

Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461

(11)

0153 840

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

Int.Cl.³

3(51) C 07 D 487/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 222 505
(31) 55941;124686

(22) 09.07.80
(32) 09.07.79;26.02.80

(44) 03.02.82
(33) US;US

(71) AMERICAN CYANAMID COMPANY;US;
(72) DUSZA, JOHN;ALBRIGHT, JAY;US;
(73) AMERICAN CYANAMID COMPANY, US
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUARTIGEN SUBSTITUIERTEN PYRAZOLO(1,5-A)-
PYRIMIDINEN

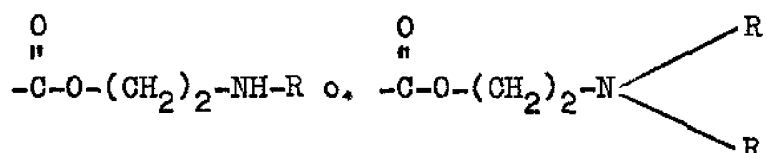
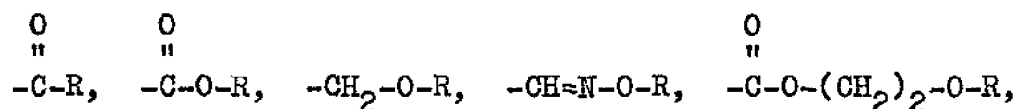
(57)Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinen, wie z.B. 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin oder 2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril. Zur Herstellung von einer weiteren beispielsweise Verbindung, nämlich von 3-Chlor-7-(6-methyl-3-pyridyl) pyrazolo-[1,5-a]-pyrimidin wird 3-Acetyl-6-methylpyridin mit N,N-Dimethylformamidmethylacetal zur Gewinnung von 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-3-pyridyl)-2-propen-1-on umgesetzt, das dann mit 3-Amino-4-chlorpyrazol umgesetzt wird. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen wirken auf das Zentralnervensystem und sind daher nützliche angstlösende Mittel.

Verfahren zur Herstellung von neuartigen substituierten
Pyrazolo[1,5-a]pyrimidinen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer organischer Verbindungen, und vor allem von neuartigen substituierten Pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, die durch die allgemeine Formel dargestellt werden können, worin R_1 Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; R_2 eine Verbindung der Formel Ia, Ib, Ic oder Id ist, in der R' Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt; R_3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Cyanomethyl, Carbamoyl oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; R_4 aus der Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Formyl, Carbocyl, Cyano, Hydroxymethyl, N-Hydroxyformimidoyl, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und Komponenten der folgenden

Formeln umfassenden Gruppe ausgewählt ist:



in denen R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es sind bereits zahlreiche Pyrimidin-Derivate bekannt, die z.T. auch in der Medizin eingesetzt werden.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung sollen verbesserte angstlösende Mittel bereitgestellt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen können als farblose bis gelbe kristalline Stoffe mit charakteristischen Schmelzpunkten und Absorptionsspektren gewonnen werden. Sie sind in vielen organischen Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen, Chloroform, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethylformamid und dergleichen sehr gut löslich, aber im allgemeinen in Wasser unlöslich.

Die neuartigen erfindungsgemäßen 7-(Heteroaryl)pyrazolo- $\overline{[1,5-a]}$ pyrimidine (K) können leicht nach dem Reaktionsschema I gewonnen werden, worin R, ^{R₁}R₂, R₃ und R₄ die oben definierte Bedeutung haben. Die Reaktion eines entsprechend substituierten 3-Aminopyrazol (II) mit einem entsprechend

substituierten 3-Dialkylamino-1-(3-heteroaryl)-2-propen-1-on (III) wird am besten in inerten organischen Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol und dergleichen bei deren Rückflußtemperatur und mit oder ohne Säurekatalyse durchgeführt. Das bevorzugte Verfahren ist aber die Reaktion von (II) mit (III) in zurückfließendem Eisessig über einen Zeitraum von 2 bis 24 Stunden, um das Produkt (I) zu gewinnen. Die 3-Dialkylamino-1-(heteroaryl)-2-propen-1-on-Zwischenprodukte (III) können leicht durch die Reaktion von Acetyl, Propionyl oder Butyrylpyridinen, Thiophenen oder Furanen und dergleichen mit Dialkylformamidacetal wie Dimethylformamid-dimethylacetal bei 90 bis 150 °C in einem Zeitraum von 8 bis 24 Stunden gewonnen werden. Die 7-(Heteroaryl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine (I), worin R₄ Wasserstoff ist, können leicht mit Reaktionsmitteln wie Chlor, N-Chlorsuccinimid, N-Chlorbenzotriazol, Brom, n-Bromsuccinimid und dergleichen zur Gewinnung der 3-Halogenderivate halogeniert werden.

Die neuartigen erfindungsgemäßen 7-(Heteroaryl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidine können auch leicht nach dem Reaktionsschema II hergestellt werden, worin R₁, R₂, R₃ und R₄ der oben angeführten Definition entsprechend; R" Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, Acetyl, Benzoyl oder ein Alkalimetall (z.B. Natrium, Kalium oder Lithium) ist und worin X Sauerstoff oder Schwefel ist. Die Reaktion eines entsprechend substituierten 3-Aminopyrazol (II) mit einem entsprechenden 3-Alkoxy-, 3-Hydroxy-, 3-Acetoxy- oder 3-Benzoyloxy-1-(heteroaryl)-2-propen-1-on (IV) und dergleichen sowie den Alkalimetallsalzen davon wird am besten in inerten organischen Lösungsmitteln wie niederen Alkanolen, Dioxan, Tetrahydrofuran, Toluol und dergleichen bei deren Rückflußtemperatur und mit oder ohne Säurekatalyse durchgeführt. Vorzugsweise wird die Reaktion über einen Zeitraum von 2 bis 24 Stunden in zurückfließendem Eis-

essig durchgeführt. Wenn R" ein Alkalimetall wie Natrium oder Kalium ist, wird ein Äquivalent Säure zugesetzt, um eine Verbindung der Formel (IV), worin R" Wasserstoff ist, als Zwischenprodukt beim Ringschluß zu Verbindungen der Formel (I) zu erhalten. Zwischenprodukte der Formel (IV), worin X Sauerstoff ist und R" Wasserstoff, Natrium, Kalium oder Lithium ist, können durch Formylierung von Acetyl-, Propionyl-, oder Butyrylpyridinen, Thiophenen, Furanen oder deren substituierten Formen und dergleichen mit niederen Alkylformaten in Gegenwart von Alkalimetallalkoxiden hergestellt werden. Die Reaktion von Verbindungen der Formel (IV), worin R" Natrium, Kalium oder Lithium ist, mit Essigsäureanhydrid ergibt Verbindungen der Formel (IV), in denen R" Acetyl ist. Die Reaktion von Verbindungen der Formel (IV), worin R" Wasserstoff, Natrium, Kalium oder Lithium ist, mit wasserfreien Säuren wie Salzsäure und dergleichen in Gegenwart niederer Alkanole ergibt die Verbindungen der Formel (IV), in denen R" Alkyl ist.

Verbindungen der Formel (I), worin R₁, R₂ und R₃ der oben angeführten Definition entsprechen und R₄ Wasserstoff ist, können nach dem Reaktionsschema III hergestellt werden.

Erwärmen von Verbindungen der Formel (V) auf 250 bis 300 °C in einer Schutzatmosphäre führt zur Decarboxylierung und ergibt Verbindungen der Formel (IV). Die neuartigen Verbindungen der Formel (I), worin R₁, R₂ und R₃ die oben angeführte Bedeutung haben und R₄ Methyl ist, können nach dem Reaktionsschema IV hergestellt werden.

Die neuartigen Verbindungen der Formel (I), worin R₂ eine Gruppe der Formel IIa ist, werden durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel (I), worin R₂ eine Verbindung der Formel IIb ist, mit Wasserstoffperoxid oder Persäuren wie m-Chlorperbenzoesäuren zur Einführung der N-Oxidfunktion hergestellt.

Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine Wirkung auf das Zentralnervensystem bei nicht toxischen Dosen und sind daher nützliche angstlösende Mittel. Das heißt, daß sie bestimmte Reaktionen bei Standardtests mit Labortieren erzeugen, wobei bekannt ist, daß diese gut mit der Lösung von Angstzuständen bei Menschen übereinstimmen.

Die angstlösenden Eigenschaften der neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind durch einen Test nachgewiesen worden, der die angstlösende Wirksamkeit durch Messung des Schutzes gegen Krämpfe anzeigt, die durch die Verabreichung von Pentylentetrazol hervorgerufen wurden. Einzelne oder abgestufte Dosismengen der Testverbindungen wurden oral oder intraperitoneal in einem 2 %igen Stärkevehikulum, das 0,5 Vol%/Vol Polyäthylenglycol und einen Tropfen Polysorbat 80 enthielt, an Gruppen von mindestens 4 Ratten verabreicht. Nach 30 oder 60 Minuten wurden die Ratten intravenös mit Pentylentetrazol in einer Dosis von 23 mg/kg Körpergewicht behandelt. Von dieser Dosis wird angenommen, daß sie klonische Zuckkrämpfe bei 99 % der

ungeschützten Ratten hervorruft. Die Testverbindungen werden als aktiv angesehen, wenn sie 50 % oder mehr der Ratten gegen klonische Zuckkrämpfe schützen. Es wird berichtet (R.T.Hill und D.H. Tedeschi, "Animal Testing and Screening Procedures in Evaluating Psychotropic Drugs" (Tierversuche und Überprüfungsverfahren bei der Beurteilung psychotropischer Medikamente) in "An Introduction to Psychopharmacology" (Eine Einführung in die Psychopharmakologie), Herausg. R.R. Rech und K.E. Moore, Raven Press, New York, S. 237 bis 288 (1971), daß es einen hohen Korrelationsgrad zwischen dem Antagonismus von Pentylen-tetrazol-Anfällen bei Ratten und angstlösenden Wirkungen bei höheren warmblütigen Tieren gibt. Die folgenden repräsentativen erfindungsgemäßen Verbindungen, die in Tabelle I zusammengestellt sind, haben gezeigt, daß sie bei den oben beschriebenen Versuchen angstlösende Wirksamkeit besitzen.

Tabelle I

Schutz gegen klonische Zuckkrämpfe, die bei Ratten durch Pentylen-tetrazol hervorgerufen wurden.

<u>Verbindung</u>	<u>Ergebnis</u>
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
2-Äthyl-7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	aktiv

6-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	aktiv
3-Chloro-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	aktiv
3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, <u>Pyridin-1-oxid</u>	aktiv
3-Bromo-6-methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin	aktiv
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, <u>Pyridin-1-oxid</u>	aktiv
2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
2,6-Dimethyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv

Ein anderer Versuch, der zur Beurteilung der angstlösenden Wirkungen durchgeführt wurde, ist eine nicht-konditionierte passive Verhütungsmaßnahme, die von J.R. Vogel, B. Beer und D.E. Clody "A Simple and Reliable Conflict Procedure for Testing Anti-Anxiety Agents" (Ein einfaches und zuverlässiges Konfliktverfahren zur Prüfung von angstlösenden Mitteln), *Psychopharmacologia*, 21, 1 - 7 (1971) beschrieben wurde. Bei Ratten wird eine Konfliktsituation durch eine Modifizierung dieser Methode hervorgerufen.

Gruppen von 6 inländischen Wistar-Ratten, mit einem Gewicht von je 200 bis 240 Gramm, erhielten 48 Stunden lang kein Wasser und 24 Stunden lang kein Futter. Die Testverbindungen

wurden in einmaligen oder abgestuften oralen oder intraperitonealen Dosen verabreicht, die in einem 2 %igen Stärkevehikulum, das 0,5 Vol%/Vol Polyäthylenglycol und einen Tropfen Polysorbat 80 enthielt, suspendiert waren. Kontrolltiere erhielten nur das Vehikulum. Nach 30 oder 60 Minuten wurde jede Ratte in eine getrennte schwarze Plexiglaskammer gesetzt. Eine 10 %ige Dextroselösung stand ad libitum von einem Hahn an der Rückseite der Kammer zur Verfügung. Zwischen dem Gitterfußboden aus rostfreiem Stahl und dem Hahn wurde ein Schockgleichstrom von 0,3 Milliampere angelegt. Nach 20 Sekunden langem Trinken ohne Schock, folgte ein wechselnder Zyklus von 5 Sekunden "Schock an" und 5 Sekunden "Schock aus" und wurde insgesamt 5 Minuten lang fortgesetzt. Die Anzahl der Schocks, die jede Ratte in dem Zeitraum von 5 Minuten erhielt, wurde notiert und mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Testverbindungen wurden als aktiv eingestuft, wenn die von der Testgruppe empfangene Anzahl von Schocks wesentlich höher als die der Kontrollgruppe bei dem Mann-Vitney-U-Test erhaltene ist. Repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen, die beim oben beschriebenen Test durch das nicht-konditionierte passive Verhütungsverfahren aktiv sind, sind in Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II

Nicht-konditionierter passiver Verhütungstest bei Ratten

<u>Verbindung</u>	<u>Ergebnis</u>
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv
2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv

Ein anderer, für die Bestimmung der angstlösenden Wirksamkeit angewandter Test besteht in der Messung der Fähigkeit der Testverbindungen, die Bindung tritiiertes Benzodiazepine an hirnspezifische Rezeptoren warmblütiger Tiere zu inhibieren. Es wurde eine Modifizierung der von R.F. Squires et al, *Nature*, 266, Nr. 21, Seite 732 (April 1977) und H. Mohler et al. *Science*, 198, Seite 849 (1977) beschriebenen Methode angewandt.

Männliche Albinoratten (Stamm Wistar, je mit einem Gewicht von 150 bis 200 Gramm) wurden von Royalhart Farms bezogen. ³H-Methyldiazepam (79,9 Ci/mMol) und ³H-Methyl-flunitrazepam (84,3 Ci/mMol) wurden von New England Nuclear geliefert. Die Testverbindungen wurden entweder in Dimethylformamid, Essigsäure, Äthanol oder Salzsäure solubilisiert.

Ganze Großhirnrinde von Ratten wurde vorsichtig in 20 Volumen eiskalter 0,32 M. Saccharose homogenisiert, zweimal bei 1000 g 10 Minuten lang zentrifugiert und anschließend 20 Minuten lang bei 30 000 g erneut zentrifugiert, um eine rohe P₂-Synaptosomal-Fraktion zu erzeugen. Die P₂-Fraktion wurde entweder 1) in der doppelten Menge des ursprünglichen Volumens hypertonischer 50 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,4) resuspendiert, oder 2) in der Hälfte des ursprünglichen Volumens hypertonischer 10 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,4) resuspendiert und bis zum Zeitpunkt der Verwendung eingefrostet (-20 °C). Gefrorene P₂-Präparate wurden aufgetaut, und zum Zeitpunkt der Analyse im vierfachen ursprünglichen Homogenisiervolumen resuspendiert.

Die Bindungsanalyse umfaßte 300,ul P₂-Fraktions suspension (0,2 - 0,4 mg Protein), 100,ul Testmedikament und 100,ul ³H-Diazepam (1,5 nM, Endkonzentration) oder ³H-Flunitrazepam (1,0 nM, Endkonzentration), das zu 1,5 ml 50 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,4) gegeben wurde. Nicht-spezifische Bindungs-Kontrollen und Totalbindungs-Kontrollen erhielten 100,ul Diazepam (3,µM End-

konzentration) bzw. 100 μ l entionisiertes Wasser anstelle der Testverbindung. Eine Inkubation von 30 Minuten erfolgte in Eis und wurde durch Filtration unter Vakuum durch Glasfaserfilter, Whatman GF/C, beendet. Die Filter wurden zweimal mit 5 ml eiskalter 50 mM Tris-HCl (pH-Wert 7,4) gewaschen und in Szintillationsgläschen untergebracht. Nach 30-minütigem Trocknen bei 50 bis 60 °C wurden 10 ml Beckman Ready-Solve HP zugesetzt und die Radioaktivität in einem Beckman-Szintillationszähler bestimmt.

Verbindungen, die die Fähigkeit zeigten, 3 H-Benzodiazepin-Bindung um 20 % zu inhibieren, wurden als aktiv eingestuft. Die Inhibition der Bindung wurde durch die Differenz zwischen Gesamtbindung und Bindung in Gegenwart der Testverbindung, geteilt durch die Gesamtbindung, \times 100 berechnet.

Repräsentative erfindungsgemäße Verbindungen, die sich beim Test durch die 3 H-Benzodiazepin-Bindungsanalyse als aktiv erwiesen, sind in Tabelle III zusammengestellt:

Tabelle III

Inhibition der Bindung von hirnspezifischen 3 H-Benzodiazepin-Rezeptoren bei Ratten

<u>Verbindung</u>	<u>Ergebnis</u>
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester	aktiv
7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril	aktiv

Von den neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen wurde festgestellt, daß sie für die Besserung von Angstzuständen bei Säugetieren sehr nützlich sind, wenn sie in zwischen etwa 0,1 mg und 20,0 mg je kg Körpergewicht liegenden Mengen pro Tag verabreicht werden. Eine bevorzugte Dosismenge zur Erzielung optimaler Ergebnisse wären etwa 0,5 mg bis etwa 10,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Solche Dosiseinheiten werden so angewandt, daß eine Gesamtmenge von etwa 35 bis etwa 700 mg aktive Verbindung für einen Patienten mit einem Körpergewicht von etwa 70 kg im Laufe von 24 Stunden verabreicht wird. Diese Dosismenge kann so eingestellt werden, daß die optimale therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispielsweise können einzelne Dosen täglich verabreicht werden oder die Dosis kann anteilmäßig je nach der Dringlichkeit der therapeutischen Situation verringert werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise oral verabreicht, können aber auch in jeder anderen zweckmäßigen Weise gegeben werden, z.B. auf intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Weg.

Erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die die verlangte Klarheit, Stabilität und Verwendbarkeit für die parenterale Anwendung besitzen, werden durch Auflösen von 0,10 bis 10,0 Masse% aktive Verbindung in einem aus einem mehrwertigen aliphatischen Alkohol oder Gemischen davon bestehenden Vehikulum gewonnen. Besonders zufriedenstellend sind Glycerin, Propylenglycol und Polyäthylenglycole. Die Polyäthylenglycole bestehen aus einem Gemisch nicht-flüchtiger, normalerweise flüssiger Polyäthylenglycole, die in Wasser und auch in organischen Flüssigkeiten löslich sind und die relative Molekülmassen von etwa 200 bis 1500 haben. Wenn auch die in dem oben genannten Vehikulum gelöste Menge der aktiven Verbindung zwischen 0,10 und 10,0 Masse% variieren kann, so bevorzugt man doch die Anwendung einer Menge an aktiver Verbindung zwischen etwa 3,0 und etwa 9,0 Masse%. Obgleich verschiedene Gemische der oben genannten nicht-flüchtigen Polyäthylenglycole verwendet werden können, so wird doch die Verwendung eines Gemischs mit einer durch-

schnittlichen relativen Molekülmasse von etwa 200 bis etwa 400 bevorzugt.

Außer der aktiven Verbindung können die parenteralen Lösungen auch verschiedene Konservierungsmittel enthalten, die zur Verhinderung von Bakterien- und Pilzbefall verwendet werden. Für diesen Zweck können beispielsweise folgende Konservierungsmittel eingesetzt werden: Myristyl-gamma-picoliniumchlorid, Benzalkoniumchlorid, Phenäthylalkohol, p-Chlorphenyl- α -glycerinäther, Methyl- und Propylparabene und Thimerosal. Aus praktischen Gründen ist es auch zweckmäßig, Antioxydationsmittel einzusetzen. Geeignete Antioxydationsmittel sind zum Beispiel Natriumhydrogensulfit, Natriumdisulfit und Natriumformaldehydsulfoxylat. Im allgemeinen wird das Antioxydationsmittel in Konzentrationen von etwa 0,05 bis etwa 0,2 % verwendet.

Für intramuskuläre Injektion beträgt die bevorzugte Konzentration der aktiven Verbindung in den fertigen Zusammensetzungen 0,25 bis 0,50 mg/ml. Die neuartigen erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls gut für intravenöse Verabreichung geeignet, wenn sie mit Wasser oder in der intravenösen Therapie verwendeten Verdünnungsmitteln wie isotonischer Glucose in entsprechenden Mengen verdünnt werden. Für die intravenöse Anwendung sind Anfangskonzentrationen von nur etwa 0,05 bis 0,25 mg/ml Wirkstoff zufriedenstellend.

Die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen können oral verabreicht werden, beispielsweise mit einem inerten Verdünnungsmittel oder mit einem assimilierbaren eßbaren Trägermittel, oder sie können in hart- oder weichschaligen Gelatinekapseln enthalten sein, oder sie können zu Tabletten gepreßt werden, oder sie können direkt dem Diätnahrmittel beigemischt werden. Zur oralen therapeutischen Verabreichung können die aktiven Verbindungen mit Arzneimittelträgern vermischt werden und in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen,

Sirupen, Waffeln und dergleichen verwendet werden. Derartige Zusammensetzungen und Präparate sollten mindestens 0,1 % aktive Verbindung enthalten. Der prozentuale Anteil der Zusammensetzungen oder Präparate kann selbstverständlich verändert werden und kann allgemein zwischen etwa 2 % und etwa 60 % der Masse der Einheit liegen. Die Menge aktiver Verbindung in derartigen therapeutisch nützlichen Zusammensetzungen wird so gewählt, daß eine geeignete Dosierung erzielt wird.

Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln und dergleichen können auch folgende Stoffe enthalten: Ein Bindemittel wie Tragacanthgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Arzneimittelträger wie Calciumhydrogenphosphat; ein Abbaumittel wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure und dergleichen; ein Schmiermittel wie Magnesiumstearat; und ein Süßmittel wie Saccharose, Lactose oder Saccharin kann zugesetzt werden, ebenso ein Geschmacksstoff wie Pfefferminz, Wintergrünöl, oder Kirscharoma. Wenn die Dosisform eine Kapsel ist, kann sie außer den oben genannten Stoffen ein flüssiges Trägermittel wie ein fettes Öl enthalten. Verschiedene andere Stoffe können als Beschichtungen vorhanden sein oder um anderweitig die physikalische Form der Dosisform zu modifizieren. Beispielsweise können Tabletten, Pillen oder Kapseln mit Schellack, Zucker oder beiden überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung, Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und Geschmacksstoff wie Kirsch- oder Orangenaroma enthalten. Selbstverständlich muß jeder für die Herstellung einer beliebigen Dosisform verwendete Stoff pharmazeutisch rein und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht toxisch sein.

Die folgenden spezifischen Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Beispiel 1

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 50,0 g 3-Acetylpyridin und 60 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal wird 16 Stunden lang unter Rückflußtemperatur gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt, und zu dem Rückstand wird Hexan zum Auskristallisieren eines Feststoffes gegeben. Der Feststoff wird aus Methylenchlorid-Hexan rekristallisiert, so daß 36,5 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on mit einem Schmelzpunkt von 66 bis 67 °C gewonnen werden.

Ein Gemisch von 8,81 g der vorstehenden Verbindung und 4,15 g 3-Aminopyrazol in 50 ml Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt, und der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit einer wäßrigen gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat gewaschen, danach wird die organische Schicht abgetrennt und eingeeengt. Es wird Hexan zugesetzt und das Gemisch zum Auskristallisieren eines Feststoffes abgeschreckt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt, um das Produkt des Beispiels in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 146 bis 147 °C zu gewinnen.

Beispiel 2

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 17,61 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 10,8 g 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in 75 ml Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Die in Beispiel 1 beschriebene Verfahrensweise wird wiederholt, um das Produkt des Beispiels in Form gelbbrauner Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C zu gewinnen.

Beispiel 3

3-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Wie in Beispiel 2 wird 3-Amino-4-methylpyrazol 6 Stunden lang unter Rückfluß mit 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in Eisessig gekocht, um das Produkt des Beispiels zu gewinnen.

Beispiel 4

3-Chloro-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Wie in Beispiel 2 wird 3-Amino-4-chlorpyrazol 6 Stunden lang unter Rückfluß mit 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in Eisessig gekocht, um das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 225 bis 226 °C zu gewinnen.

Beispiel 5

3-Chloro-7-(6-methyl-3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Wie in Beispiel 1 wird 3-Acetyl-6-methylpyridin mit N,N-Dimethylformamiddimethylacetal zur Gewinnung von 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-3-pyridyl)-2-propen-1-on unter Rückfluß gekocht. Die vorstehende Verbindung wird 6 Stunden lang mit 3-Amino-4-chlorpyrazol in Eisessig zur Gewinnung des Produktes des Beispiels unter Rückfluß gekocht.

Beispiel 6

2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonitril

Wie in Beispiel 2 werden 2,72 g 3-Amino-5-äthylpyrazol-4-carbonitril 16 Stunden lang mit 3,52 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in 25 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, so daß 2,65 g Produkt des Beispiels in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 170 bis 172 °C gewonnen werden.

Beispiel 7

7-(3-Pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäureäthylester

Wie in Beispiel 2 werden 1,04 g 3-Amino-4-carboäthoxy-pyrazol 16 Stunden lang mit 1,18 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-

propen-1-on in 25 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, so daß 1,30 g Produkt des Beispiels in Form farbloser Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 170 bis 171 °C gewonnen werden.

Beispiel 8

2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäureäthylester

Wie in Beispiel 2 werden 1,83 g Amino-4-carboäthoxy-5-äthylpyrazol 16 Stunden lang mit 1,76 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in 25 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, so daß 1,20 g Produkt des Beispiels in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 119 bis 120 °C gewonnen werden.

Beispiel 9

7-(3-Thienyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäureäthylester

Wie in Beispiel 2 werden 3,10 g 3-Amino-4-carboäthoxypyrazol 10 Stunden lang mit 3,62 g 3-Dimethylamino-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on in 25 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, so daß 4,40 g Produkt des Beispiels in Form gelbbrauner Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 129 bis 130 °C gewonnen werden.

Beispiel 10

7-(3-Thienyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonitril

Wie in Beispiel 1 werden 35,0 g 3-Acetylthiophen 12 Stunden lang mit 50 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal unter Rückfluß gekocht, wodurch 43,5 g rohes Produkt gewonnen werden. Eine 5,0-g-Portion dieses Materials wird aus Methylenchlorid-Hexan rekristallisiert und ergibt 3,85 g 3-Dimethylamino-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on mit einem Schmelzpunkt von 89 bis 90 °C.

Eine 3,24g-Portion 3-Aminopyrazol-4-carbonitril wird 16 Stunden lang mit 5,44 g des vorstehenden Produktes in 25 ml Eisessig unter Rückfluß gekocht, wodurch 3,25 g Produkt des Bei-

spiels in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 215 bis 216 °C gewonnen werden.

Beispiel 11

6-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 50,0 g 3-Propionylpyridin und 55 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal wird 15 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand unter Kühlung auskristallisiert. Der Feststoff wird in Methylenchlorid gelöst und die Lösung durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Durch die Zugabe von Hexan zu dem Eluanten entstehen 34,4 g 3-Dimethylamino-2-methyl-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on in Form hellgelber Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 76 bis 78 °C.

Ein Gemisch von 5,70 g des vorstehenden Produktes und 3,24 g 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in 25 ml Eisessig wird 15 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt.

Der Rückstand wird mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat behandelt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Durch die Zugabe von Hexan zu dem Eluanten werden 4,00 g Produkt des Beispiels in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 193,5 bis 194,5 °C abgetrennt.

Beispiel 12

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd

Eine 1,0 g Probe von 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin wird zu einer eiskalten Lösung von 1,0 ml Phosphor(V)-oxidchlorid in 3 ml N,N-Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird

Über einem Dampfbad 3 Stunden lang erhitzt und anschließend in Eis gegossen. Das Gemisch wird mit einer Lösung von Natriumhydroxid basisch gemacht und in Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethanlösung wird mit Wasser gewaschen und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingengt und mit Hexan verdünnt, wodurch das Produkt des Beispiels in Form von Kristallen entsteht.

Beispiel 13

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 0,01 Mol 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd und 0,011 Mol Hydroxylaminhydrochlorid in 25 ml Äthanol wird 3 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, und zu dem Rückstand werden 25 ml Essigsäureanhydrid gegeben. Das Gemisch wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird auf Dichlormethan und Natriumhydrogencarbonatlösung aufgeteilt, und die organische Schicht wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird entfernt, um das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C zu gewinnen.

Beispiel 14

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol

Ein Gemisch von 0,10 Mol 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril und konzentrierter Salzsäure in Essigsäure wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt, wodurch 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylathydrochlorid entsteht. Die vorstehende Verbindung wird portionsweise zu einer abgeschreckten Lösung von 0,30 Mol Diboran in Tetrahydrofuran gegeben. Nach der Zugabe wird das Gemisch 16 Stunden lang gerührt und auf Eis gegossen, so daß das Produkt des Beispiels gewonnen wird.

Beispiel 15

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol

Ein Gemisch von 0,10 Mol Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat und 0,50 Mol Kaliumhydroxid in 50 ml Äthanol-Wasser (9:1) wird 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 7 eingestellt, eingeengt und filtriert, um 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure zu gewinnen. Das vorstehende Produkt in Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer in einem Eisbad abgeschreckten Lösung von 0,2 Mol Diboran in Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wird 1 Stunde lang gerührt und das Bad entfernt. Nach 16 Stunden Abstehen bei Raumtemperatur wird das Gemisch auf Eis gegossen und ergibt das Produkt des Beispiels.

Beispiel 16

7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol

Ein Gemisch von 0,05 Mol Äthyl-7-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat und 0,20 Mol Kaliumhydroxid in 50 ml Äthanol-Wasser wird 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und eingeengt und ergibt 7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure. Die vorstehende Verbindung in Tetrahydrofuran wird tropfenweise zu einer in einem Eisbad abgeschreckten Lösung von 0,10 Mol Diboran in Tetrahydrofuran gegeben. Nach einer Rührzeit von 2 Stunden wird das Bad entfernt und das Gemisch 6 Stunden lang bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wird auf Eis gegossen und ergibt das Produkt des Beispiels.

Beispiel 17

7-(3-Furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 50,0 g 3-Acetylfuran und 60 ml N,N-Dimethylformamid wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt, und zu dem Rückstand wird Hexan zur Gewinnung von 3-Dimethylamino-1-(3-furyl)-

2-propen-1-on gegeben. Ein Gemisch von 0,01 Mol der vorstehenden Verbindung und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird wie in Beispiel 1 beschrieben gereinigt und ergibt das Produkt des Beispiels.

Beispiel 18

7-(3-Furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-furyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand wie in Beispiel 1 beschrieben gereinigt, um das Produkt des Beispiels zu gewinnen.

Beispiel 19

Äthyl-7-(3-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-furyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol Äthyl-3-aminopyrazol-4-carboxylat in Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wird wie in Beispiel 1 beschrieben isoliert, um das Produkt des Beispiels zu gewinnen.

Beispiel 20

7-(3-Furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol

Wie in Beispiel 15 beschrieben wird 7-(3-Furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure mit Diboran zur Gewinnung des Produktes des Beispiels reduziert.

Beispiel 21

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol

Ein Gemisch von 2,0 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd und 0,35 g Natriumborhydrid in 100 ml Methanol wird 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wird bis zur Trockne unter Vakuum eingeeengt und es wird Dichlormethan zugesetzt.

Die Lösung wird mit gesättigtem Natriumhydrogencarbonat gewaschen und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt und mit Hexan zur Gewinnung des Produktes des Beispiels verdünnt.

Beispiel 22

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 1,0 g 3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin und 0,50 g Kupfer(I)-cyanid in 25 ml N,N-Dimethylformamid wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan trituriert. Die Dichlormethanlösung wird durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt, und Hexan wird zur Gewinnung des Produktes des Beispiels in Form gelbbrauner Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C zugegeben.

Beispiel 23

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 1,0 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxamid und 5 ml Phosphor(V)-oxidchlorid wird 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird bis zur Trockne unter Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Die Dichlormethanlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt und mit Hexan verdünnt, so daß das Produkt des Beispiels in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C gewonnen wird.

Beispiel 24

3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 1,96 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin und 1,97 g N-Bromsuccinimid in 100 ml Dichlormethan wird 15 Minuten lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird in

eiskaltes 2,5N Natriumhydroxid gegossen. Die organische Schicht wird abgetrennt und getrocknet und anschließend durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Die Kolonne wird mit Dichlormethan gewaschen und der Eluant eingeeengt und mit Hexan verdünnt, so daß das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 243 bis 244 °C gewonnen wird.

Beispiel 25

3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Amino-4-brompyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt, so daß das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 243 bis 244 °C gewonnen wird.

Beispiel 26

3-Bromo-7-(3-thienyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Amino-4-brompyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt, womit das Produkt des Beispiels gewonnen wird.

Beispiel 27

3-Bromo-7-(3-furyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-furyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Amino-4-brompyrazol in Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt, um das Produkt des Beispiels zu gewinnen.

Beispiel 28

3-Methyl-7-(3-thienyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-thienyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Amino-4-methylpyrazol in Eisessig

wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt, um das Produkt des Beispiels zu gewinnen.

Beispiel 29

3-Methyl-7-(3-furyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(3-furyl)-2-propen-1-on und 3-Amino-4-methylpyrazol in Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird zur Gewinnung des Produktes des Beispiels entfernt.

Beispiel 30

3-(Methoxymethyl)-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Zu einem Gemisch von 0,01 Mol 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol in 50 ml Methanol wird wasserfreie Salzsäure in 10 ml Methanol gegeben. Das Gemisch wird auf einem Dampfbad 3 Stunden lang erhitzt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird auf Dichlormethan und wässriges Natriumhydrogencarbonat aufgeteilt. Die Dichlormethanlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und mit Hexan zur Gewinnung des Produktes des Beispiels verdünnt.

Beispiel 31

3-(Äthoxymethyl)-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat und Lithiumaluminiumhydrid in Äther wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Dem Gemisch werden (tropfenweise) Äthanol und Wasser zugegeben. Die ätherische Schicht wird abgetrennt, danach werden ihr Äthanol und wasserfreie Salzsäure zugesetzt. Das resultierende Gemisch wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit Dichlormethan extrahiert. Der Dichlormethanextrakt wird durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeengt und zur Gewinnung des Produktes des Beispiels mit Hexan verdünnt.

Beispiel 32

Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimid-3-yl-ke-ton

Eine Ätherlösung von 0,002 Mol Methylmagnesiumjodid wird aus Methyljodid und Magnesium hergestellt. Eine Aufschlämmung von 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd in 100 ml wasserfreiem Äther wird zugesetzt, und das Gemisch wird 3 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugegeben und das Gemisch mit 1N Salzsäure angesäuert. Die organische Schicht wird abgetrennt, und das Lösungsmittel wird verdampft, so daß α -Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol entsteht. Eine Menge von 3,0 g der vorstehenden Verbindung und 1,0 g Chromtrioxid in 75 ml Eisessig werden 1 Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und danach in Wasser gegossen, um das Produkt des Beispiels zu erhalten.

Beispiel 33

3-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-methanol und 0,025 Mol Kaliumcyanid in N,N-Dimethylformamid wird 16 Stunden lang auf 100 °C gehalten. Das Lösungsmittel wird entfernt, und Wasser wird zu dem Rückstand zur Gewinnung von 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-acetonitril gegeben. Ein Gemisch von 0,001 Mol der vorstehenden Verbindung in einem 1:1-Gemisch von Essigsäure und konzentrierter Salzsäure wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird zur Gewinnung von 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-essigsäure entfernt. Die vorstehende Verbindung wird auf 180 °C erhitzt und ergibt das Produkt des Beispiels.

Beispiel 34

3-Chloro-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 3,92 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin und 3,40 g N-Chlorbenzotriazol in 100 ml Dichlormethan wird 15 Minuten lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird in 100 ml eiskaltes 2,5N Natriumhydroxid gegossen, und die Dichlormethanschicht wird abgetrennt und über wasserfreiem

Natriumsulfat getrocknet. Der Dichlormethanextrakt wird durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet und der Eluant wird eingeeengt und mit Hexan verdünnt, so daß 2,75 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 225 bis 226 °C gewonnen werden.

Beispiel 35

3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-1-oxid

Ein Gemisch von 0,90 g 3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 25 ml Eisessig und 5 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid wird 4 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird filtriert und der Feststoff aus Äthanol rekristallisiert, so daß 0,40 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 280 bis 284 °C gewonnen werden.

Beispiel 36

3-Bromo-6-methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 1,65 g 6-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin und 1,54 g N-Bromsuccinimid in 50 ml Dichlormethan wird 15 Minuten lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird in 100 ml eiskaltes 2,5N Natriumhydroxid gegossen. Die Dichlormethanschicht wird abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt, und es wird Hexan zur Gewinnung von 1,20 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 166 bis 168 °C zugegeben.

Beispiel 37

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril-pyridin-1-oxid

Ein Gemisch von 4,42 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril, 50 ml Eisessig und 5 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid wird 2 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt, filtriert und der Feststoff aus Essigsäure rekristallisiert, so daß 2,05 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 294 bis 295 °C gewonnen werden.

Beispiel 38

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-1-oxid

Ein Gemisch von 1,96 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 25 ml Eisessig und 2 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid wird 2 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand aus Äthanol auskristallisiert, so daß 0,85 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 223 bis 226 °C gewonnen werden.

Beispiel 39

2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 3,50 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on, 25 ml Eisessig und 2,44 g 3-Amino-5-Methylpyrazol-4-carbonitril wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und die Lösung mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Dichlormethanschicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingengt und Hexan zugegeben, so daß 2,60 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 245 bis 246 °C gewonnen werden.

Beispiel 40

2,6-Dimethyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 1,90 g 3-Dimethylamino-2-methyl-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,22 g 3-Amino-5-methylpyrazol-4-carbonitril in 25 ml Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand auf Dichlormethan und gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung aufgeteilt. Die Dichlormethanschicht wird abgetrennt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingengt und Hexan wird zugegeben, so daß 0,95 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 207 bis 209 °C gewonnen werden.

Beispiel 41

2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure- äthylester

Ein Gemisch von 9,09 g 3-Dimethylamino-1-(3-pyridyl)-2-propen-1-on und 2,54 g Äthyl-3-amino-5-methylpyrazol-4-carboxylat in 25 ml Eisessig wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Dichlormethan mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die Dichlormethanlösung wird durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeengt und Hexan wird zugegeben, so daß 3,1 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 145 bis 146 °C gewonnen werden.

Beispiel 42

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure

Ein Gemisch von 6,0 g Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat, 125 ml Äthanol und 50 ml 1N Natriumhydroxid wird 4 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird abgeschreckt und filtriert und ergibt 5,85 g Natrium-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 360 bis 363 °C (Zersetzung). Die vorstehende Verbindung wird mit 1N Salzsäure gerührt und das Gemisch filtriert, so daß 5,0 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 286 bis 287 °C (Zersetzung - Gasentwicklung) gewonnen werden.

Beispiel 43

2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäure- hydrochlorid

Ein Gemisch von 3,0 g Äthyl-2-methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat, Äthanol und 1N Natriumhydroxid wird wie in Beispiel 42 auf einem Dampfbad erhitzt, wodurch 2,92 g Natrium-2-methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat mit einem Schmelzpunkt von 375 bis 380 °C (Zersetzung) gewonnen werden. Eine 1,87-g-Portion der vorstehenden Verbindung wird 16 Stunden lang mit 30 ml 1N Salzsäure gerührt

und ergibt 1,6 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 280 °C (Zersetzung).

Beispiel 44

2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäure

Ein Gemisch von 9,15 g Äthyl-2-äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carboxylat, 100 ml Äthanol und 60 ml 1N Natriumhydroxid wird 4 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird abgeschreckt und filtriert. Der gesammelte Feststoff wird mit 50 ml Wasser und 55 ml 1N Salzsäure 16 Stunden lang gerührt und ergibt 8,0 g Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 242 bis 243 °C.

Beispiel 45

2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Eine 1,0-g-Portion 2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäure wird 10 bis 20 Minuten lang in einem Ölbad auf 280 °C erhitzt oder bis die Gasentwicklung aufhört, um das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 181,5 bis 183,5 °C zu gewinnen.

Beispiel 46

2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Wie in Beispiel 45 werden 6,0 g 2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonsäure auf 280 °C erhitzt, um das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 103 bis 104 °C zu gewinnen.

Beispiel 47

3-Chloro-2-methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Wie in Beispiel 34 wird 2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin mit N-Chlorbenzotriazol zur Gewinnung des Produktes des Beispiels umgesetzt.

Beispiel 48

3-Chloro-2-äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Wie in Beispiel 34 werden 1,95 g 2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin mit 1,47 g N-Chlorbenzotriazol in 50 ml Dichlormethan umgesetzt und ergeben das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 132 bis 133 °C.

Beispiel 49

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd, Oxim

Ein Gemisch von 2,0 g 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxaldehyd 0,50 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,9 g Natriumacetat in 50 ml Äthanol wird auf einem Dampfbad zur Gewinnung des Produktes des Beispiels erhitzt.

Beispiel 50

7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 1,0 g 3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, 0,45 g Kupfer(I)-cyanid und 25 ml N,N-Dimethylformamid wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan trituriert. Der Dichlormethanextrakt wird durch eine Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingengt und Hexan wird zugesetzt, so daß das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 258 bis 260 °C gewonnen wird.

Beispiel 51

2-Dimethylaminoäthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat

Zu einem Gemisch von Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat in 2-Dimethylaminoäthanol wird Natriumhydrid gegeben. Nach dem Umsetzen des Hydrids wird das Gemisch 6 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit verdünnter Essigsäure angesäuert, um das Produkt des Beispiels zu erhalten.

Beispiel 522-Äthoxyäthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carboxylat

Zu einem Gemisch von Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carboxylat und 2-Äthoxyäthanol wird Natriumhydrid gegeben. Nach dem Umsetzen des Hydrids wird das Gemisch 12 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand mit verdünnter Essigsäure angesäuert, wodurch das Produkt des Beispiels entsteht.

Beispiel 537-(6-Methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 25,0 g 2-Acetyl-6-methylpyridin und 35 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert und ergibt 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 97 bis 98 °C.

Die vorstehende Verbindung (3,80 g) und 2,16 g 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in 25 ml Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand in Dichlormethan gelöst. Die Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die Lösung wird durch eine kurze Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt, wobei Hexan bis zur Abtrennung von Kristallen zugegeben wird. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert und ergibt das Produkt des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 225 bis 226 °C.

Beispiel 547-(6-Methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,84 g 3-Aminopyrazol und 1,90 g 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 25 ml Eisessig wird 4 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand

wird in Dichlormethan gelöst und die Lösung durch eine kurze Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt und mit Hexan verdünnt, so daß 1,15 g Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 126 bis 127 °C entstehen.

Beispiel 55

Äthyl-7-(6-methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin-3-carboxylat

Ein Gemisch von 3,80 g 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 3,10 g Äthyl-3-aminopyrazol-4-carboxylat in 25 ml Eisessig wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wie in Beispiel 53 behandelt, so daß Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 135 bis 137 °C gewonnen werden.

Beispiel 56

3-Methyl-7-(6-methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin

Wie in Beispiel 53 wird ein Gemisch von 3-Dimethylamino-1-(6-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 3-Amino-4-methylpyrazol in Eisessig 4 Stunden lang unter Rückfluß zur Gewinnung des Produktes des Beispiels gekocht.

Beispiel 57

Äthyl-7-(5-methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin-3-carboxylat

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol Äthyl-3-aminopyrazol-4-carboxylat in Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wie in Beispiel 53 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels behandelt.

Beispiel 58

7-(5-Methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-7pyrimidin

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und wie in Beispiel 53 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels behandelt.

Beispiel 59

7-(4-Methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(4-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und wie in Beispiel 53 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels behandelt.

Beispiel 60

7-(5-Methyl-2-pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Dimethylamino-1-(5-methyl-2-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und wie in Beispiel 53 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels behandelt.

Beispiel 61

7-(2-Pyridyl)pyrazolo/1,5-a/7pyrimidin

Ein Gemisch von 25 g 2-Acetylpyridin und 35 ml N,N-Dimethylformamid-dimethylacetal wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird gekühlt und filtriert und ergibt 3-Dimethylamino-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 130 °C.

Ein Gemisch von 0,01 Mol der vorstehenden Verbindung und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht und wie in Beispiel 53 zur Gewinnung von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 84 bis 87 °C behandelt.

Beispiel 62

3-Chloro-7-(2-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Eine Lösung von 0,01 Mol 7-(2-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin in Dichlormethan wird gekühlt und 0,01 Mol N-Chlorbenzotriazol wird zugegeben. Nach Stehen bei Raumtemperatur wird das Gemisch 15 Minuten lang auf einem Dampfbad erhitzt. Die warme Lösung wird in eiskalte 2,5N Natriumhydroxidlösung gegossen. Die organische Schicht wird getrocknet (Na_2SO_4) und die Lösung durch eine kurze Kolonne von wasserhaltigem Magnesiumsilicat geleitet. Der Eluant wird eingeeengt und mit Hexan verdünnt, so daß das Produkt des Beispiels in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 141 bis 143 °C gewonnen wird.

Beispiel 63

7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Ein Gemisch von 25 g 4-Acetylpyridin und 35 ml N,N-Dimethylformamid dimethylacetal wird 16 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, und zu dem Rückstand wird Hexan zur Gewinnung von 3-Dimethylamino-1-(4-pyridyl)-2-propen-1-on in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 114 bis 116 °C gegeben.

Die vorstehende Verbindung (0,01 Mol) und 0,01 Mol 3-Aminopyrazol in Eisessig wird 8 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und das Produkt wie in Beispiel 53 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels in Form von Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 159 bis 161 °C behandelt.

Beispiel 64

7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril

Ein Gemisch von 1,12 g 3-Dimethylamino-1-(4-pyridyl)-2-propen-1-on und 0,69 g 3-Aminopyrazol-4-carbonitril in 25 ml Eisessig wird 6 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und

das Produkt wie in Beispiel 53 zur Gewinnung von 0,60 g Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 137 bis 138 °C behandelt.

Beispiel 65

Äthyl-7-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat

Ein Gemisch von 3,52 g 3-Dimethylamino-1-(4-pyridyl)-2-propen-1-on und 3,10 g Äthyl-3-aminopyrazol-4-carboxylat in 50 ml Eisessig wird 15 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand wie in Beispiel 53 zur Gewinnung von 3,0 g Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 209 bis 210 °C behandelt.

Beispiel 66

Äthyl-7-(2-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carboxylat

Ein Gemisch von 1,70 g 3-Dimethylamino-1-(2-pyridyl)-2-propen-1-on und 1,50 g Äthyl-3-aminopyrazol-4-carboxylat in 25 ml Eisessig wird 18 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt wie in Beispiel 53 zur Gewinnung von 1,80 g Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 153 bis 154 °C behandelt.

Beispiel 67

3-Chloro-7-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Zu einem Gemisch von 0,01 Mol 7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin in kaltem Dichlormethan werden 0,011 Mol N-Chlorbenzotriazol gegeben. Das Gemisch wird eine Stunde lang bei Raumtemperatur gerührt und auf einem Dampfbad 15 Minuten lang erhitzt. Das Produkt wird wie in Beispiel 62 zur Gewinnung des Produktes des Beispiels mit einem Schmelzpunkt von 183 bis 184 °C behandelt.

Beispiel 68

7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril,
Pyridin-1-oxid

Ein Gemisch von 4,42 g 7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril, 50 ml Eisessig und 5 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid wird 2 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wird eingeeengt, gekühlt und filtriert, wodurch das Produkt des Beispiels gewonnen wird.

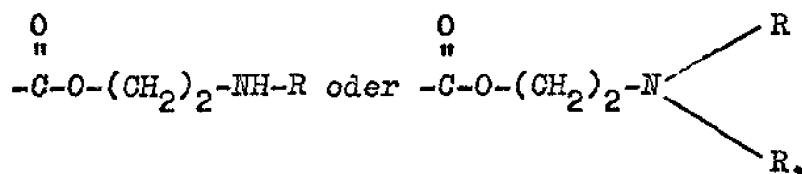
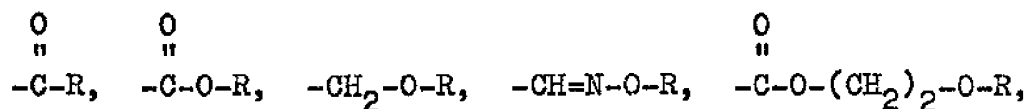
Beispiel 69

3-Chloro-7-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin,
Pyridin-1-oxid

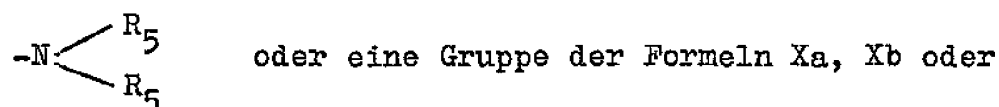
Ein Gemisch von 0,01 Mol 3-Chloro-7-(4-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin in 50 ml Eisessig und 5 ml 30 %igem Wasserstoffperoxid wird 2 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt, so daß das Produkt des Beispiels gewonnen wird.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrazolo-
[1,5-a]zylimidinen der allgemeinen Formel I, worin
R₁ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffato-
men ist; R₂ eine Gruppe der allgemeinen Formel Ia, Ib,
Ic oder Id bedeutet, in der R' Wasserstoff oder Alkyl
mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; R₃ Wasserstoff,
Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Cyanomethyl, Carbamoyl
oder Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist; R₄ aus
der Gruppe ausgewählt ist, die umfaßt Wasserstoff,
Fluor, Chlor, Brom, Formyl, Carboxyl, Cyano, Hydroxy-
methyl, N-Hydroxyformimidoyl, Alkyl mit 1 bis 3 Koh-
lenstoffatomen und Komponenten der Formeln:



in denen R Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist,
und der pharmakologisch verträglichen Säureadditions-
salze davon, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbin-
dung der allgemeinen Formel II, worin R₁, R₂, R₃ und
R₄ wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der
allgemeinen Formel X; in der Y -OH, -OR₅,



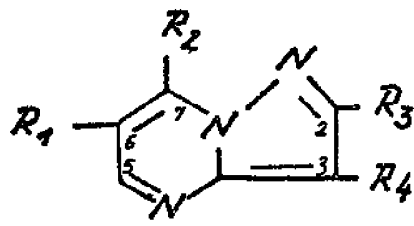
Xc ist, worin R₅ Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen
ist, $-(\text{CH}_2)_m$ -Aryl, worin m 1 bis 3 ist, Alkanoyl mit
2 bis 13 Kohlenstoffatomen, und substituiertes oder
unsubstituiertes Benzoyl ist, p 4 bis 12 ist und G

Sauerstoff, Schwefel, SO, SO₂ und N-D ist, worin D Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl und Alkanoyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen ist.

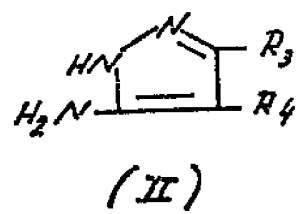
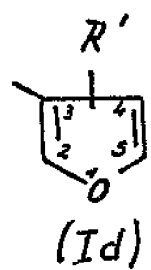
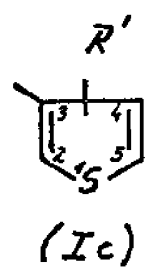
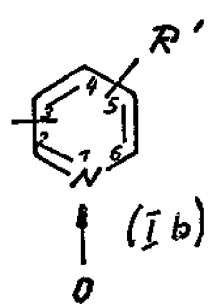
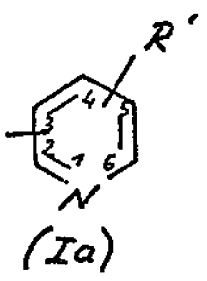
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin herstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.
4. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.
5. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester herstellt.
6. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Äthyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester herstellt.
8. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß es sich um 7-(3-Thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril handelt.
9. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 6-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.
10. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-Bromo-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin herstellt.

11. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-Chloro-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin herstellt.
12. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(3-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, Pyridin-1-oxid herstellt.
13. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.
14. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2,6-Dimethyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.
15. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 2-Methyl-7-(3-pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonsäureäthylester herstellt.
16. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man 7-(4-Pyridyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-carbonitril herstellt.

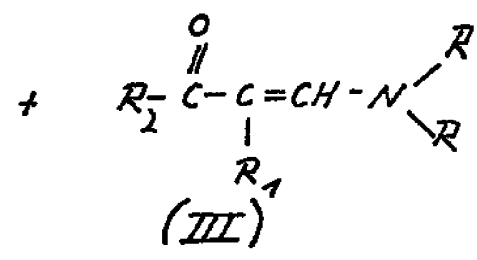
Hierzu 4 Seiten Formeln



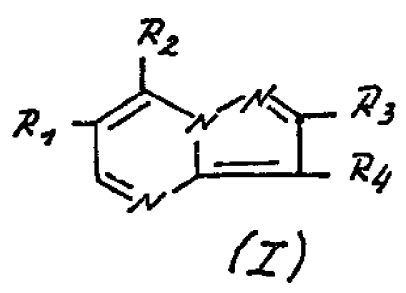
(I)



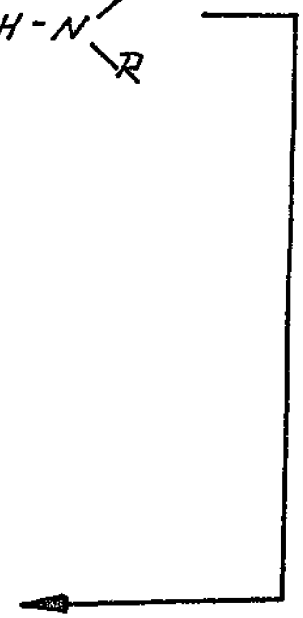
(II)



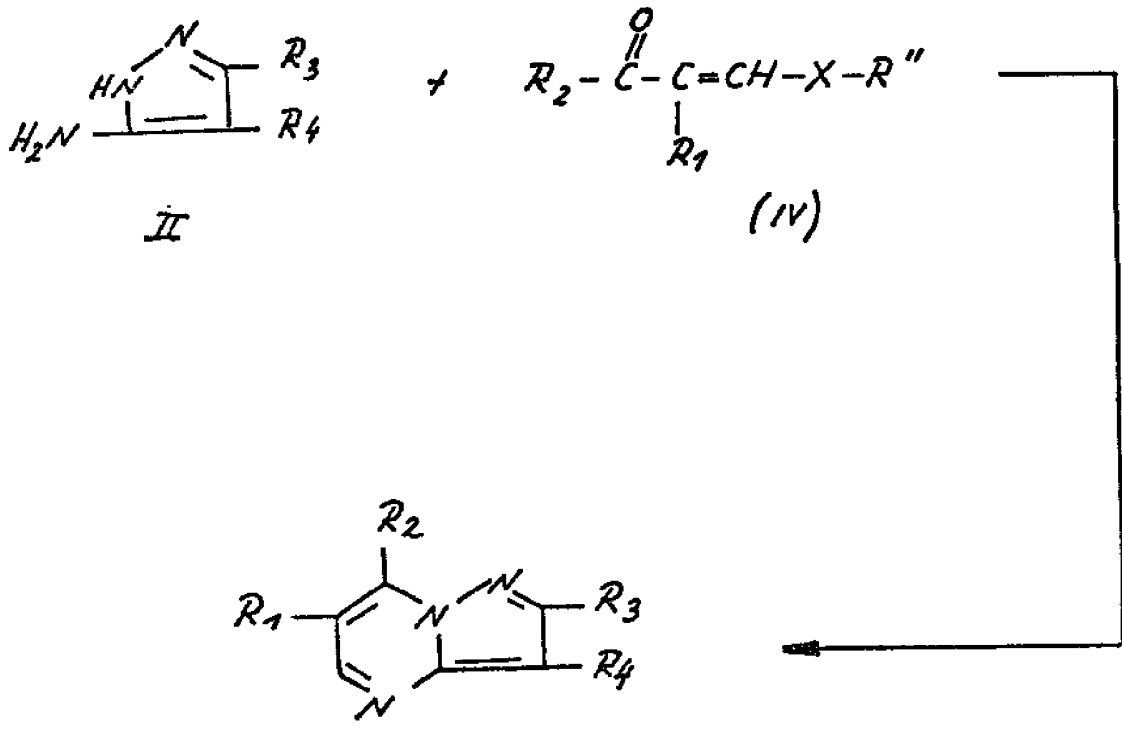
(III)



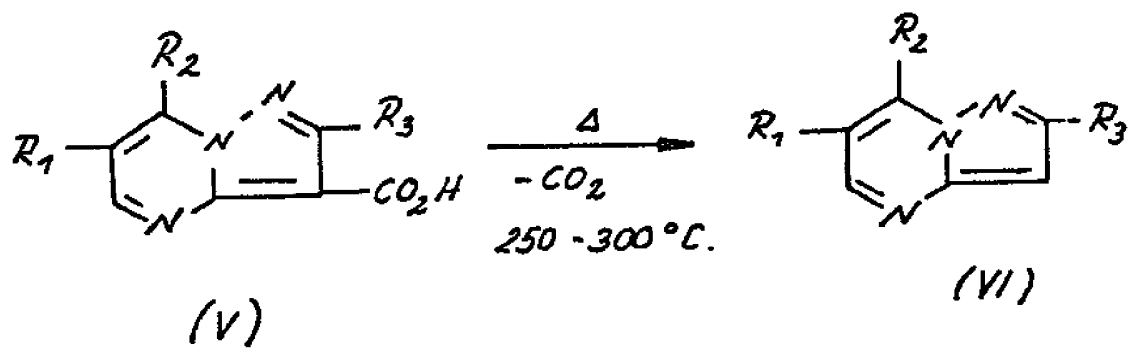
(I)



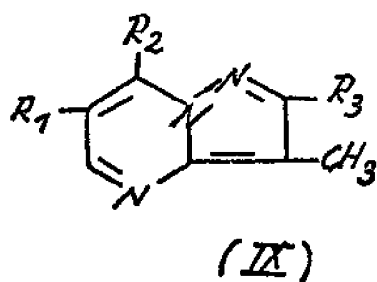
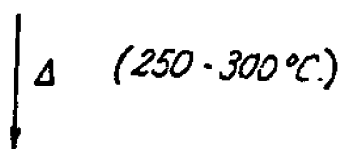
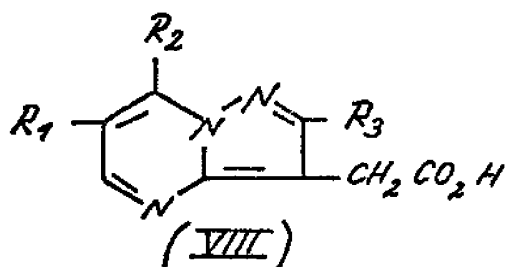
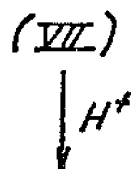
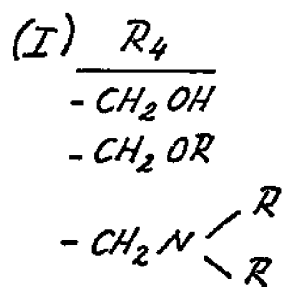
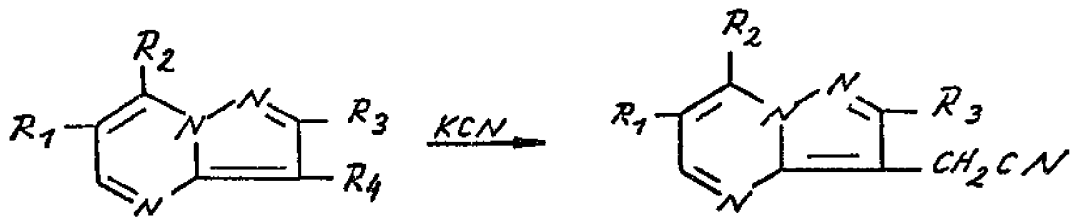
Reaktionschema I



Reaktionschema II



Reaktionschema III



Reaktionschema IV

