



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 657 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 513/04

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 336 230 6

(22) 22. 12. 89

(44) 06. 06. 91

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, O - 4010 Halle, DE

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem.; Lohmann, Dieter, 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 6-basischsubstituierten 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazinen

(55) Pharmazie; Synthese; Wirkstoffentwicklung; Pyrazol; Thiazin; Pyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin; Thioharnstoffe

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-basischsubstituierten

2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]-thiazinen der allgemeinen Formel I, worin

 $R^1 = \text{H, alkyl, aralkyl}$ $R^2 = \text{phenyl, substituiertes phenyl, hetaryl}$

bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von N-(Pyrazol-3-yl)-N'-arylthioharnstoffen der allgemeinen Formel II, worin

 $R^1 = \text{H, alkyl, aralkyl}$ $R^2 = \text{phenyl, substituiertes phenyl, hetaryl}$

bedeuten, 6-basischsubstituierte 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazine der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeine Formel I erfolgt durch Cyclisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel II unter sauren Bedingungen, wobei die Aufarbeitung in an sich bekannter Weise erfolgt.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 6-basischsubstituierten 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazinen der allgemeinen Formel I, worin



bedeuten, **gekennzeichnet dadurch**, daß N-(Pyrazol-3-yl)-N'-arylthioharnstoffe der allgemeinen Formel II, worin



bedeuten, unter sauren Bedingungen bei Raumtemperatur cyclisiert werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 6-basischsubstituierten 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazinen, worin



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. Damit werden erstmals 6-basischsubstituierte 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazine mit obigem Substitutionsmuster hergestellt. Dagegen werden Pyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin-4,6-dithione und deren S-Alkylierungsprodukte direkt aus Aminopyrazolen mit CS₂ erhalten (G. Auzzi und Mitarb.; Farmaco, Ed. Sci. 33, 799 [1978]). Ein anderer Weg für die Darstellung von Pyrazolo[3,4-d][1,3]thiazinen geht vom 1,3-Thiazinonringsystem selbst aus (G.A. Mironova und Mitarb.; Khim. Geterotsikl. Soedin. 1984, 1328).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 6-basischsubstituierte 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazine der allgemeinen Formel I mit leicht erhältlichen Ausgangsprodukten, um die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese 6-basischsubstituierter 2,4-Dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazine der allgemeinen Formel I, worin



bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß N-(Pyrazol-3-yl)-N'-arylthioharnstoffe der allgemeinen Formel II, worin



bedeuten, unter sauren Bedingungen bei Raumtemperatur zu Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte 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)-N'-(4-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff, $C_{23}H_{24}N_4O_4S$ (452,5) 1,2 g (5 mmol) 3-Amino-1-benzylpyrazol-4-ylcarbonsäureethylester werden in 20 ml absolutem DMF gelöst, mit 1,0 g (5 mmol) 4-Ethoxycarbonylphenylisothiocyanat versetzt und 8 h auf 50–80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand auf Wasser gegossen. Der erhaltene Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.

Schmelzbereich: 137–140 °C, Ausbeute: 44 %

In analoger Weise werden dargestellt:

N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-phenyl-thioharnstoff, $C_{20}H_{20}N_4O_2S$ (380,4)

Schmelzbereich: 158–160 °C (Acetonitril), Ausbeute: 30 %

N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-(4-carboxyphenyl)-thioharnstoff, $C_{21}H_{20}N_4O_4S$ (424,4)

Schmelzbereich: 204–205 °C (Ethanol), Ausbeute: 56 %

N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-(4-tolyl)-thioharnstoff, $C_{21}H_{22}N_4O_2S$ (394,4)

Schmelzbereich: 107–109 °C (Ethanol), Ausbeute: 15 %

N-(4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-phenylthioharnstoff, $C_{13}H_{14}N_4O_2S$ (290,3)

Schmelzbereich: 176–180 °C (Acetonitril), Ausbeute: 55 %

N-[4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl]-N'-(4-nitrophenyl)-thioharnstoff, $C_{13}H_{13}N_5O_4S$ (335,3)

Schmelzbereich: 228–231 °C (n-Butanol), Ausbeute: 47 %

N-(4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-(4-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff, $C_{16}H_{18}N_4O_4S$ (362,4)

Schmelzbereich: 178–181 °C (Ethanol), Ausbeute: 47 %

N-(4-Ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-(4-carboxyphenyl)-thioharnstoff, $C_{14}H_{14}N_4O_4S$ (334,3)

Schmelzbereich: 243–246 °C (DMF/Wasser), Ausbeute: 44 %

N,N'-Bis-(1-benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-thioharnstoff

Schmelzbereich: 228–231 °C (n-Butanol), Ausbeute: 47 %

$C_{27}H_{28}N_6O_4S$ (532,6)

Schmelzbereich: 163–165 °C (Ethanol), Ausbeute: 40 %

Beispiel 2

Darstellung von 2-Benzyl-6-(4-ethoxycarbonylphenylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406,4) 0,9 g (2 mmol) N-Benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-N'-(4-ethoxycarbonylphenyl)-thioharnstoff werden in 5 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst und längere Zeit bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach wird vorsichtig auf 100 ml Eiswasser gegossen, der gebildete Niederschlag abgesaugt, sorgfältig mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus den angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

Schmelzbereich: 154–157 °C (Ethanol), Ausbeute: 50 %

In analoger Weise werden dargestellt:

2-Benzyl-6-phenylamino-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{18}H_{14}N_4OS$ (334,3)

Schmelzbereich: 184–185 °C (Ethanol), Ausbeute: 40 %

2-Benzyl-6-(4-tolylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{19}H_{16}N_4OS$ (348,4)

Schmelzbereich: 181–183 °C (Ethanol), Ausbeute: 35 %

2-Benzyl-6-(4-carboxyphenylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{19}H_{14}N_4O_3S$ (378,4)

Schmelzbereich: 263–268 °C (Ethanol/Aceton), Ausbeute: 30 %

2-Benzyl-6-(1-benzyl-4-ethoxycarbonylpyrazol-3-yl)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{25}H_{22}N_6O_3S$ (483,5)

Schmelzbereich: 196–200 °C (Ethanol), Ausbeute: 50 %

6-Phenylamino-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{11}H_8N_4OS$ (244,2)

Schmelzbereich: 235–238 °C (DMF/Wasser), Ausbeute: 30 %

6-(4-Nitrophenylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{11}H_7N_5O_3S$ (289,2)

Schmelzbereich: 311–313 °C (DMF/Wasser), Ausbeute: 35 %

6-(4-Ethoxycarbonylphenylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{14}H_{12}N_4O_3S$ (316,3)

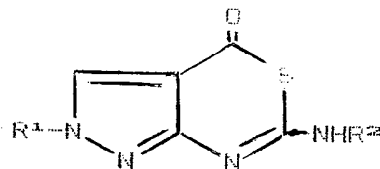
Schmelzbereich: 261–265 °C (DMF/Wasser), Ausbeute: 35 %

6-(4-Carboxyphenylamino)-2,4-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d][1,3]thiazin, $C_{12}H_8N_4O_3S$ (288,2)

Schmelzbereich: 275–278 °C (DMF/Wasser), Ausbeute: 32 %

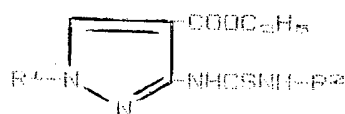
Formelblatt

Formel I



R¹ = H, alkyl, aralkyl
 R² = phenyl, substituiertes phenyl,
 hetaryl

Formel II



R¹ = H, alkyl, aralkyl
 R² = phenyl, substituiertes phenyl,
 hetaryl