



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3884102/23-04
(22) 16.04.85
(31) WP C 07 D/262043.8
(32) 17.04.84
(33) DD
(46) 23.03.89. Бюл. № 11
(71) ФЕВ Дойчес Хюдриверк Родлебен (DD)
(72) Мартина Баллнус, Эрнст Тенор, Экехард Томас, Руди Паше, Хас-Юрген Мест, Ханс-Ульрих Блок, Петер Мектц и Ингрид Хайрот (DD)
(53) 547.791.07(088.8)
(56) Патент ГДР № 61269, кл. 12p 10/10, опублик. 1968.
Патент ГДР № 70885, кл. C 07 d 57/18, опублик. 1970.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 5-ПИПЕРИДИНО-7-[N-(н-ПЕНТИЛ)-N-(β-ОКСИЭТИЛ)-АМИНО]-S-ТРИАЗОЛ(1,5-а)ПИРИМИДИНА
(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности полу-

чения 5-пиперидино-7 [N-(н-пентил)-N-(β-оксиэтил)амино]-S-триазоло (1,5-а)пиримидина, обладающего сосудорасширяющим, инотропным и антиаритмическим действием, что может быть использовано в медицине. Цель изобретения - создание нового более активного соединения указанного класса. Его синтез ведут реакцией 5,7-дихлор-S-триазол(1,5-а)пиримидина с н-пентилэтаноломином при 10-15°C с последующим добавлением пиперидина при 40-50°C с проведением процесса в среде низшего спирта - этанола и выделением целевого продукта с 80%-ным выходом и т. пл. 117-118°C. Новое вещество по сравнению с трипидилом оказывает большее торможение агрегации тромбоцитов и лучшее влияние на силу сокращения сердца при токсичности LD₅₀ = 230 мг/г против 150 мг/кг. 6 табл.

1

Изобретение относится к способу получения нового производного триазолопиримидина, конкретно к способу получения 5-пиперидино-7-[N-(н-пентил)-N-(β-оксиэтил)-амино]-S-триазоло(1,5-а)пиримидина, обладающего сосудорасширяющим, инотропным, антиаритмическим действием.

Цель изобретения - получение нового производного триазолопиримидина, обладающего большей активностью, чем структурный аналог подобного действия - трипидил.

Пример 1. 18,9 г 5,7-дихлор-S-триазол(1,5-а)пиримидина раство-

2

ряют или суспендируют в 50 мл этанола и при 278-283 К медленно (при перемешивании) смешивают с раствором 26,1 г н-амилэтаноломина в 25 мл этанола. После окончания добавления смесь выдерживают в течение 1 ч при 10-15°C и затем добавляют к образующейся суспензии при 20-25°C раствор 17,0 г пиперидина в 20 мл этанола. Смесь выдерживают в течение 3 ч при 40-50°C, упаривают, растворяют в 100 мл метиленхлорида, трижды промывают водой порциями по 75 мл и отделяют воду. Метиленхлорид отгоняют, а остаток подвергают кри-

сталлизации. После перекристаллизации из бензина получают 26,5 г 5-пиперидино-7-[N-(н-пентил)-N-(β-окси-этил)-амино]-S-триазол(1,5-а)пиримидина - соединение В (80% от теоретического выхода) с т. пл. 117-118°C.

Следующие примеры иллюстрируют биологическое действие полученного соединения.

Пример 2. Агрегация кровяных пластинок человека арахидоновой кислотой (АА) или U-46619.

9 объемов крови доноров, которые в течение 10 последних дней не принимали никаких медикаментов, обрабатывались 1 объемом 3,8%-ного раствора тринатрийцитрата и подвергались центрифугированию при 200 g при комнатной температуре в течение 10 мин. Обогащенная пластинками плазма (ОПП) отбиралась пипеткой, покрытой силиконом, и в течение эксперимента (максимум в течение 3 ч) хранилась при комнатной температуре.

Соединение В растворялось в смеси растворителей из этанола и хлороформа (1:1), одинаковые части вводились в измерительные кюветы и смесь органического растворителя вливалась в токе азота. После добавления 0,3 мм ОПП и 0,1 мл физиологического NaCl-раствора и предварительного выдерживания в течение 2 мин при 37°C производилось разъединение агрегатов посредством арахидоната натрия (0,4-0,7 ммоль/л) или посредством TXA₂-агониста U-46619 (0,2-0,8 ммоль/л). Измерение хода агрегации производилось в соответствии с методом Борна (Born 9.V.R. U Cross, UI: I Physiol, 1963, 168, 178).

Получены необходимые для 50%-ного торможения агрегации концентрации исследуемого соединения в непосредственном сравнении с трапидилом.

В табл. 1 показано воздействие на агрегацию тромбоцитов ОПП человека соединения В по сравнению с трапидилом (PIC₅₀ - равно отрицательному логарифму средней молярной концентрации торможения).

Как показывают результаты табл. 1, производные обладают значительно более сильным антиагрегативным действием по сравнению с трапидилом.

Пример 3. Торможение агрегации тромбоцитов на кроликах и крысах.

Обогащенная пластинками плазма получена из цитратной крови кроликов и крыс посредством центрифугирования при 200 g при комнатной температуре и в течение эксперимента хранилась в полимерных шприцах при комнатной температуре. При исследованиях на кроликах к 0,4 мл ОПП добавлялось к гомологичной плазме проверяемое вещество в 0,9%-ном растворе NaCl (50 мкл) и через 3 мин предварительной выдержки при 37°C вызывалась агрегация посредством арахидоновой кислоты (75-210 ммоль/л).

Пластины крыс подвергались сепарированию и суспендировались в буфере Михаелиса (pH 7,4) и дефибрированной гомологичной плазме (1:1). К 1,2 мл этой суспензии пластинок добавлялись 10 мкл раствора препарата в этаноле и через 2 мин предварительной выдержки при 37°C начиналась агрегация путем добавления арахидоновой кислоты (2 ммоль/л конечную концентрацию в кюветке). Измерение агрегации производилось нефелометрически по методу Борна (Born 9. VR. U Cross, UI.: I. Physiol, 1963, 168, 178).

В табл. 2 показано торможение агрегации тромбоцитов, вызываемое арахидоновой кислотой, на кроликах и крысах *in vitro*.

Сравнение средних молярных тормозящих концентраций (табл. 2) показывает также в этих экспериментах существенно более сильно выраженное противоягрегационное действие нового соединения по сравнению с трапидилом.

Пример 4. Воздействие на агрегацию тромбоцитов *in vivo*.

Интравенозная аппликация арахидоновой кислоты у кроликов вызывает агрегацию тромбоцитов, в особенности в сосудах легких, симптомы удушья и летальный эффект. Уже в низких бессимптомно протекающих концентрациях арахидоновой кислоты агрегационное действие на основании (transienten) непосредственно после инъекции доказуемого количества свободно циркулирующих тромбоцитов в периферийной крови может быть установлено количественным путем и доказана эффективность вводимых до этого лекарственных препаратов. У ненаркотизированных кроликов обоего пола после отбора пробы из ушной вены определялось количество кровяных пластинок посред-

вом фазовоконтрастного микроскопа. Затем вводился арахидоновокислый натрий в дозе 0,1 мг/кг (i.v.) и количество тромбоцитов после этого определялось снова через 1/2, 1, 2, 3, 5 и 10 мин. В качестве количественного критерия для вызываемой арахидоновой кислотой тромбоцитопении использовалась площадь, ограниченная процентным снижением количества пластинок, и ее значение для животных контрольной группы принималось за 100%. Для проверки *in vivo* эффективности проверяемых препаратов последние после определения индивидуальной АА-реакции невозбудимости в виде суспензии в сверхбыстронабухающей целлюлозе вводились посредством мягкого зонда *per oral* и описанным порядком степень тромбоцитопении снова определялась после инъекции арахидоновой кислоты через 21, 2, 4, 6 и 24 ч после введения препарата.

В табл. 3 показано воздействие на агрегацию инъектированием арахидоновой кислоты у кроликов *in vivo*.

Результаты табл. 3 показывают в сравнении с трапидилом превосходящую эффективность по торможению агрегации нового соединения и одновременно доказывают также его эффективность *in vivo*.

Пример 5. Образование TXA_2 и ее воздействие на пластинки кроликов после вызывания агрегации исследовалось с помощью арахидоновой кислоты. Получение ОПП и вызывание агрегации проводилось в условиях примера 2. Через 90 с после введения АА равные части содержимого кюветок использовались для биологического определения содержания TXA_2 . Определение содержания тромбоксана A_2 производилось на спирально вырезанной полоске сосуда *A. Mesenterica* кролика посредством суперфузионной техники. В качестве суперфузионной жидкости использовался раствор тирода, который для повышения селективности *Blocker-substanzen* веществ содержал пропранолол (5 мг/мл), пентоламин (1 мкг/мл), атропин (0,25 мкг/мл). Чувствительность полоски сосуда определялась посредством ЕМА (9,11-эпоксиметано-15-[S]-гидрокси-проста-5,13-динная кислота U-44069) в диапазоне доз 1-25 мг, а сокращения регистрировались на самопишущем приборе посредством

индуктивного преобразователя. По сравнению с трапидилом новое производное отличается более интенсивным торможением боксов тромбов.

В табл. 4 показано образование TXA_2 в стимулированных арахидоновой кислотой кровяных пластинках кролика при воздействии нового соединения.

Пример 6. Инотропное действие.

Влияние силы сокращения сердца исследовалось на изолированном предсердии морской свинки (Rechle). Спонтанно действующие сердечные препараты суспендировались в 25-миллилитровых ванночках для органов с протекающим через тиродный раствор O_2 , а сокращения измерялись посредством механико-электрических преобразователей полуметрически.

Новое соединение отличалось положительной изотропной эффективностью на изолированном препарате предсердия морской свинки.

Необходимые для 50%-ного усиления силы сокращения дозы в виде отрицательного логарифма соответствующих молярных концентраций показаны в табл. 5 и подтверждают превосходящую по сравнению с трапидилом эффективность.

Пример 7. Острая токсичность.

Острая токсичность нового соединения проверялась на самцах NMRI - мышей после интраперитонеальной или интравенозных применений. Соединения суспендировались в быстро набухающей целлюлозе (i.p.) или растворялись в винной кислоте (i.v.) и вводились. Определение LD_{50} производилось по способу Zitchfield и Wilcoxon.

В табл. 6 показана острая токсичность на мышах LD_{50} .

Формула изобретения

Способ получения 5-пиперидино-7-[N-(н-пентил)-N-(β -оксиэтил)-амино]-S-триазоло(1,5-а)пиримидина, отличающийся тем, что, 5,7-дихлор-S-триазол(1,5-а)пиримидин подвергают взаимодействию с н-пентилэтанолламинном при 10-15°C, а затем с пиперидином при 40-50°C, причем весь процесс проводят в нижнем спирте, предпочтительно в этаноле, с последующим выделением целевого продукта известным способом.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Торможение агрегации тромбоцитов (PIC ₅₀)		5
	АА	U-46619	
В	4,66	5,09	10
Трапидил	3,75	3,74	

Т а б л и ц а 2

Соединение	PIC ₅₀		15
	Кролики	Крысы	
Трапидил	4,05	2,49	20
В	4,97	3,75	

Т а б л и ц а 3

Соединение	Доза, мг/кг	Торможение вызываемой АА-тромбоцитопении, %, через, ч						25
		1	2	4	6	24		
Трапидил	20	14	24	6	0	0	30	
	50	90	96	74	72	17		
В	10	45	67	71	48	41		

Т а б л и ц а 4

Соединение	Доза, мкмоль/л	Торможение, %, образования ТХА ₂	PIC ₅₀
Трапидил	50	23,8	4,03
	100	52,8	
	150	75,2	
В	5	22,6	5,01
	10	62,4	
	25	94,9	

Т а б л и ц а 5

Соединение	Усиление сокращений на изолированном препарате предсердия (pED ₅₀)
Трапидил	3,84
В	4,20

Т а б л и ц а 6

Соединение	i.p.	i.v.
Трапидил	150(124-194)	115(104-127)
В	230(193-274)	62(62-75)

Редактор С. Пекаръ

Составитель Г. Коннова

Техред Л. Сердюкова

Корректор Л. Пилипенко

Заказ 1220/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101