingrid Heinroch.

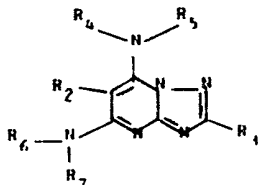
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Bert, de Keravenant et Herrbur-
ger.

⑤4 Triazolopyrimidines nouvelles et procédé pour leur fabrication.

⑤7 a. Triazolopyrimidines nouvelles et procédé pour leur fa-
brication.

b. Composés nouveaux caractérisés en ce qu'ils sont consti-
tués par des s-triazolo(1,5-a)pyrimidines répondant à la formule
générale I suivante :



où les substituants ont les significations suivante :

R₂ et R³ peuvent être un atome de H, un groupe alcoyl dont
la longueur de chaîne est C₁ à C₃, ou un atome d'halogène

— R₄ est un groupe alcoyl, linéaire ou ramifié d'une lon-
gueur de chaîne de C₄ à C₉,

— R₆ et R₇ sont un atome de H, un groupe alcoyl linéaire
ou ramifié d'une longueur de chaîne de C₁ à C₅, R₆ et R₇;

c. L'invention concerne des triazolopyrimidines nouvelles et
procédé pour leur fabrication.

FR 2 562 895 - A1

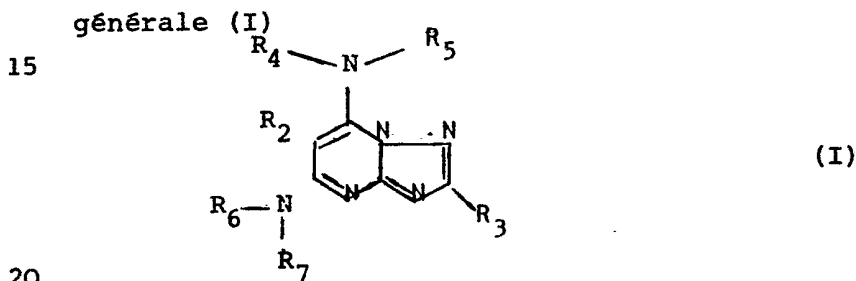
D

"Triazolopyrimidines nouvelles et procédé pour leur fabrication"

L'invention concerne de nouvelles triazolopyrimidines qui sont substituées, en positions 5 et 7 par des groupes basiques, et un procédé pour leur fabrication. Les nouveaux composés peuvent être utilisés comme médicaments.

5 En partant de la connaissance que l'on a des effets sur les coronaires des composés à substitution basique décrits dans le document DD 61 269, on a été surpris de constater que des composés non connus jusqu'ici de cette classe présentent une action sur la circulation cardiaque, 10 qui surclasse d'un multiple les effets des composés connus, et sont en même temps d'une si faible toxicité qu'ils peuvent être utilisés comme médicaments.

Ces nouveaux composés répondent à la formule générale (I)



où les substituants ont les significations suivantes :

R₂ et R₃ peuvent être un atome de H, un groupe alcoyl dont la longueur de chaîne est C₁ à C₃, ou un atome d'halogène
 - R₄ est un groupe alcoyl, linéaire ou ramifié d'une longueur 25 de chaîne de C₄ à C₉, éventuellement des groupes aralcoyl

substitués par des groupes alcoyl, d'une longueur de chaîne de C₁ à C₃ ; des restes 2,5-dioxahetyl-ou 3-oxahexyl,

- R₅ est un atome de H, un groupe alcoyl d'une longueur de chaîne de C₁ à C₃, un groupe hydroxyéthyl ou hydroxypropyl,
- 5 - R₆ et R₇ sont un atome de H, un groupe alcoyl linéaire ou ramifié d'une longueur de chaîne de C₁ à C₅, R₆ et R₇ pouvant être aussi des parties constituantes d'un cycle cyclo-aliphatique.

Les substituants en positions 5 et 7
10 peuvent aussi être intervertis.

Parmi le grand nombre des composés possibles avec les substituants suivant la formule (I), les composés suivants ont été trouvés particulièrement efficaces, en ce qui concerne leurs effets sur la circulation cardiaque.

- 15 - 5-Pipéridino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-
20 triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Pipéridino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Morpholino-7-(N-(n-butyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 25 - 5-Pipédirino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

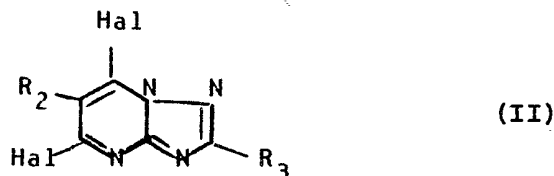
Les composés correspondant à la formule (I)
30 peuvent être utilisés particulièrement bien sous la forme de leurs sels bien compatibles physiologiquement. Pour la formation des sels, les acides chlor-, brom- et iodhydrique, sulfurique et nitrique, oxalique, malonique et tartrique conviennent particulièrement bien.

35 Les composés suivant l'invention, répondant

3

à la formule (I) peuvent être fabriqués, d'une façon analogue à celle que l'on utilise pour les composés suivant le document DD 61 269, par réaction des triazolopyrimidines de la formule générale (II)

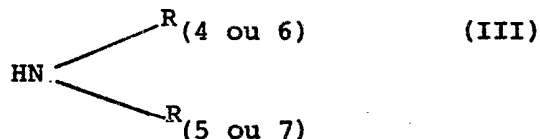
5



10

où R_2 et R_3 ont la même signification qui a été donnée pour la formule (1) ci-dessus, et où Hal indique un atome de chlore ou de brome, avec des amines de formule générale (III)

15



20 où $R_4, 5, 6, 7$ ont les significations déjà données. Les réactions sont effectuées dans des solvants tels que l'eau, des mélanges eau/alcool, des alcools, du toluène ou du benzène, La réaction se déroule en deux étapes avec les amines substituées suivant les cas.

25

A des températures inférieures à 293 K, l'atome d'halogène qui est en position 7 est d'abord substitué par une amine, et, à des températures allant jusqu'au point d'ébullition du solvant utilisé, l'atome d'halogène qui est en position 5 le sera à son tour. Pour capter l'acide
30 halohydrogéné qui apparaîtra au cours de la réaction, on mettra en oeuvre les amines de formule générale (III) introduites en excès, ou de la triéthylamine, des carbonates alcalins ou des lessives alcalines caustiques. Le traitement du produit brut obtenu se fera de la façon habituelle. Les
35 produits finaux seront séparés des produits secondaires, et

purifiés, par extraction, distillation ou recristallisation. Les défauts de coloration gênants seront éliminés par addition d'adsorbants, tels que le charbon actif, l'oxyde d'aluminium ou une terre décolorante.

5 Les composés obtenus peuvent être transformés en leurs sels avec des acides. Si l'on obtient des composés stéréo-isomères, ces derniers pourront être décomposés en leurs constituants par les procédés connus.

Les composés suivant l'invention, en particulier les composés individuels mentionnés présentent dans les essais sur l'animal des propriétés d'une grande activité et thérapeutiquement intéressantes. Au centre de ces propriétés se trouve l'inhibition de l'agrégation des thrombocytes, in vitro et in vivo, qui dépassent d'un multiple les effets correspondants des médicaments connus tels que l'acide acétylsalicylique et le Trepidil. Sur des préparations de coeurs et d'oreillettes isolées, ils déclenchent une dilatation des coronaires et une activité inotrope positive. La pression du sang est avantageusement abaissée avec une position de sortie hypertonique. Ils empêchent une perte d'érythrocytes par déformation induite par des conditions hyperosmolaires, ainsi que leur tendance à l'agrégation, et améliorent par suite les conditions d'écoulement dans le champ de la microcirculation. En agissant sur l'échange acide arachidonique-substance, ils diminuent la formation de tromboxane A_2 , ou provoquent la synthèse des prostaglandines inhibant l'agrégation, en particulier de la prostacycline. Les composés ont fait preuve d'une activité comme médicaments contre l'arythmie.

30 Une propriété essentielle des nouveaux composés réside dans leurs effets sur le métabolisme du calcium, en particulier de la pénétration de Ca^{2+} , transmembramaire, dépendant de la tension, dans les cellules biologiques. Ils se montrent ici des antagonistes du calcium ayant une grande spécificité dans le sens indiqué par

Fleckenstein (Fleckenstein, A.: antagonisme pour le calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse. J. Wiley & Sons., New York, 1983). Leurs avantages particuliers par rapport aux antagonistes de Ca^{2+} résident dans leur grande spécificité et dans la puissance de leur action, la facilité de la réversibilité de leur action ainsi que le développement de leur activité, en particulier dans des cellules excitables par une stimulation à haute fréquence.

Le spectre varié de leurs effets pharmacologiques et la faiblesse de leur toxicité aiguë permettent l'utilisation des composés suivant l'invention comme agents thérapeutiques pour les maladies ischémiques du cœur et de la circulation, et se distinguent des composés connus jusqu'ici. L'utilisation s'opère par injection de solutions aqueuses à 5%, ou sous la forme de granulés enrobés suivant les méthodes connues, dont la composition sera de 58 % de substance active, 20 % de lactose, 19 % d'eau et 3 % de stéarate de magnésium.

L'invention sera mieux comprise en regard des exemples suivants :

Exemple 1 :

On dissout ou met en suspension 18,9 g de 5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine dans 50 ml d'éthanol, et, à 278 à 283 K, ajoute lentement à la solution, 26,1 g de n-Amyléthanolamine dans 25 ml éthanol. En même temps, on agite, et maintient encore, après achèvement de l'addition, pendant 1 heure à 283 à 288 K. On ajoute ensuite à la suspension qui s'est formée, une solution de 17 g de pipéridine dans 20 ml d'éthanol à 293 à 298 K et maintient 3 heures à 313 à 323 K puis concentre cette charge. Ensuite on reprend dans 100 ml de chlorure de méthylène, lave trois fois avec de l'eau (75 ml chaque fois), sépare l'eau. On fait évaporer le chlorure de méthylène ce qui fait cristalliser le résidu. En faisant recristalliser à partir du benzène, on obtient 26,5 g de pipéridino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo-(1,5-a)-pyrimidine (80 % de la théorie)

dont le point de fusion est de 390 à 391 K.

Exemple 2 :

On dissout ou met en suspension, dans 50 ml d'éthanol, 18,9 g de 5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine, et y ajoute lentement, à 278 à 283 K, une solution de 26,1 g de n-amyléthanolamine dans 25 ml d'éthanol. On ajoute ici le mélange et quand l'addition est terminée on maintient encore 1 heure à 283 à 288 K. La suspension est reprise par aspiration, remise en suspension dans 50 ml d'éthanol et on y ajoute, à 293 à 298 K une solution de 14,6 g de diéthylamine.

Cette charge est maintenue ensuite au reflux pendant 3 heures, puis concentrée sous vide. Le résidu est repris dans 100 ml de chlorure de méthylène, la phase chlorure de méthylène est lavée avec 50 ml d'eau et séparée. On fait évaporer le chlorure de méthylène, le résidu cristallise et on le fait recristalliser à partir d'éther. On obtient le 5-diéthylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo-(1,5-a)pyrimidine, dont le point de fusion est de 352 à 353 K avec un rendement de 22,5 g (70 % de la théorie).

Exemple 3 :

Dans 50 ml d'éthanol, on met en suspension 18,9 g de 5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine. A 5 à 10° C, on ajoute goutte à goutte, tout en agitant 29,4 g de n-hexylaminoéthanol, laisse arriver la température de la charge à 293 K et agite pendant une heure à cette température. Ensuite, on filtre sous aspiration le composé précipité, et le remet en suspension dans 150 ml d'éthanol. On ajoute à la température ambiante 15 g de diéthylamine, chauffe le mélange pendant 3 heures à l'ébullition. On concentre cette charge sous vide, reprend le résidu dans 75 ml de chloroforme, et lave avec de l'eau. Après lavage, on concentre la phase organique et fait recristalliser la 5-diéthylamino-7-(n-hexyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo (1,5-a)

1 pyrimidine à partir d'éther de pétrole. Le point de fusion se
monte à 335 à 336 K et le rendement est de 16,2 g (50 %) de
la théorie).

Exemple 4 :

5 La conduite de la réaction est la même,
décrite dans l'exemple 3. Au lieu de diéthylamine, on ajoute
17,1 g de pipéridine. On fait recristalliser la 5-pipéridine-
7-(N-(n-hexyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo-(1,5-a)
pyrimidine à partir de benzène. Le rendement se monte à 28 g
10 et le point de fusion à 354 K.

Exemple 5 :

On met en suspension 18,9 g de 5,7-dichlor-s-
triazolo(1,5-s) pyrimidine dans un mélange de 50 ml éthanol/
50 ml eau. A une température de 278 à 283 K, on ajoute lente-
15 ment 23,6 g de n-butylaminoéthanol et agite le mélange pendant
3 heures à la température ambiante. Le composé qui précipite
est alors séparé par aspiration et remis en suspension dans
150 ml d'éthanol. On ajoute lentement 17,4 g de morpholine,
et maintient le mélange au reflux pendant deux heures. On
20 fait évaporer le méthanol, reprend le résidu dans 75 ml de
chlorure de méthylène et lave deux fois avec chaque fois
50 ml d'eau. Après évaporation, il reste la 5-morpholino-7-
(n-butyl)N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)
pyrimidine dont le point de fusion est de 375 K avec un
25 rendement de 16 g (50 % de la théorie).

Exemple 6 :

Dans 200 ml de méthanol, on met en suspension
18,9 g de 5,7-dichlor-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine. A 278 à
283 K, on ajoute 26,6 g de N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyé-
30 thyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amine et agite le mélange encore
2 heures à 288 à 293 K. On filtre ensuite sous vide le
produit de la réaction, le remet en suspension dans 75 ml
de méthanol, ajoute 17 g de pipéridine, et maintient pendant
3 heures à la température d'ébullition. On concentre la
35 suspension et le résidu cristallise. Recristallisée à

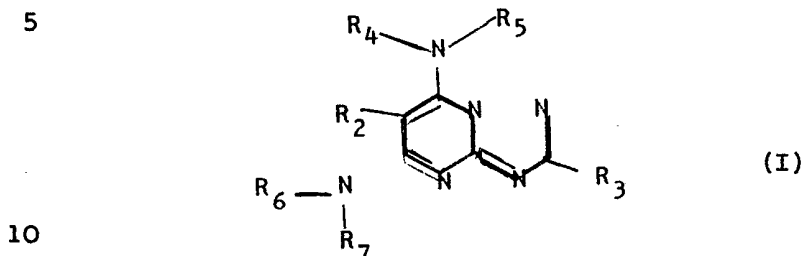
partir d'acétate d'éthyle, la 5-pipéridino-7-(N-(éthoxyéthyle)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo-(1,5-a)pyrimidine a un point de fusion de 393 à 394 K, avec un rendement de 22 g (65 % de la théorie).

5 Exemple 7 :

L'exécution de l'essai s'opère comme il est décrit dans l'exemple 6 : au lieu de 17 g de pipéridine, on utilise 14,6 g de diéthylamine. Par recristallisation à partir du benzène, on obtient 17,4 g (54 % de la théorie) de 5-diéthylamino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyéthyl)amino)-s-triazolo(1,5-a)-pyrimidine dont le point de fusion est de 342 à 343 K.

RE V E N D I C A T I O N S

1°) Composés nouveaux caractérisés en ce qu'ils sont constitués par des s-triazolo(1,5-a)pyrimidines répondant à la formule générale (1) suivante :



où les substituants ont les significations suivantes :

- R₂ et R₃ peuvent être un atome de H, un groupe alcoyl dont la longueur de chaîne est C₁ à C₃, ou un atome d'halogène
- 15 - R₄ est un groupe alcoyl, linéaire ou ramifié d'une longueur de chaîne de C₄ à C₉, éventuellement des groupes aralcoyl substitués par des groupes alcoyl ou alcoyl, d'une longueur de chaîne de C₁ à C₃, des restes 2,5-dioxaheptyl-ou 3-oxahexyl,
- 20 - R₅ est un atome de H, un groupe alcoyl d'une longueur de chaîne de C₁ à C₃, un groupe hydroxyéthyl ou hydroxypropyl,
- R₆ et R₇ sont un atome de H, un groupe alcoyl linéaire ou ramifié d'une longueur de chaîne de C₁ à C₅, R₆ et R₇ pouvant être aussi des parties constituantes d'un cycle
- 25 cyclo-aliphatique.

Les substituants en positions 5 et 7 peuvent aussi être intervertis.

- 2°) s-triazolo(1,5-a)pyrimidines suivant la revendication 1, caractérisées en ce qu'elles sont constituées particulièrement par les :
- 30 - 5-Pipéridino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,(-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 35 - 5-Diéthylamino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β-hydroxyéthyl)-amino)-s-

triazolo(1,5-a)pyrimidine

- 5-Pipéridino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

- 5-Morpholino-7-(N-(n-(n-butyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)

5 -s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

- 5-Pipéridino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)

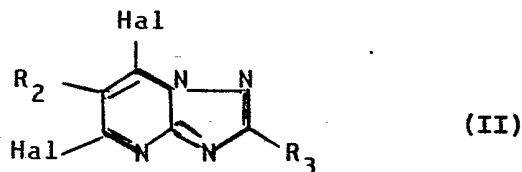
-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

- 5-Diéthylamino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-

amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine

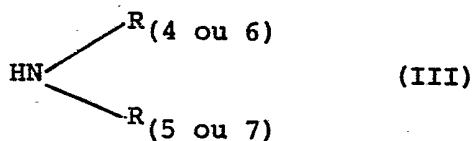
10 3°) Procédé pour la préparation des composés suivant la formule (1) de la revendication 1 et en particulier des composés de la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir des triazolopyrimidines de la formule générale (II)

15



20 où R_2 et R_3 ont la même signification qui a été donnée pour la formule (I) ci-dessus, et où Hal indique un atome de chlore ou de brome, avec des amines de formule générale (III)

25



30 où R_4 , 5 , 6 , 7 ont les significations déjà données. Les réactions s'effectuant en deux étapes, en présence de solvants, la première étape, à des températures pouvant aller jusqu'à 293 K et la seconde à des températures pouvant aller jusqu'au point d'ébullition du solvant.

35 4°) Composés nouveaux pour la mise en oeuvre de produits médicaux, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par un des composés répondant à la formule (I), et en particulier par les composés suivants :

- 5-Pipéridino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β -hydroxyethyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(n-pentyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5 - 5-Diéthylamino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Pipéridino-7-(N-(n-hexyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Morpholino-7-(N-(n-butyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 10 - 5-Pipéridino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine
- 5-Diéthylamino-7-(N-(éthoxyéthyl)-N-(β -hydroxyéthyl)-amino)-s-triazolo(1,5-a)pyrimidine