



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 274 030 A5

4(51) C 07 D 487/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 314 699 1
(31) P3712735.7(22) 13.04.88
(32) 15.04.87(44) 06.12.89
(33) DE

(71) siehe (73)

(72) Friebe, Walter-Gunar, Dr.; Kampe, Wolfgang, Dr.; Wilhelms, Otto-Henning, Dr., DE

(73) Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, DE

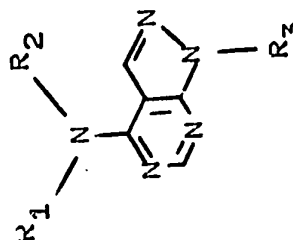
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen

(55) Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-Herstellung. Arzneimittel, Krankheiten allergisch, entzündungsbedingt bronchospastisch, bronchokonstriktorisch

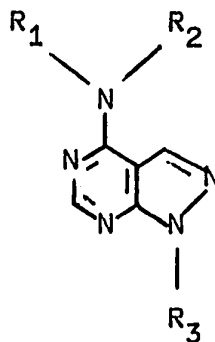
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine der Formel (I), in welcher R₁ einen C₁- bis C₈-Alkylrest, einen C₂- bis C₈-Alkenylrest, einen C₃- bis C₇-Cycloalkylrest oder einen Arylrest, R₂ einen C₂- bis C₈-Alkenylrest, einen C₃- bis C₇-Cycloalkylrest oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C₁- bis C₈-Alkyl, Hydroxy, C₁- bis C₈-Alkoxy, C₁- bis C₃-Halogenalkyl, C₃- bis C₇-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, C₂- bis C₇-Alkylaminocarbonyl, C₃- bis C₁₃-Dialkylaminocarbonyl, Cyano oder C₁- bis C₈-Alkylthio substituierten Aralkyl- oder Heteralkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und R₃ Wasserstoff, einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy substituierten C₂- bis C₈-Alkylrest, einen Tetrahydrofuranylest oder einen Tetrahydropyranylest bedeuten, mit der Maßgabe, daß R₂ nicht unsubstituiertes Benzyl sein kann, wenn R₁ für die Methylgruppe steht, sowie deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer oder organischer Säuren. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden als Arzneimittel zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen verwendet. Formel (I)

(I)



Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo [3,4-d]-pyrimidine der Formel I



(I),

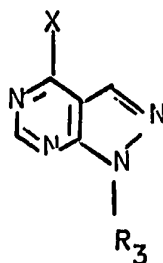
in welcher

- R_1 einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_6 -Alkenylrest, einen C_3 - bis C_7 -Cycloalkylrest oder einen Arylrest,
- R_2 einen C_2 - bis C_6 -Alkenylrest, einen C_3 - bis C_7 -Cycloalkylrest oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, C_1 - bis C_3 -Halogenalkyl, C_3 - bis C_7 -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C_2 - bis C_7 -Alkylaminocarbonyl, C_3 - bis C_{13} -Dialkylaminocarbonyl, Cyano oder C_1 - bis C_6 -Alkylthio substituierten Aralkyl- oder Heteralkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und
- R_3 Wasserstoff, einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy substituierten C_2 - bis C_6 -Alkylrest, einen Tetrahydrofuranylest oder einen Tetrahydropyranylest

bedeuten, mit der Maßgabe, daß R_2 nicht unsubstituiertes Benzyl sein kann, wenn R_1 für die Methylgruppe steht,

sowie deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer oder organischer Säuren,

dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

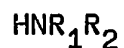


(II),

in welcher

X einen reaktiven Rest darstellt und R_3 die obengenannte Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel III



(III),

in welcher

R_1 und R_2 die obengenannte Bedeutung haben, umgesetzt und anschließend gewünschtenfalls

einen für R_3 stehenden Rest durch einen anderen, durch die Definition von R_3 gegebenen Rest ersetzt

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls durch Neutralisation mit nichttoxischen Säuren in ihre pharmakologisch verträglichen Salze umwandelt.

Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolo/ 3,4-d /pyrimidine

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolo/3,4-d/-pyrimidine, die in der Medizin als Arzneimittel zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen verwendet werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Bekannt ist aus J. Med. Chem. Vol. 5, S. 588 (1962) 4- \angle N-(Benzyl)-methylamino/-1H-pyrazolo/ 3,4-d- \angle pyrimidin als potentiellles Antitumormittel.

Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazolo/ 3,4-d /pyrimidine bereitgestellt.

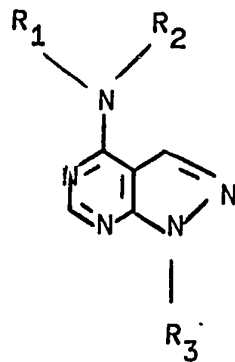
Die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere können sie die antigenbedingte Freisetzung von Mediatoren aus Lungengewebeproben sowie die Kontraktion von Lungengewebestreifen hemmen. Sie eignen sich daher zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein

Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen bereitzustellen, die sich als Arzneimittel zur Behandlung allergischer Krankheiten sowie von entzündungsbedingten bronchospastischen und bronchokonstriktorischen Reaktionen eignen.

Erfindungsgemäß werden neue Pyrazolo/3,4-d/-pyrimidine der allgemeinen Formel I hergestellt



(I),

in welcher

- R_1 einen C_1 - bis C_6 -Alkylrest, einen C_2 - bis C_6 -Alkenylrest, einen C_3 - bis C_7 -Cycloalkylrest oder einen Arylrest,
- R_2 einen C_2 - bis C_6 -Alkenylrest, einen C_3 - bis C_7 -Cycloalkylrest oder einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, C_1 - bis C_6 -Alkyl, Hydroxy, C_1 - bis C_6 -Alkoxy, C_1 - bis C_3 -Halogenalkyl, C_3 - bis C_7 -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, C_2 - bis C_7 -Alkylaminocarbonyl, C_3 - bis C_{13} -Dialkylaminocarbonyl, Cyano oder C_1 - bis C_6 -Alkylthio substituierten Aralkyl- oder Heteralkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und

R_3 Wasserstoff, einen gewünschtenfalls ein- oder mehrfach durch Hydroxy substituierten C_2 - bis C_6 -Alkylrest, einen Tetrahydrofuranylrest oder einen Tetrahydropyran-ylrest

bedeuten, mit der Maßgabe, daß R_2 nicht unsubstituiertes Benzyl sein kann, wenn R_1 für die Methylgruppe steht,

deren physiologisch verträgliche Salze anorganischer oder organischer Säuren.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, sind auch die optisch aktiven Verbindungen und racemischen Gemische Gegenstand der Erfindung.

Die Alkylreste in den genannten Gruppen sowie die Alkenyl-, die Alkoxy-, Alkylamino- und Alkylthioester können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugte Alkylreste sind der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, n-Pentyl- und 3-Pentylrest. Ein Alkenylrest ist insbesondere der Allylrest. Alkoxy- und Alkylthioester sind vorzugsweise der Methoxy-, Ethoxy-, Methylthio- und Ethylthioester.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Heteroalkylreste sind bevorzugt der Furfuryl-, Thenyl- und Pyridinyl-methyl-Rest.

Als Aralkylreste kommen beispielsweise der Benzyl-, Phenethyl-, Phenylpropyl-, Phenylisopropyl- oder 3-Methyl-3-phenyl-propylrest in Frage.

Heteroalkylreste enthalten beispielsweise fünf- oder sechsgliedrige Ringe mit einem oder zwei Stickstoff-, Sauerstoff-

oder Schwefelatomen, wobei im Fall von zwei Heteroatomen diese gleich oder verschieden sein können.

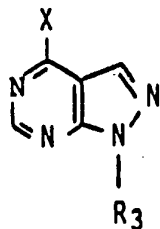
Aryl bedeutet in der Regel Naphthyl oder Phenyl, bevorzugt ist der Phenylrest.

Halogenatome sind insbesondere Fluor, Chlor, Brom und Jod.

Für den Rest R₃ können insbesondere folgende Gruppen stehen: Wasserstoff, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl, 3-Hydroxypropyl, 2,3-Dihydroxypropyl, Tetrahydrofuran-2-yl und Tetrahydropyran-2-yl.

Außer den in den Beispielen genannten Verbindungen sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung insbesondere alle Substanzen, die jede mögliche Kombination der in den Beispielen genannten Substituenten aufweisen.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



(II),

in welcher

X einen reaktiven Rest darstellt und
R₃ die obengenannte Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



in welcher

R₁ und R₂ die obengenannte Bedeutung haben,
umsetzt und anschließend gewünschtenfalls

einen für R₃ stehen Rest durch einen anderen, durch die
Definition von R₃ gegebenen Rest ersetzt

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls
durch Neutralisation mit nichttoxischen Säuren in ihre
pharmakologisch verträglichen Salze umwandelt.

Als reaktive Reste X kommen Chlor, Brom und Niederalkylthio in
Frage.

Eine Umwandlung von Verbindungen der Formel I, in denen R₃
Wasserstoff bedeutet, in Verbindungen der Formel I, in denen R₃
verschiedenen von Wasserstoff ist, erfolgt zweckmäßig durch
Alkylierung mit einer Verbindung R₃-Y, worin Y einen reaktiven
Rest wie beispielsweise Halogen, Methansulfonyloxy oder
Toluolsulfonyloxy bedeutet, in einem säurebindenden Milieu.
Gegebenenfalls in R₃ vorhandene Hydroxysubstituenten können
durch Ether-, Ester- oder Ketalgruppen geschützt und nach der
Alkylierung freigelegt werden.

Für die Abspaltung eines für R_3 stehenden Tetrahydrofuranyl- oder Tetrahydropyranylrestes eignen sich anorganische Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure in wässriger oder organischer Lösung.

Umgekehrt kann unter Protonenkatalyse in Verbindungen der Formel I, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet, durch Umsetzung mit überschüssigem 2,3-Dihydrofuran bzw. 2,3-Dihydropyran der Tetrahydrofuranyl- bzw. Tetrahydropyranylrest eingeführt werden.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind literaturbekannte Substanzen oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

Die pharmakologisch verträglichen Salze erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Neutralisation der Verbindungen der Formel I mit nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Salicylsäure, Malonsäure, Maleinsäure oder Bernsteinsäure.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer

enthält. Derartige Zusätze sind z.B. Tartrat- oder Borat-Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäuren, höhermolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole).

Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten. Für die äußerliche Anwendung können die erfindungsgemäßen Substanzen I auch in Form von Pudern und Salben verwendet werden. Sie werden dazu z.B. mit pulverförmigen, physiologisch verträglichen Verdünnungsmitteln bzw. üblichen Salbengrundlagen vermischt.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindungen 0.1 bis 50 mg/kg Körpergewicht. Normalerweise sind 0.5 bis 40 und vorzugsweise 1.0 bis 20 mg/kg Tag in einer oder mehreren Anwendungen pro Tag wirksam, um die gewünschten Resultate zu erhalten.

Besonders bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden:

4-<N-[1-(3-Brom-phenyl)ethyl]cyclopentylamino>-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-<N-[2-(3-Brom-phenyl)ethyl]cyclopentylamino>-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(3-Brom-pyridin-5-yl-methyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(3-Ethoxycarbonyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(3-Aminocarbonyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(3-Cyan-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(2,5-Dichlor-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(3,4-Dichlor-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(5-Chlor-2-methyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

4-[N-(2-Chlor-5-methoxy-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

AusführungsbeispieleBeispiel 1

4- N-(3-Chlor-benzyl)cyclopentylamino-1H-pyrazolo- 3,4-d /pyrimidin

Eine Mischung aus 12,5 g (80 mmol) 4-Chlor-1H-pyrazolo- 3,4-d /pyrimidin, 50,3 g (240 mmol) N-(3-Chlorbenzyl)-cyclopentylamin und 190 ml n-Butanol wird 16 h zum Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rückstand in verd. Natronlauge auf, wäscht mit Ether, stellt die wässrige Phase mit Salzsäure neutral und filtriert den Niederschlag ab. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 19,5 g der Titelverbindung (74 % d. Th.) vom Schmp. 186 - 187 °C.

Beispiel 2

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, erhält man durch Umsetzung von 4-Chlor-1H-pyrazolo- 3,4-d /pyrimidin mit dem jeweiligen sekundären Amin:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a) 4-(N-Allyl-cyclohexylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	46	141-143 (Ethanol/Wasser)
b) 4-[N-(3-Methyl-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	49	143-145 (Ethanol)
c) 4-[N-(3-Trifluormethyl-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	76	171-172 (Ethanol)
d) 4-[N-(3-Methoxy-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	63	169-170 (Ethanol)
e) 4-[N-(5-Chlor-2-methoxy-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	40	232-235 (Dichlormethan/ Methanol)
f) 4-[N-(3-Brom-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	55	192-194 (Ethylacetat)
g) 4-[N-(3-Ethoxycarbonyl-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	28	135-137 (Ethylacetat)
h) 4-[N-(3-Aminocarbonyl-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	25	150-160 amorph (Ether)
i) 4-[N-(3-Cyan-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	52	178-180 (Ether)

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
j)	4-[N-(2,5-Dichlor-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	32	233-235 (Ether)
k)	4-[N-(3,4-Dichlor-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	27	168-170 (Ligroin)
l)	4-[N-(5-Chlor-2-methyl-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	33	203-205 (Ligroin)
m)	4-[N-(2-Chlor-5-methoxy-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	35	213-215 (Ether)
n)	4-[N-(2,5-Dimethyl-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	41	188-190 (Ligroin)
o)	4-[N-(2-Furyl-methyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo-3,4-d]pyrimidin	35	125-127 (Ethanol)
p)	4-[N-(Thiophen-2-yl-methyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	56	166-169 (Ligroin)
q)	4-[N-(2-Methylpyridin-6-yl-methyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	79	182-184 (Ethanol)

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
r)	4-[N-(3-Brom-benzyl)-2-propylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	31	173-175 (Ether)
s)	4-[N-(3-Brom-benzyl)-3-pentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	27	147-148 (Ether)
t)	4-[N-(2-Brom-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	29	216-217 (Ether)
u)	4-[N-(3-Brom-benzyl)cyclohexylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	24	149-150 (Ether)
v)	4-[N-(3-Brom-benzyl)methylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	55	216-217 (Methanol)
w)	4-[N-Allyl-(3-brom-benzyl)amino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	52	118-120 (Ethylacetat)
x)	4-(N-Benzyl-cyclopentylamino)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	28	168-170 (Ether)
y)	4-[N-(4-Brom-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	26	112-114 (Ether)
z)	4-[N-(3-Iod-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	24	182-184 (Ether)
aa	4-[N-(3-Hydroxy-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	43	213-215 (Ether)
ab	4-[N-(3-Methylthio-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	48	116-118 (Ether)
ac	4-[N-(3-t-Butyl-benzyl)-cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinhydrochlorid	37	223-225 (Ethylacetat)

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
ad	4-[N-(3,5-Dibrom-benzyl)- cyclopentylamino]-1H- pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	17	182-184 (Ether)
ae	4-[N-(3-Brom-4-methyl-benz- yl)cyclopentylamino]-1H- pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	19	200-202 (Ether)
af	4-[N-(3-Brom-benzyl)anilino]- 1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	40	194-196 (Methanol)
ag	4-[N-(2-Brom-thiophen-5-yl- methyl)cyclopentylamino]-1H- pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	33	155-156 (Ethylacetat)

Beispiel 3

4-[N-(3-Chlor-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxypropyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Zu einer Suspension von 1.5 g (30 mmol) 50proz. Natriumhydrid in 50 ml N,N-Dimethylformamid tropft man 9.6 g (30 mmol) 4-[N-(3-Chlor-benzyl)cyclopentylamino]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (Verbindung des Beispiels 1) in 25 ml N,N-Dimethylformamid, rührt 1 h bei 80°C, fügt 10.0 g (35 mmol) 4-(4-Toluolsulfonyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan in 25 ml N,N-Dimethylformamid zu, rührt weitere 3 h bei 80°C, engt im Vakuum ein, nimmt in Wasser auf, extrahiert mit Dichlormethan und engt den Extrakt ein. Man versetzt den Rückstand mit 300 ml 0.1 N Salzsäure, erhitzt 10 h zum Rückfluß, läßt abkühlen, wäscht mit Ether und stellt die wässrige Phase mit Natronlauge alkalisch.

Nach Extraktion mit Dichlormethan und Einengen des Extraktes verbleiben 8.2 g Rohprodukt, die durch Chromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan)/Methanol 9:1) gereinigt werden.

Man eluiert 4.1 g (34 % d.Th.) der Titelverbindung, die nach Verreiben mit Ether bei 98-100°C schmelzen.

274030

Beispiel 4

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man durch Alkylierung mit 4-(4-Toluolsulfonyloxy-methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan:

Bezeichnung		Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a)	4-(N-Allyl-cyclohexylamino)-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp. 2a)	38	Öl
b)	4-[N-(3-Trifluormethyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp. 2c	33	122-123 (Ether)
c)	4-[N-(2,5-Dimethyl-benzyl)-cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp. 2n)	35	60-70 amorph (Dichlormethan/ Methanol)
d)	4-[N-(2-Furyl-methyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp 2o)	40	Öl

e)	4-[N-(Thiophen-2-yl-methyl)-cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp. 2p)	44	Öl
f)	4-[N-(3-Methoxy-benzyl)-cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin aus Verbindung des Bsp. 2d)	41	Öl Hydrochlorid: 175-176 (Ethylacetat)
g)	4-[N-(3-Methyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	65	80-82 (Ether)
h)	4-[N-(3-Brom-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	51	107-108 (Ether)
i)	4-[N-(5-Chlor-2-methoxy-benzyl)cyclopentylamino]-1-(2,3-dihydroxy-propyl)-1H-pyrazolo-[3,4-d]pyrimidin	58	132-134 (Ether)

Beispiel 5

4-[N-(2,5-Dimethyl-benzyl)cyclopentylamino]-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Eine Mischung aus 7.8 g (35 mmol) 4-Chlor-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, 20.3 g (100 mmol) N-(2,5-Dimethyl-benzyl)cyclopentylamin und 100 ml n-Butanol wird 16 h zum Rückfluß erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht den Extrakt

mit verd. Essigsäure und verd. Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet, engt ein und chromatographiert an Kieselgel. Mit Dichlormethan/Methanol 98:2 eluiert man 5.0 g Titelverbindung (37 % d.Th.), die nach Verreiben mit Ether bei 173-174°C schmelzen.

Beispiel 6

In analoger Weise wie in Beispiel 5 beschrieben erhält man durch Umsetzung von 4-Chlor-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin mit dem jeweiligen sekundären Amin:

Bezeichnung	Ausb. %	Schmelzpunkt °C (Lsg.mittel)
a) 4-(N-Allyl-cyclohexylamino)-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	29	Öl
b) 4-[N-(2-Furyl-methyl)cyclopentylamino]-1-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	33	85-87 (Ligroin/Ether)
c) 4-[N-(Thiophen-2-yl-methyl)-cyclopentylamino]-1-tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	46	120-122 (Ether)
d) 4-[N-(3-Brom-benzyl)cyclopentylamino]-1-(tetrahydrofuran-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin	44	118-119 (Ligroin)