



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 290 656 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 / 336 232 2	(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.; 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- und 5-substituierten 6-Alkyl-thio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinen				

(55) Pharmazie; Synthese; Substitution; Wirkstoffentwicklung; Pyrazol; Pyrimidin; Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin; Thioharnstoff; Thioether

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2- und 5-substituierten 6-Alkylthio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]-pyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin

R¹ = alkyl, aralkyl
R² = phenyl, substituiertes phenyl
R³ = alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, alkoxy-carbonylalkyl

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 III, worin

R¹ = alkyl, aralkyl
R² = alkyl
R³ = phenyl, substituiertes phenyl

bedeuten,
Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine der allgemeinen Formel II,
worin

R¹ = alkyl, aralkyl
R² = phenyl, substituiertes phenyl

bedeuten, herzustellen und diese anschließend durch Umsetzung mit geeigneten Alkylierungsmitteln in Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹, R² und R³ obige Bedeutung aufweisen, zu überführen, wobei in an sich bekannter Weise erhaltene Amine in entsprechende Salze sowie Ester in die freien Säuren oder zugehörige Salze umgewandelt werden können.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2- und 5-substituierten 6-Alkylthio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin

- R¹ = alkyl, aralkyl
- R² = R³ = phenyl, substituiertes phenyl
- R³ = alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, alkoxy-carbonylalkyl

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

- R¹ = alkyl, aralkyl
- R² = alkyl
- R³ = phenyl, substituiertes phenyl

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

- R¹ = alkyl, aralkyl
- R² = phenyl, substituiertes phenyl

bedeuten, cyclisiert und anschließend durch Umsetzung mit geeigneten Alkylierungsmitteln in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, wobei in an sich bekannter Weise erhaltene Amine in entsprechende Salze sowie Ester in freie Säuren oder zugehörige Salze umgewandelt werden können.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2- und 5-substituierten 6-Alkylthio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin

- R¹ = alkyl, aralkyl
- R² = phenyl, substituiertes phenyl
- R³ = alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, alkoxy-carbonylalkyl

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 Patenliteratur beschrieben, dagegen wird ein 1-Methyl-6-methylthio-5-phenyl-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin erwähnt, das aus 1-Methyl-5-aminopyrazol-4-carbonsäureethylester durch Umsetzung mit Phenylisothiocyanat auf dem Wege über das 1-Methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion und dessen anschließender Methylierung gewonnen wird (S. Senda, K. Hirota, G. N. Yang, Chem. Pharm. Bull. 20, 391 (1972)).

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein einfaches Verfahren zur Synthese von 2- und 5-substituierten 6-Alkylthio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinen zu entwickeln. Mit der Darstellung einer Reihe derartig substituiertes Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine wird die Palette potentieller Arzneimittel erweitert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2- und 5-substituierten 6-Alkylthio-4,5-dihydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinen gemäß der allgemeinen Formel I worin

- R^1 = alkyl, aralkyl
 R^2 = phenyl, substituiertes phenyl
 R^3 = alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl, alkoxycarbonylalkyl

bedeuten.

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

- R^1 = alkyl, aralkyl
 R^2 = alkyl
 R^3 = phenyl, substituiertes phenyl

bedeuten, cyclisiert werden und anschließend durch Umsetzung mit geeigneten Alkylierungsmitteln in Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden. Die Aufarbeitung der erhaltenen Produkte sowie deren Umwandlung in Salze und Säuren erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an 3 Ausführungsbeispielen erläutert werden:

Beispiel 1

Darstellung von 2-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidinon-6-thion, $C_{18}H_{13}ClN_4OS$ (368,8)
 Methode A:

2,1 g (5 mmol) N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonyl-pyrazol-3-yl)-N'-(4-chlorphenyl)-thioharnstoff werden in 25 ml methanolischer NaOH (2 mol/l) 4–6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird heiß filtriert und das Filtrat mit verdünnter HCl angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wird die erhaltene Substanz umkristallisiert.

Schmelzbereich: 275–279°C (n-Butanol), Ausbeute: 75 %

In analoger Weise werden dargestellt:

2-Benzyl-5-(4-nitrophenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{18}H_{13}N_5O_3S$ (379,3)

Schmelzbereich: 286–289°C (DMF/Wasser), Ausbeute: 32 %

2-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{19}H_{16}N_4O_2S$ (364,4)

Schmelzbereich: 227–230°C (n-Butanol), Ausbeute: 54 %

2-Benzyl-5-(4-carboxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{19}H_{14}N_4O_3S$ (378,4)

Schmelzbereich: 294–298°C (DMF/Wasser), Ausbeute: 73 %

Beispiel 2

Darstellung von 2-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{18}H_{13}ClN_4OS$ (368,8)
 Methode B:

2,1 g (5 mmol) N-(1-Benzyl-4-ethoxycarbonyl-pyrazol-3-yl)-N'-(4-chlorphenyl)-thioharnstoff werden in 20 ml absolutem DMF gelöst. Die Lösung wird mit 0,13 g (5,5 mmol) NaH versetzt und bei Raumtemperatur 8 Stunden gerührt. Anschließend wird auf 50 ml Wasser gegossen und mit verdünnter HCl angesäuert. Das erhaltene Produkt wird abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird umkristallisiert.

Schmelzbereich: 275–279°C (n-Butanol), Ausbeute: 73 %

In analoger Weise werden dargestellt:

2-Benzyl-5-(ethoxycarbonylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{21}H_{18}N_4O_3S$ (406,4)

Schmelzbereich: 249–253°C (Cyclohexanon), Ausbeute: 45 %

2-Benzyl-5-(4-ethoxycarbonylmethyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion, $C_{16}H_{16}N_4O_3S$ (344,3)

Schmelzbereich: 215–218°C (Ethanol), Ausbeute: 37 %

Beispiel 3

Darstellung von 2-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-6-methylthio-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{19}H_{15}ClN_4OS$ (382,8)

1,1 g (3 mmol) 2-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-4-oxopyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-thion werden in 130 ml Aceton mit 2,76 g (20 mmol) Kaliumkarbonat und 0,95 g (7,5 mmol) Dimethylsulfat 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird auf 500 ml Eiswasser gegossen und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol umkristallisiert.

Schmelzbereich: 168–172°C, Ausbeute: 51 %

In analoger Weise wurden hergestellt:

2-Benzyl-5-(4-chlorphenyl)-6-ethylthio-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{20}H_{17}ClN_4OS$ (396,8)

Schmelzbereich: 144–148°C, Ausbeute 33 %

2-Benzyl-6-(n-butylthio)-5-(4-chlorphenyl)-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{22}H_{21}ClN_4OS$ (424,9)

Schmelzbereich: 165–168°C, Ausbeute: 31 %

2-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-(β -dimethylaminoethylthio)-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{22}H_{22}ClN_5OS$ (439,9)

Schmelzbereich: 154–156°C, Ausbeute: 45%

2-Benzyl-6-benzylthio-5-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{25}H_{19}ClN_4OS$ (458,9)

Schmelzbereich: 167–170°C, Ausbeute: 25%

2-Benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-(ethoxycarbonylmethylthio)-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{22}H_{18}ClN_4O_3S$ (454,9)

Schmelzbereich: 193–194°C, Ausbeute: 60%

2-Benzyl-5-(4-methoxyphenyl)-6-methylthio-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{20}H_{18}N_4O_2S$ (378,4)

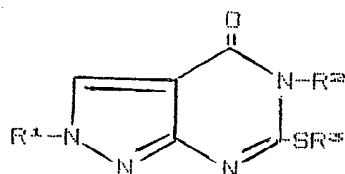
Schmelzbereich: 180–184°C, Ausbeute: 65%

2-Benzyl-5-(4-carboxyphenyl)-6-methylthio-4,5-dihydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on, $C_{20}H_{16}N_4O_3S$ (392,4)

Schmelzbereich: 195–198°C, Ausbeute: 50%

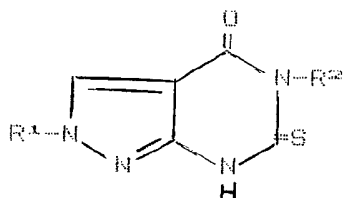
Formelblatt

Formel I



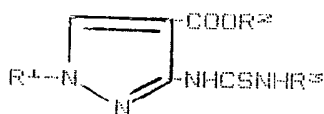
R^1 = alkyl, aralkyl
 R^2 = phenyl, substituiertes phenyl
 R^3 = alkyl, N,N-dialkylaminoalkyl,
 alkoxycarbonylalkyl

Formel II



R^1 = alkyl, aralkyl
 R^2 = phenyl, substituiertes phenyl

Formel III



R^1 = alkyl, aralkyl
 R^2 = alkyl
 R^3 = phenyl, substituiertes phenyl