

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

# PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) **DD 291 766 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27. 10. 1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 487/04

**DEUTSCHES PATENTAMT**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 337 619 2 (22) 06.02.90 (44) 11.07.91

- (71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE  
(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, Dr. Dipl.-Chem., DE  
(73) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; VEB Pharmazeutisches Kombinat Germed, O -  
8122 Radebeul, DE  
(74) siehe (71)

(54) **Verfahren zur Herstellung von 3-(3,4-Dihydro-4-oxopyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-propionsäuren**

(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

$R^1 = H, \text{benzyl}$

bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureestern und -amiden

der allgemeinen Formel III, worin

$R^1 = H, \text{benzyl}$ ,

$R^2 = \text{alkoxy, amino}$  bedeuten, Verbindungen der allgemeinen Formel II und III, worin

$R^1 = H, \text{benzyl}$

$R^2 = \text{alkoxy, amino}$  bedeuten, herzustellen und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Cyclisierung in konzentrierter Ammoniaklösung in Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^1$  obige Bedeutung aufweisen, umzuwandeln.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

#### Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 3-(4,5-Dihydro-4-oxopyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I, worin

$R^1 = \text{H, benzyl}$

bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel IV, worin

$R^1 = \text{H, benzyl,}$   
 $R^2 = \text{alkoxy, amino}$

bedeuten, mit Bernsteinsäureanhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin

$R^1 = \text{H, benzyl,}$   
 $R^2 = \text{alkoxy, amino}$

bedeuten,  
und Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin

$R^1 = \text{H, benzyl,}$   
 $R^2 = \text{alkoxy, amino}$

bedeuten, umgesetzt werden und anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel II unter ammoniakalischen Bedingungen zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3-(3,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-propionsäuren, worin

$R^1 = \text{H, benzyl,}$   
 $R^2 = \text{alkoxy, amino}$

bedeuten. Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Fach- noch der Patentliteratur beschrieben, dagegen sind analoge Chinazol-2-yl- und Thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl-derivate aus der Literatur bekannt.

Lemamieu, E. A., et al. J. Med. Chem. 26, 420 (1983)

Pech, R., Schleiermacher, E., Böhm, R., Pharmazie 44, 860 (1989)

Als vergleichbare Reaktion ist auch die Umsetzung von  $\beta$ -Aminocrotonsäureestern anzusehen.

Sato, M., Ogaramura, H., Kato, T., J. Heterocycl. Chem. 20, 87 (1983)

#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von 3-(3,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-propionsäuren zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituierter Derivate wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

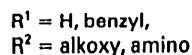
#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 3-(3,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-2-yl)-propionsäuren der allgemeinen Formel I, worin

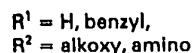
$R^1 = \text{H, benzyl,}$   
 $R^2 = \text{alkoxy, amino}$

bedeuten.

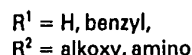
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureester und -amide der allgemeinen Formel IV, worin



bedeuten, mit Bernsteinsäureanhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin



bedeuten, bei gleichzeitiger Entstehung der Verbindungen der allgemeinen Formel III, worin



bedeuten, umgesetzt werden wonach anschließend die Verbindungen der allgemeinen Formel II in ammoniakalischer Lösung durch Cyclisierung in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte sowie deren Umwandlung in Salze erfolgt in an sich bekannter Weise.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 2 Ausführungsbeispielen erläutert werden:

##### Beispiel 1

Darstellung von N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-bernsteinsäuremonoamid und N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-succinimid

0,01 mol 1-Benzyl-3-aminopyrazol-4-carbonsäureethylester werden mit 0,01 mol Bernsteinsäureanhydrid innig vermischt und auf dem Metallbad 2–3 Minuten als Schmelze belassen. Nach dem Abkühlen der Schmelze wird diese zerkleinert und in 50 ml 2%iger NaOH suspendiert. Nach kurzzeitigem Rühren filtriert man den ungelösten Rückstand ab. Dieser wird in 5%iger NaOH gelöst und filtriert. Das Filtrat säuert man an, saugt das ausgefallene Bernsteinsäuremonoamid ab und kristallisiert es aus Ethanol um.

Das nach dem ersten alkalischen Lösungsversuch anfallende Filtrat wird ebenfalls angesäuert. Das danach ausfallende Succinimid wird aus DMF oder Ethanol umkristallisiert.

N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-bernsteinsäuremonoamid

$C_{17}H_{19}N_3O_5$  (345,4)

Schmb.: 133–139°C Ausb.: 26%

N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-succinimid

$C_{17}H_{17}N_3O_4$  (327,3)

Schmb.: 90–95°C Ausb.: 30%

In analoger Weise werden dargestellt:

N-(3(5)H-4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-bernsteinsäuremonoamid

$C_{10}H_{13}N_3O_5$  (255,2)

Schmb.: 238–240°C Ausb.: 54%

N-(1-Benzyl-4-carbamoylpyrazol-3-yl)-succinimid

$C_{14}H_{16}N_4O_4$  (298,2)

Schmb.: 233–236°C Ausb.: 57%

##### Beispiel 2

Darstellung von 3-(2H-4,5-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-propionsäure

1 g N-(3(5)H-4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-bernsteinsäuremonoamid wird in 50 ml konzentriertem Ammoniak mehrere Wochen bei Raumtemperatur belassen. Wenn es kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar ist, wird filtriert und das Filtrat angesäuert. Das Endprodukt saugt man anschließend ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Ethanol um.

Zum gleichen Ergebnis gelangt man nach 5stündigem Rückfluß in 50 ml konzentriertem Ammoniak und anschließendem einwöchigem Stehen bei Raumtemperatur.

$C_8H_8N_4O_3$  (208,2)

Schmb.: 245°C (Zers.) Ausb.: 21%

In analoger Weise werden dargestellt:

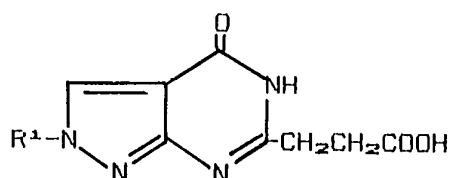
3-(2-Benzyl-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-yl)-propionsäure

$C_{15}H_{14}N_4O_3$  (298,3)

Schmb.: 250–255°C Ausb.: 11%

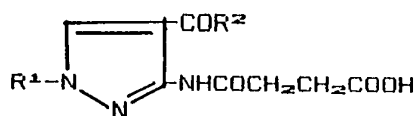
Formelblatt

Formel I



R¹ = H, benzyl

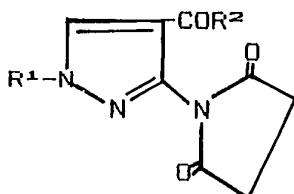
Formel II



R¹ = H, benzyl

R² = alkoxy, amino

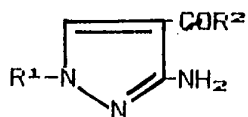
Formel III



R¹ = H, benzyl

R² = alkoxy, benzyl

Formel IV



R¹ = H, benzyl

R² = alkoxy, amino