



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 218 622 A1

3(51) C 07 D 487/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) W P C 07 D / 250 237 7

(22) 27.04.83

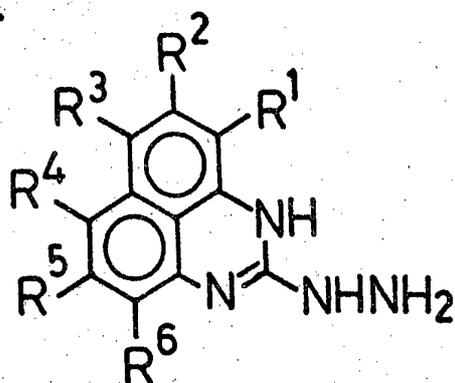
(44) 13.02.85

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD

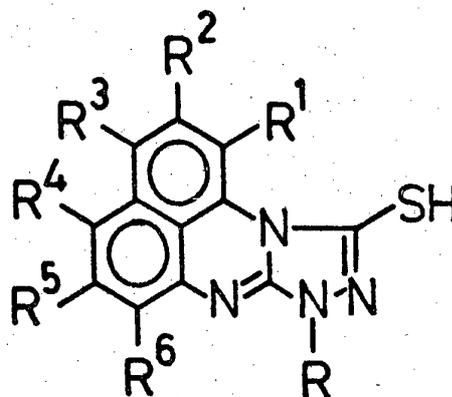
(72) Burkhardt, Udo, Dr. Dipl.-Chem.; John, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 10-Mercapto-8H-[1,2,3]-triazolo[4,3-a] perimidinen und ihren Salzen

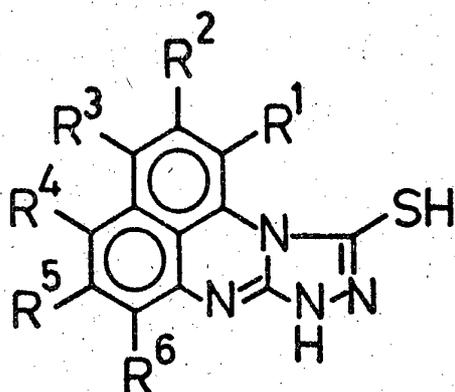
(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a] perimidine und deren Salze für die pharmazeutische und medizinische Praxis zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird ein 2-Hydrazinoperimidin der allgemeinen Formel I mit Schwefelkohlenstoff oder mit Senfölen unter Erwärmen zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IIa umgesetzt. Die Salze der allgemeinen Formel IIb sind aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IIa durch Umsetzung mit einer Säure HX leicht zugänglich. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II sind für die Anwendung als blutdrucksenkende Pharmaka von Interesse. Formeln I, II, IIa und IIb



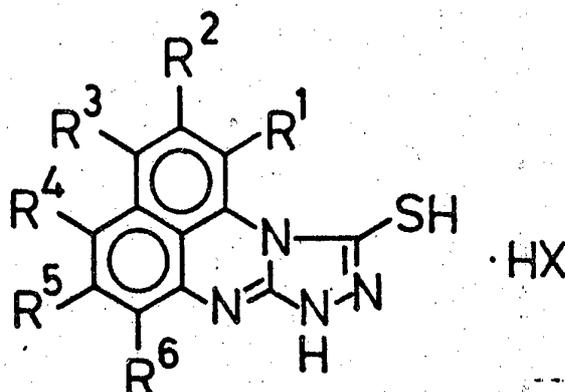
I



II



IIa



IIb

1

Verfahren zur Herstellung von 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a]perimidinen und ihren Salzen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, d.h. von 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidinen der allgemeinen Formel IIa und ihren Salzen der allgemeinen Formel IIb.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Pharmazie und die Medizin von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß verschiedene 1H-Perimidine in der pharmazeutischen und medizinischen Forschung eingesetzt werden, um kranke Säuger zu heilen bzw. ihr Befinden zu verbessern, so z.B. 2-Hydrazino-3a,4,5,6-tetrahydroperimidine (DE-Offenlegungsschrift 28 16 123, C 07 D 239/70), die blutdrucksenkend wirken und 2-substituierte Perimidine, wie z.B. 2-Arylperimidine (DD 139 849, C 07 D 239/70), die die Immunreaktion bei Säugern unterdrücken.

Des weiteren werden 2-substituierte Perimidine beschrieben, die die Bildung von Geschwüren, speziell von Magengeschwüren, hemmen, indem sie eine Verminderung der Sekretion der Magensäure bewirken (z.B. US 3,956,496; A 61 K 31/505). Kombinierte 1-Dialkylaminomethyl-2-alkyl-perimidine (US

3,956,497; A 61 K 31/505) und 1-Alkyl-2-R-perimidine (US 3,966,933; A 61 K 31/505) dienen, ebenso wie 2-Acetyl-methylenperimidin (US 3,966,935; A 61 K 31/505), demselben Zweck.

1-Substituierte Perimidine, wie 2-Perimidinylethanol und 2-Perimidinylacetonitril, haben ebenfalls eine inhibierende Wirkung auf die Sekretion der Magensäure (US 3,957,991; A 61 K 31/505).

10-Mercapto-8H-[1,2,3]-triazolo[4,3-a]perimidine der allgemeinen Formel IIa und deren Salze der allgemeinen Formel IIb sind jedoch noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, biologisch aktive 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidine und deren Salze der pharmazeutischen und medizinischen Praxis zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidinen und ihren Salzen zu entwickeln, das von technisch leicht zugänglichen Ausgangsstoffen ausgeht.

Erfindungsgemäß setzt man ein 2-Hydrazinoperimidin der allgemeinen Formel I mit Schwefelkohlenstoff oder einem Senföl in einem Lösungsmittel zu einem 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidin der allgemeinen Formel IIa um. Man arbeitet unter Erwärmen, im allgemeinen in der Siedehitze des Lösungsmittels. Ein Salz der allgemeinen Formel IIb stellt man durch Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel IIa mit einer Säure HX her.

In den allgemeinen Formeln stehen R für H oder H·HX; R¹ bis R⁶ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl (C₁-C₅), Halogen, Nitro, -NR⁸R⁹ (mit R⁸,R⁹ = unabhängig voneinander H, Alkyl (C₁-C₅) oder Aryl), Hydroxy, Alkoxy (C₁-C₅), Aryl-

oxy, Mercapto, Alkylthio (C_1-C_5), Arylthio, Sulfonyl, Carboxyl; R^7 für Wasserstoff, Alkyl (C_1-C_{20}) oder ggf. substituiertes Aryl; X für das Anion einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Halogenid, Sulfat, Tetrafluoroborat, Perchlorat, p-Toluolsulfonat oder das Anion einer Carbonsäure. Als Beispiele für geeignete Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel I seien genannt:

2-Hydrazinoperimidin, 4-Chlor-, 4-Brom-, 4-Sulfonyl-, 4-Hydroxy-, 4-Alkoxy-, 4-Aryloxy-, 4-Mercapto-, 4-Alkylthio-, 4-Arylthio-, 5-Nitro-, 5-Amino-, 6-Chlor-, 6-Brom-, 6-Nitro-, 6-Amino-, 6-Alkylamino-, 6-Arylamino-, 6-Hydroxy-, 6-Alkoxy-, 6-Aryloxy-, 6-Carboxy-, 9-Hydroxy-, 4,5-Disulfonyl-, 4,7-Dimethyl-, 4,8-Dimethyl-, 4,9-Disulfonyl-, 4,9-Dihydroxy-, 4,9-Dimethoxy-, 4,9-Diamino-, 5,8-Dinitro-, 5,8-Diamino-2-hydrazinoperimidine.

Verwendet man Schwefelkohlenstoff, so führt man die Reaktion in Gegenwart einer Base durch. Geeignet sind Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide, insbesondere Kalium- oder Natriumhydroxid. Als Lösungsmittel setzt man polar-protische Lösungsmittel, z.B. Ethanol ein. Abschließend wird die Base mit Säure neutralisiert und aus einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid oder Mischungen von Dimethylformamid mit anderen Lösungsmitteln, umkristallisiert.

Ist der Reaktionspartner des 2-Hydrazinoperimidins der allgemeinen Formel I ein Senföl, z.B. Phenylisothiocyanat oder Methylisothiocyanat, so erfolgt die Umsetzung in einem basischen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise in Pyridin.

Die Salze der allgemeinen Formel IIb sind aus der Verbindung der allgemeinen Formel IIa analog bekannten Verfahren zur Herstellung von Salzen stickstoffheterocyclischer Verbindungen durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure HX leicht zugänglich. Beispielsweise werden durch Überschichten

des Mercaptotriazoloperimidins der allgemeinen Formel IIa mit wenig Ether, Versetzen mit Perchlorsäure und anschließendes Umkristallisieren aus Eisessig Perchlorate ($X=ClO_4$) erhalten.

Um die Salze der allgemeinen Formel IIb als pharmazeutische Wirkstoffe einzusetzen, stellt man insbesondere solche Salze her, deren Anion X das Anion einer physiologisch verträglichen Säure ist. Solche Säuren sind z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Dichloressigsäure, Propionsäure, Benzilsäure, Salicylsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Adipinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Nicotinsäure.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind neu. Die Erfindung liefert ein einfaches Verfahren zu ihrer Herstellung, das von technisch leicht zugänglichen Ausgangsstoffen ausgeht. Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel II befinden sich solche, die biologisch aktiv sind und beispielsweise eine blutdrucksenkende Wirkung zeigen.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

10-Mercapto-8H-1,2,4-triazolo[4,3-a]perimidin

2,4 g (12,1 mmol) 2-Hydrazinoperimidin, 240 ml Ethanol, 2-3 KOH-Plätzchen und 2 ml Schwefelkohlenstoff werden fünf Stunden unter Rückfluß gehalten, dann mit 50 %iger Essigsäure neutralisiert und über Nacht stehengelassen. Man saugt ab, engt die Mutterlauge auf ein Drittel ein, gewinnt eine weitere Fraktion, vereinigt beide und kristallisiert aus Dimethylformamid/Methanol 1/1 v/v um.

Ausbeute: 2,3 g (78,9 % d. Th.), Fp: bis 360 °C allmähliche
Zersetzung

$C_{12}H_8N_4S$	240,28	Ber.	C	59,93	H	3,36	N	23,32
		Gef.	C	60,13	H	3,51	N	23,01

MS (m/z): 240 (100 %) M^+ , 213 (25,0 %), 208 (31,3 %), 183
52,3 %), 166 (41,4 %).

Beispiel 2

10-Mercapto-8H- $\{1,2,4\}$ -triazolo $\{4,3-a\}$ perimidin

4,0 g (20 mMol) 2-Hydrazinoperimidin und 2,7 g (2,4 ml, 20 mMol) Phenylisothiocyanat werden 1,5 Stunden in 50 ml Pyridin zum Sieden erhitzt. Anschließend filtriert man, engt i. Vak. auf ein Drittel des Volumens ein und läßt kristallisieren. Dann saugt man ab und wäscht zweimal mit wenig Methanol. Nach dem Trocknen erhält man 4,2 g = 87,5 % d. Th. Aus der Mutterlauge lassen sich weitere 0,15 g Substanz gewinnen.

Ausbeute gesamt: 4,35 g (90,6 % d. Th.), Fp: bis 360 °C allmähliche Zersetzung.

$C_{12}H_8N_4S$	240,28	Ber.	C	59,93	H	3,36	N	23,32
		Gef.	C	59,42	H	3,11	N	23,47

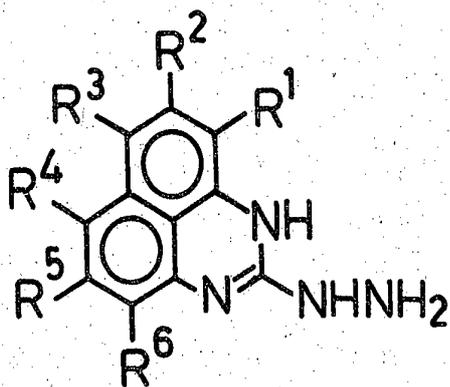
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidinen und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-Hydrazinoperimidin der allgemeinen Formel I mit Schwefelkohlenstoff oder einem Senföl in einem Lösungsmittel unter Erwärmen zu einem 10-Mercapto-8H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]perimidin der allgemeinen Formel IIa umsetzt und dieses gegebenenfalls mit einer Säure HX in ein Salz der allgemeinen Formel IIB überführt, wobei in den allgemeinen Formeln R für H oder H·HX; R¹ bis R⁶ unabhängig voneinander für H, Alkyl (C₁-C₅), Halogen, Nitro, -NR⁸R⁹ (mit R⁸, R⁹ = unabhängig voneinander H, Alkyl (C₁-C₅) oder Aryl), Hydroxy, Alkoxy (C₁-C₅), Aryloxy, Mercapto, Alkylthio (C₁-C₅), Arylthio, Sulfonyl, Carboxyl; R⁷ für H, Alkyl (C₁-C₂₀) oder ggf. substituiertes Aryl; X für das Anion einer anorganischen oder organischen Säure stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung in der Siedehitze des Lösungsmittels durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel I mit Schwefelkohlenstoff in einem polar-protischen Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umsetzt.
4. Verfahren nach Punkt 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Base Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, andere Alkalimetallhydroxide oder Erdalkalimetallhydroxide einsetzt.
5. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem Senföl in einem basischen organischen Lösungsmittel umsetzt.

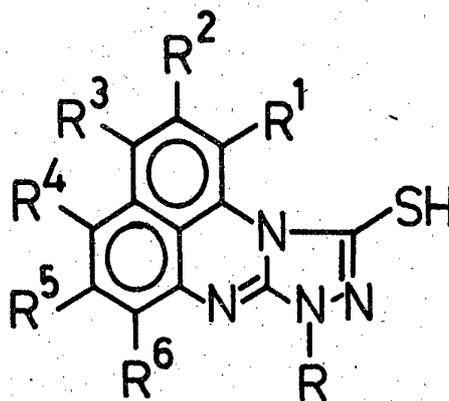
6. Verfahren nach Punkt 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Lösungsmittel Pyridin verwendet.

Hierzu 1 Seite Formeln

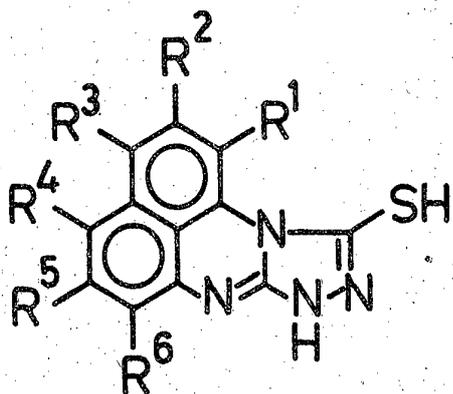
Formelbild



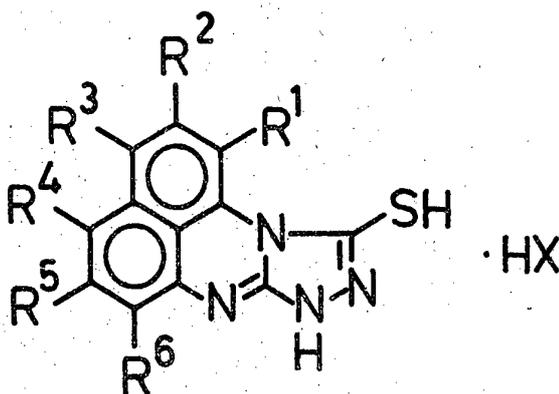
I



II



IIa



IIb