

## 관상혈관 확장제인 8-*tert*-Butyl-6, 7-Dihydro-5-Methyl-8H-Pyrrolo [3, 2-e]-s-Triazolo-[1, 5-a] Pyrimidine (Bumepidil)의 합성

서명은 · 김혜경 · 김중협\*

이화여자대학교 약학대학 · \*한국과학기술원

(Recived June 9, 1987)

Novel Synthesis of 8-*tert*-Butyl-6, 7-Dihydro-5-Methyl-8H-Pyrrolo [3, 2-e]-s-Triazolo-[1, 5-a] Pyrimidine (Bumepidil), a New Cardiovascular Agent

Myung Eun Suh, Hae Gyung Kim and Jung Hyup Kim\*

*College of Pharmacy, Ewha Woman's University, Seoul 120 and*

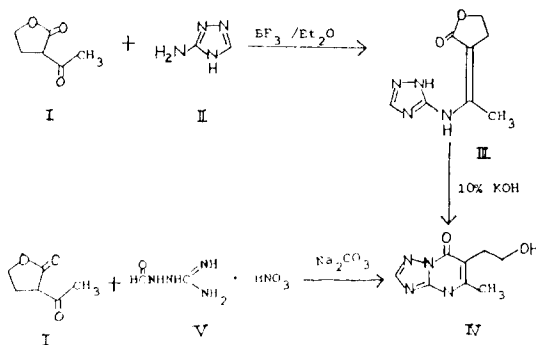
*\*Korea Advanced Institute of Science and Technology, Seoul 135, Korea*

**Abstract**—8-*tert*-Butyl-6, 7-dihydro-5-methyl-8H-pyrrolo [3, 2-e]-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine (Bumepidil), one of the s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives, has been recently found to be the most promising potential coronary vasodilator and antihypertensive agent. In this report, a new synthetic approach for Bumepidil, via direct N-amination of amino pyrimidine intermediate, was studied and found to be useful method. The novel synthetic method comprise the following steps, acylation of  $\gamma$ -butyrolactone, condensation with guanidine, direct N-amination, cyclization, chlorination, and finally cyclization using *tert*-butyl amine.

s-Triazolo [1, 5-a] pyrimidine 유도체들은 관상혈관 확장제로써 알려져 있는데<sup>1)</sup> triazolo pyrimidine에 diethyl amino기가 붙거나 thiophene, pyran, pyridine, pyridazine에 fused된 구조의 화합물들이 합성되어져 있다.

이들 화합물 중에서도 8-*tert*-Butyl-6, 7-dihydro-5-methyl-8H-pyrrolo [3, 2-e]-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine (Bumepidil)이 관상혈관 확장 및 항고혈압작용이 가장 탁월한 것으로 알려져 있다.<sup>2)</sup> 그 특징적 약리작용은 동물실험으로 보고되어져 있는데<sup>3-6)</sup> 심장에 부담을 주지 않고 관상혈관을 확장시켜서 관상혈류를 증가시키며, coronary ligation에 의한 ventricular ectopics에 있어서 항부정맥작용을 가진다고 되어 있다.

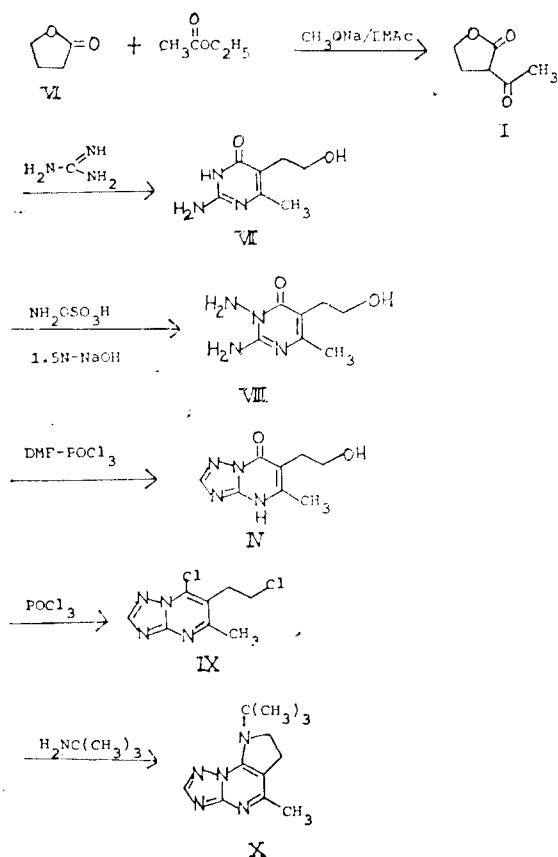
이 Bumepidil은 Scheme 1. 에서 보여주는 것처럼 Sato 등에 의해 합성되었는데<sup>7,8)</sup> Bumepidil



Scheme 1.

합성의 key intermediate인 s-triazolo pyrimidine 은 2가지 방법으로 합성되어지며, 이것을 chlorination시킨 뒤 *tert*-butylamine으로 cyclization시켜서 얻게 된다.

Key intermediate인 6-hydroxyethyl-5-methyl-



Scheme 2.

s-triazolo-[1, 5-a] pyrimidine-7(4H)-one (IV)을 보다 쉽게 합성하기 위해 본 연구에서는 Scheme II에서 보여주는 것처럼 새로운 두 방법을 사용하여 Bumepidil (X) 합성에 성공하였다.

2-Amino-5-(β-hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidine(VII)에 hydroxylamine-O-sulfonic acid를 반응시켜 N-amination시켜 54%의 수율로 2, 3-diamino-5-(β-hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone(VIII)을 얻은 뒤 DMF와 POCl<sub>3</sub>를 사용하여 Vilsmeier-Haack reaction에 의한 고리화 반응을 일으켜 72%의 수율로 Key intermediate인 6-hydroxyethyl-5-methyl-s-triazolo-[1, 5-a] pyrimidine-7(4H)-one(IV)을 합성하고 계속해서 POCl<sub>3</sub>를 사용하여 chlorination시켜 78% 수율로 7-chloro-6 (β-chloroethyl) -5- methyl -s- triazolo [1, 5-a] pyrimidine (IX)을 얻은 뒤 tert-butyla-

mine으로 cyclization시켜 최종 물질인 Bumepidil (X)을 70% 수율로 합성하였다.

### 실 험

시약 및 기구—합성에 사용한 시약은 Aldrich Chem Co.로부터 구입사용하였으며 용매는 특급 또는 일급시약을 사용하였다. Melting point는 Thomas-Hoover Capillary apparatus를 사용하여 측정하였고 원소분석은 KAIST 분석실을 이용하여 Perkin-Elmer Model 240C elementary analyzer로 분석하였다.

NMR은 AM-200-SY BRUKER와 Varian T-60A Spectrometer로부터 TMS를 reference로 하여 δ 단위로 표시하였으며, IR은 Analect FX-6160 FT-IR을 사용하였으며, peak 위치는 파동수 (cm<sup>-1</sup>)로 나타내었다. UV는 Beckmann DN7 Spectrometer를 사용하여 측정하였으며, TLC는 kieselgel 60F-254(Merck) glass plate를 사용하여 I<sub>2</sub> 발색병과 UV lamp로 확인하였다.

α-Acetyl-γ-butyrolactone (I)의 합성—Sodium methoxide 70. 4g(1. 25mol)을 N, N-dimethyl acetamide 352g에 45~50°C로 가온하여 용해시킨 후 교반해주면서 γ-butyrolactone 86. 1g (1mol)과 ethylacetate 132. 2g (1. 5mol)의 혼합용액을 천천히 적가한다. 적가가 끝난 뒤 45°C에서 계속하여 3. 5시간 교반한 후 ice-bath에서 냉각시킨 다음 methylene chloride 129ml, acetic acid 27. 8ml와 증류수 175ml를 가해 준다. 유기층을 분리 여과한 뒤 용매를 감압 증류시켜 제거하였다. 잔여분을 감압 분별증류하여 bp<sub>5</sub> 107~108°에서 83g의 α-acetyl-γ-butyrolactone을 얻었다.

Yield : 64. 8%

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>, δ) : 4. 4 (t, 2H, -OCH<sub>2</sub>, J=7 Hz), 3. 75(dd, 1H, -OC-CH-CO-, J=8Hz, 7Hz), 2. 0~3. 0(m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2. 45(s, 3H, -COCH<sub>3</sub>)

2-Amino-5-(β-hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone(VII)의 합성—금속 sodium 8. 3g(0. 36mol)을 무수 ethanol 300ml에 용해시켜 만든 sodium ethoxide 용액에 guanidine 염산염 34. 4g (0. 36mol)을 가한 뒤 30분간 상온에서

교반하고 불용성염을 여과제거한다. 여액에  $\alpha$ -acetyl- $\gamma$ -butyrolactone 38.44g (0.3mol)을 방울방울 떨어뜨린 뒤 계속해서 3시간 가열 환류시킨다. 생성된 흰색침전을 분리여과하여 ethanol로 세척해주고 여액은 증발 농축시킨 뒤 acetic acid로 중화하여 흰색침전을 얻은 뒤 두 침전을 모아 뜨거운 증류수로 재결정하여 35.5g의 순수한 product를 얻었다.

Yield: 70%

m.p 267~272°C dec.

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.2(s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 3.0(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.5(t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.0(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ )

UV(0.1N-HCl) :  $\lambda_{\text{max}}$  225.5nm( $\epsilon$  8996), 263.5nm (8371)

(0.1N-NaOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  231.5nm ( $\epsilon$  89), 277.0nm (7393)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3380, 3045, 1644

**2, 3-Diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (VIII)의 합성**—2-Amino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone 11.66g(69mmol)을 1.5N-NaOH solution 173ml (0.25mol)에 용해시켜 ice bath로 냉각시켜주면서 hydroxylamine-O-Sulfonicacid 11.7g(0.1mol)을 냉각된 증류수 40ml에 용해시켜 방울방울 떨어뜨린다. 혼합용액을 10°C를 유지하면서 3시간 교반한다. 생성된 흰색침전을 여과하여 냉각수로 세척, 건조시킨 뒤 뜨거운 증류수 140ml로 재결정하여 6.9g의 product를 얻었다.

Yield: 54%

m.p: 225~228°C

Anal. Calcd. for  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$  : C, 45.64; H, 6.57; N, 30.42

found: C, 45.60; H, 6.60; N, 30.40

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 6.6(s, 2H, C- $\text{NH}_2$ ), 5.3(s, 2H, N- $\text{NH}_2$ ), 3.3(t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.5(t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ),

UV(0.1N-HCl) :  $\lambda_{\text{max}}$  263.0nm( $\epsilon$  7720)

0.1N-NaOH) :  $\lambda_{\text{max}}$  227.0nm ( $\epsilon$  8198), 286.0nm (10122)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3356, 3085, 1670, 1622

**6-Hydroxyethyl-5-methyl-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine-7(4H)-one (IV)의 합성**—2, 3-Diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone 3g과 사용직전 증류시켜 얻은 N, N-dimethyl formamide 50ml, phosphorous oxychloride 6ml의 혼합용액을 상온에서 3시간 교반한 다음 ether 100ml와 hexane 100ml를 가해 잠시 교반한 뒤 유기층을 제거한다. 남은 층을 감압하에 농축시켜 잔여액을 methanol로 희석하여 NaOH로 중화시킨다. 불용성염을 여과 제거하고 여액을 감압하에 농축시킨다. Residue를 silicagel column을 사용하여 chloroform-methanol (15 : 1v/v%)로 elution시켜 product 2.25g을 얻었다.

Yield: 72%

m.p.: 265~266°C dec.

$^1\text{H}$ NMR(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ) : 8.1(s, 1H, triazol H), 3.5(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.6(t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ )

Anal. Calcd. for  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$  : C, 49.48; H, 5.9; N, 28.85

found : C, 49.30; H, 5.17; N, 28.60

UV(Ethanol) :  $\lambda_{\text{max}}$  210.5nm( $\epsilon$  19821), 248.0nm (4811), 279.0nm (9975)

IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 3256, 2935, 1638

**7-Chloro-6-( $\beta$ -chloroethyl)-5-methyl-s-triazolo-[1, 5-a] pyrimidine (IX)의 합성**—6-( $\beta$ -hydroxyethyl)-5-methyl-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine-7(4H)-one 1g(5mmol)과 phosphorous oxychloride 1.5ml의 혼합물을 3시간 가열환류시킨 뒤 남은 phosphorous oxychloride를 감압제거한다. 잔류물을 chloroform으로 희석시킨 뒤 소량의 물을 가해 sodium carbonate로 중화시킨다. 유기층을 분리하여 용매를 감압증발시키고 잔류물을 silica gel column을 사용하여 chloroform-methanol (15 : 1v/v%)로 elution시켜 0.9g의 product를 얻었다.

Yield: 78%

m.p.: 88~90°C

$^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ) : 8.5(s, 1H, triazol H), 3.8(t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ , J=7.2Hz), 3.4(t, 2H,  $-\text{CH}_2-$ , J=7.2Hz), 2.8(s, 3H,  $-\text{CH}_3$ )

UV (Ethanol) :  $\lambda_{max}$  215.5nm( $\epsilon$  38183), 279.5 nm (5400)

**8-tert-Butyl-6, 7-dihydro-5-methyl-8H-pyrrolo [3, 2-e]-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine (X)의 합성**—Ethanol 5ml에 7-chloro-6-( $\beta$ -chloroethyl)-5-methyl-s-triazolo [1, 5-a] pyrimidine 0.53g (2.29mmol), tert-butylamine 0.4ml (2.8 mmol)과 triethylamine 0.35ml를 가하여 5시간 가열환류시킨 뒤 용매를 감압 증류시켜 제거한다. 잔류액을 chloroform 20ml로 희석시킨 뒤 10 ml의 증류수를 가해 추출한다. 유기층을 분리하여 magnesium sulfate anhydrous로 건조시켜 여과한 뒤 용매를 감압 제거한다. Residue를 silica gel column을 사용하여 ethylacetate로 elution시켜 0.37g의 product를 얻었다.

Yield: 70%

m.p.: 176~177°C (lit<sup>2</sup>, 177~178°C)

<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ ) : 7.2(s, 1H, triazol H), 4.0 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>N, J=9.2Hz), 3.0(t, 2H, -CH<sub>2</sub>-, J=9.2Hz), 2.3(s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.7(s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

UV (Ethanol) :  $\lambda_{max}$  228nm ( $\epsilon$  13413), 283.5 nm(5213), 322.0nm (17226)

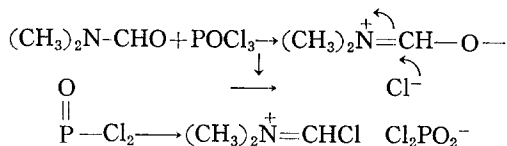
**결과 및 고찰**

**Acylation of  $\gamma$ -butyrolactone(VI)**— $\alpha$ -Acetyl- $\gamma$ -butyrolactone의 합성법은 몇 가지가 알려져 있다.<sup>9-11)</sup> 이 방법들은 모두 ethylene oxide gas를 사용하였으나 본 연구에서는 폭발성 ethylene oxide gas의 사용상 위험을 배제하고 실험상 간편성을 시도하기 위해  $\gamma$ -butyrolactone과 ethylacetate를 사용하여  $\alpha$  acetyl- $\gamma$ -butyrolactone을 합성하였다.

**2-Amino-5( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (VII)의 direct N-amination**—2, 3-Diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (VIII)을 합성하기 위하여 몇 가지 방법을 시도하였는데 O-mesitylene sulfonyl hydroxylamine을 사용하여<sup>14-16)</sup> 2, 3-diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidinium mesitylene sulfonate 형태로 N-aminated compo-

und.를 얻기 위한 실험은 실패하였고 출발물질만 회수하였다. 또한 aminoguanidine을 사용하여  $\alpha$ -acetyl- $\gamma$ -butyrolactone과 축합시켜 얻는 방법도 여러 개의 byproduct가 생성되어 원하는 compound의 분리가 어려웠는데 이것은 aminoguanidine의 reaction site가 3군데 존재하여 기인되는 것으로 보여진다. Hydroxylamine-O-sulfonic acid를 사용한<sup>17-19)</sup> direct N-amination은 매우 성공적이었다. 그 반응기전은 alkali media에서 hydroxylamine-O-sulfonic acid의 Nitrenium ion (NH<sub>2</sub><sup>+</sup>)의 conjugated base의 anionic nitrogen에의 electrophilic attack에 의한 것으로 보여진다.<sup>20)</sup> 또한 N-amination site가 2군데 존재하나 1-N위치에서는 6-methyl group의 steric hindrance에 의해 3-N의 amination이 더 선택적으로 일어나게 된다. 또한 2, 3-diamino compound의 <sup>1</sup>HNMR 상의 확인은 두 개의 amino group이 chemical shift 차이를 나타냈는데 2-amino group의 lone pair가 ring system과 delocalization을 일으켜 immonium resonance structure를 형성하여 deshielding 되어지는 것으로 설명되어진다.<sup>20)</sup> NMR상으로 확인된 바에 의하면 2-amino group이  $\delta$ 6.6에서 나타나며, 3-amino group은  $\delta$  5.3에서 나타났다.

**Cyclization of 2, 3-diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone (VIII)**—Heterocyclic vicinal diamino compounds는 acylating agents와 가열시 쉽게 triazole-hetero cyclic conjugated ring system을 형성하게 된다.<sup>14)</sup> 본 실험에서는 약염기성 diamino compounds의 cyclization에 널리 사용되는 DMF-POCl<sub>3</sub> reagent를 사용하여<sup>21,22)</sup> 상온에서 cyclization에 성공하였다. 반응 mechanism은 다음 식에서 보여주는 것처럼 iminium salt가 electrophilic intermediate로 작용하는 것으로 생각되어진다.



## 결 론

2-Amino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone(VII)을 염기성 조건하에서 hydroxylamine-O-sulfonic acid와 반응시켜 2,3-diamino-5-( $\beta$ -hydroxyethyl)-6-methyl-4(3H)-pyrimidone(VIII)을 성공적으로 합성하였고 이것을 DMF-POCl<sub>3</sub>를 사용하여 mild condition하에서 cyclization시켜 Bumepidil 합성의 key intermediate인 6-hydroxyethyl-5-methyl-s-triazolo [1,5-a]pyrimidine-7(4H)-one (IV)을 얻었다. 계속해서 key intermediate를 chlorination, tert-butylamine과의 cyclization에 의해 최종산물인 Bumepidil을 합성하였다.

## 문 헌

- 1) Tenor, E. and Ludwig, R.: *Pharzie* **26**, 534(1971).
- 2) Sato, Y., Shimoji, Y., Fujita, H., Nishino, H., Mizuno, H., Kobayasi, S. and Kumakura, S.: *J. Med. Chem.* **23**, 927 (1980).
- 3) Motomura, S., Satoh, K., Yamashita, S. and Taira, N.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **31**, 1238 (1981).
- 4) Kumakura, S. and Koike, H., et al.: *Arzneim-Forsch/Drug Res.* **31**, 785 (1981).
- 5) Ito, K., Kumakura, S. and Koike, H.: *Arch. Int. Pharmacodyn.* **244**, 73 (1980).
- 6) Kumakura, K. et al.: *Folia Pharmacol. Jap.* **74**, 172 (1978).
- 7) (a) *Japan Patent* **57**, 175, 193.  
(b) *Japan Kokai* **76**, 141, 896.  
(c) *Japan Kokai* **77**, 116, 497.
- 8) (a) *Japan Kokai* **77**, 144, 691.  
(b) *Japan Kokai* **81**, 49, 385.
- 9) *Pol. Patent* **152**, 162.
- 10) *Hung. Patent* **152**, 162.
- 11) *Japan Patent* **57**, 131, 779.
- 12) *Japan Patent* **58**, 99, 473.
- 13) Albert, S. and Géorge, H.H.: *J. Org. Chem.* **16**, 1153 (1951).
- 14) Tamura, Y., J.H. Kim and Ikeda, M.: *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 107 (1975).
- 15) Tamura, Y., Minamikawa, J., Miki, Y. and Ikeda, M.: *Tetrahedron Letters*, 4133 (1972).
- 16) Tamura, Y., Minamikawa, J., Symoto, K., Fujii, S. and Ikeda, M.: *J. Org. Chem.* **38**, 1239 (1973).
- 17) Huang, G. F., Okamoto, T. and Maeda, M.: *Tetrahedron Letters*, 4541 (1973).
- 18) Sheradsky, T.: *Tetrahedron Letters*, 1909(1968)
- 19) Kawazoe, Y. and Huang, G.F.: *Chem. Pharm. Bull.* **20**, 2073 (1972).
- 20) Broom, D. and Robins, R.K.: *J. Org. Chem.* **34**, 1025 (1969).
- 21) Clark, J. and Lister, J.H.: *J. Chem. Soc.* 5048 (1961).
- 22) Anderson, G.L., Rizkalla, B.H. and Broom, A.D.: *J. Org. Chem.* **39**, 937 (1974).