



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 655 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 / 336 231 4	(22)	22. 12. 89	(44)	06. 06. 91
(71)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, Universitätsplatz 10, O - 4010 Halle, DE				
(72)	Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Laban, Gunter, Dr. Dipl.-Chem.; Eisenächer, Thomas, DE				
(73)	Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle; VEB Arzneimittelwerk Dresden, O - 8122 Radebeul, DE				
(74)	siehe (71)				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-basischsubstituierten 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureestern				

(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung; Pyrazol; Pyrimidin; Pyrazolo[1,5-a]pyrimidin; Thioether; Amine; Carbonsäureester

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-basischsubstituierten 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

R¹ = cyano, ethoxycarbonyl

R² = R³ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl (CH₂)₂O(CH₂)₂, (CH₂)₄, (CH₂)₅

R⁴ = H, alkyl

R⁵ = alkyl

bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von 3(5)H-Aminopyrazol-4-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel III, worin

R¹ = alkyl

bedeutet,

2-basischsubstituierte 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R², R³, R⁴ obige Bedeutung aufweisen, erfolgt durch Cyclisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Ketenthioacetalen der allgemeinen Formel IV, worin

R¹ = cyano, alkoxy-carbonyl

bedeutet,

zu 2-Methylthio-1,4-dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel II, worin

R¹ = cyano, alkoxy-carbonyl

R² = H, alkyl

R³ = alkyl

bedeuten,

umgesetzt werden, welche anschließend durch Umsetzung mit Ammoniak bzw. geeigneten Aminen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-basischsubstituierten 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

- R^1 = cyano, ethoxycarbonyl
 $R^2 = R^3$ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$
 R^4 = H, alkyl
 R^5 = alkyl

bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß zunächst 3(5)H-Aminopyrazol-4-carbonsäureester der allgemeinen Formel III, worin

- R^1 = alkyl

bedeutet, mit Ketenthioacetalen der allgemeinen Formel IV, worin

- R^1 = cyano, alkoxycarbonyl

bedeutet, zu Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin

- R^1 = cyano, alkoxycarbonyl
 R^2 = H, alkyl
 R^3 = alkyl

bedeuten, cyclisiert und anschließend mit geeigneten Aminen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-basischsubstituierten 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureestern der allgemeinen Formel I, worin

- R^1 = cyano, ethoxycarbonyl
 $R^2 = R^3$ = H, alkyl, phenyl, substituiertes phenyl $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_5$
 R^4 = H, alkyl
 R^5 = alkyl

bedeuten.

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

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Fach- noch der Patentliteratur beschrieben, dagegen sind einige 2-aminosubstituierte Derivate bei verändertem Substitutionsmuster in 3-, 4- und 8-Position bekannt, die jedoch vorrangig aus Umsetzungen von 3(5)H-Aminopyrazol-4-carbonsäureestern mit 1,3-Dicarbonylderivaten resultieren.

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 87, 135 (1988)

Ger. Offen DE 3,338,292; CA 103, 37497

Ger(East) DD 202,718; CA 100, 156638

Auf die Installation ausschließlich nur einer NH_2 -Funktion bleiben Umsetzungen mit 3-Amino-2-cyano-3-trichlormethylacrylsäureethylester beschränkt.

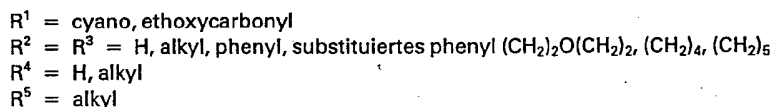
Elnagdy et al. Coll. Czech. Chem. Commun. 51, 193 (1986)

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 2-basischsubstituierte 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureester der allgemeinen Formel I zu entwickeln, um die Palette potentieller Pharmaka zu erweitern.

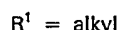
Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-basischsubstituierten 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

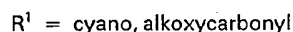


bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 3(5)H-Aminopyrazol-4-carbonsäureester der allgemeinen Formel III,

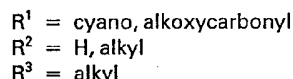


bedeuten, mit Ketenthioacetalen der allgemeinen Formel IV,



bedeuten,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel II,



bedeuten, cyclisiert werden und anschließend mit geeigneten Aminen in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 2 Ausführungsbeispielen erläutert werden:

Beispiel 1

Darstellung von 3-Cyano-2-methylthio-1,4-dihydro-4-oxopyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureethylester, $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (278,2)

1,55 g (0,01 mol) 3(5)H-Aminopyrazol-4-carbonsäureethylester werden mit 2,0 g (0,01 mol) 3,3-Bismethylthio-2-cyanoacrylsäuremethylester und 1 g (0,01 mol) Na_2CO_3 in 20 ml DMF 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird in 50 ml Wasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gut gewaschen, einmal aus DMF/Wasser umgefällt und schließlich aus Methanol umkristallisiert.

Schmelzbereich: 225–230°C, Ausbeute: 60%

In analoger Weise werden dargestellt:

3-Methoxycarbonyl-2-methylthio-1,4-dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-8-ylcarbonsäureethylester, $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ (311,3)
Schmelzbereich: 146–149°C, Ausbeute: 30%

Beispiel 2

Darstellung 2-basischsubstituierter 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo-[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureethylestern

Allgemeine Vorschrift:

2,5 mmol 2-Methylthio-1,4-dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureester werden mit 2,5 mmol Amin in 20 ml Lösungsmittel einige Zeit zum Sieden erhitzt. Bei Verwendung von Aminhydrochloriden werden die Amine durch gleichzeitige Zugabe eines Überschusses von 5 mmol Triethylamin freigesetzt.

Zur Einführung der NH_2 -Funktion wird kontinuierlich Ammoniakgas durch die siedende Lösung eingeleitet.

Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wird das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und umkristallisiert.

In den folgenden Tabellen 1 und 2 werden die so erhaltenen Derivate und die speziellen Reaktionsbedingungen zusammengefaßt.

Tabelle 1

2-basischsubstituierte 1,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[1,5-a]pyrimidin-8-ylcarbonsäureester (gemäß Formel I)

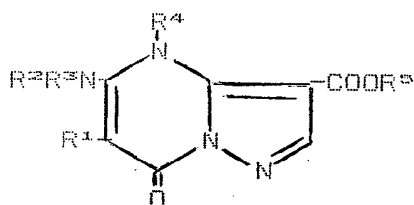
Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
1	CN	H	H	H	C ₂ H ₅
2	COOCH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅
3	CN	H	CH ₃	H	C ₂ H ₅
4	CN	H	C ₂ H ₃	H	C ₂ H ₅
5	CN	H	C ₃ H _{7-n}	H	C ₂ H ₅
6	CN	H	C ₄ H _{9-n}	H	C ₂ H ₅
7	CN	H	C ₆ H ₅	H	C ₂ H ₅
8	CN	H	C ₆ H ₅ Cl-m	H	C ₂ H ₅
9	CN	H	C ₆ H ₄ Cl-p	H	C ₂ H ₅
10	CN	(CH ₂) ₅		H	C ₂ H ₅
11	CN	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂		H	C ₂ H ₅
12	CN	H	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅

Tabelle 2

Nr.	Summenformel (Molmasse)	Schmelzbereich (°C) (umkrist. aus)	Reaktionszeit (Lösungsmittel)	Ausbeute (%)
1	C ₁₀ H ₉ N ₅ O ₃ (247,2)	289–294 (DMF/H ₂ O)	2,5 h (Ethanol)	10
2	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₅ (280,2)	226–230 (Ethanol)	3 h (Ethanol)	10
3	C ₁₁ H ₁₁ N ₅ O ₃ (261,2)	268–272 (DMF/H ₂ O)	3 h (Ethanol)	15
4	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ (275,2)	252–257 (DMF/H ₂ O)	4 h (Ethanol)	25
5	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ (289,3)	225–231 (Acetonitril)	5 h (Acetonitril)	30
6	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₃ (303,3)	199–205 (Acetonitril)	5 h (Acetonitril)	45
7	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₃ (323,3)	ab 277 (Zers.) (DMF/H ₂ O)	3 h (Ethanol)	25
8	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ (357,7)	ab 275 (Zers.) (Essigsäure/H ₂ O)	3 h (Ethanol)	10
9	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ (357,7)	ab 278 (Zers.) (Essigsäure/H ₂ O)	3 h (Ethanol)	10
10	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₃ (315,3)	257–263 (Acetonitril/Aceton)	8 h (Piperidin)	60
11	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₄ (317,3)	256–262 (Cyclohexanon)	4 h (Morpholin)	30
12	C ₁₃ H ₁₅ N ₅ O ₃ (289,2)	218–220 (Ethanol)	4 h (Ethanol)	40

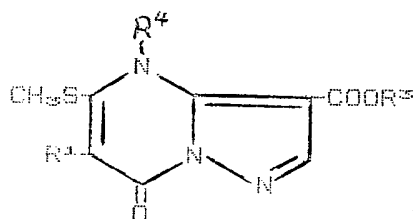
Formelblatt

Formel I



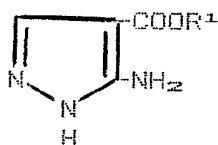
R^1 = cyano, ethoxycarbonyl
 $R^2 = R^3 = H$, alkyl, phenyl,
 substituiertes phenyl
 $(CH_2)_2O(CH_2)_2$, $(CH_2)_4$, $(CH_2)_6$
 $R^4 = H$, alkyl
 $R^5 = alkyl$

Formel II



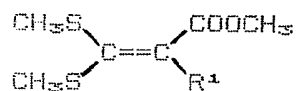
$R^5 = alkyl$

Formel III



$R^1 = alkyl$

Formel IV



$R^1 = cyano, alkoxy carbonyl$