



(12) Ausschließungspatent

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

(11) DD 290 654 A5

5(51) C 07 D 487/04
A 61 K 31/505



DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 336 060 1

(22) 21. 12. 89

(44) 06. 06. 91

(71) siehe (73)

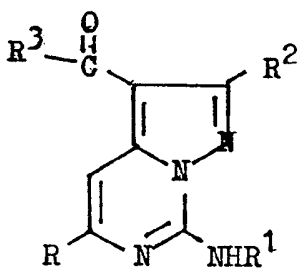
(72) Liebscher, Jürgen, Dozent Dr. sc. nat. Dipl.-Gewerbelehrer, DE; Hassoun, Ahmed, Dr. rer. nat., SY; Riemer, Beate, Dipl.-Chem., DE

(73) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Unter den Linden 6, O - 1086 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen

(55) Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine,
1-Amino-2(1H)-pyrimidinimine; Dicarbonylverbindungen;
antiallergische Wirkung

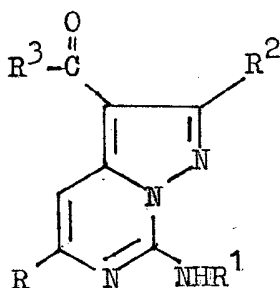
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen, die Bedeutung als neue
Verbindungen mit antiallergischen Eigenschaften besitzen.
Erfindungsgemäß werden 1-Amino-2(1H)-pyrimidinimine
oder zugehörige Salze mit Dicarbonylverbindungen und
einer Base zu den Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen der
allgemeinen Formel I umgesetzt. Die Erfindung ist in der
chemischen und pharmazeutischen Industrie einsetzbar.
Formel I



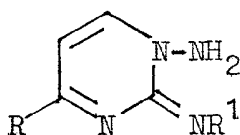
I

Patentanspruch:

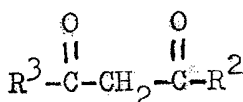
1. Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,



in der R und R¹ gleich oder verschieden Alkyl, Aryl oder Heteroaryl, R² und R³ gleich oder verschieden Alkyl, Aryl, Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy oder Amino oder R²R³ zusammen einen ω, ω' Alkandiyl-Rest darstellen, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimin der allgemeinen Formel II



mit der für R und R¹ erklärten Bedeutung oder ein Salz eines 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimins der allgemeinen Formel II mit einer Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel III



- mit der für R² und R³ oder R²R³ erklärten Bedeutung und mit einer Base umgesetzt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Salz des 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimins ein Hydroiodid, ein Hydrochlorid, ein Hydrobromid, ein Hydroperchlorat, ein Hydroalkylsulfat, ein Hydrosulfonat, ein Hydrotetrafluoroborat oder ein Hydrotriflat eingesetzt wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß als Base ein aliphatisches Amin, Pyridin, ein Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -alkoxid verwendet wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen. Derartige Verbindungen besitzen Bedeutung als antiallergische Substanzen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es ist bekannt, daß sich Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine aus 1,3,5-Triketonen (DOS 2220186 und DOS 2058501) oder 3-Acylpyronen und Semicarbazidderivaten (E. Kranz et al. Chem. Ber. **105**, 388 [1972]) sowie aus 3-Diazo-pyrrol-2-onen und Acetylendicarbonsäureestern (H. Dobeneck et al. Liebigs Ann. Chem. **1974**, 1550) herstellen lassen. All diese bekannten Verfahren besitzen den Nachteil, daß keine Vertreter zugänglich sind, die in 3-Position eine Carbonylgruppe tragen. Außerdem werden meist schwierig zugängliche und zum Teil gefährliche Ausgangsprodukte verwendet. Eine antiallergische Wirkung ist an Pyrazolo-[1,5-c]pyrimidinen bisher nicht beschrieben. Es ist weiterhin bekannt, daß N-Aminoheterocyklen mit orthoständiger Aminogruppe, wie beispielsweise 1,5-Diaminopyrazole, mit Dicarbonylverbindungen unter Aufbau eines 6- oder 7gliedrigen Ringes reagieren (zur Bildung von Imidazopyridinen und Imidazotriazepinen vergleiche A. Bernardini et al.: J. Heterocycl. Chem. **15**, 937 [1978]). Schließlich ist bekannt, daß N-Aminoheterocyklen mit Monocarbonylverbindungen unter Kondensation zu Hydrazonstrukturen reagieren (P. Molona et al. J. Heterocycl. Chem. **23**, 43 [1986]; D. F. Liebermann et al. J. Heterocycl. Chem. **25**, 827 [1987]).

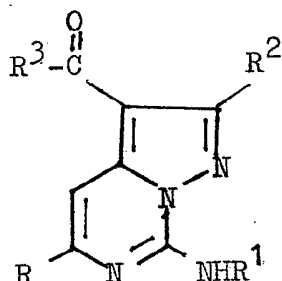
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, aus gut zugänglichen und weitgehend ungefährlichen Ausgangsprodukten neue antiallergisch wirksame Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine zugänglich zu machen, die in 3-Position Carbonylgruppen tragen können.

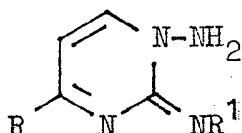
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen zu entwickeln, das es gestattet, auch Vertreter zugänglich zu machen, die in 3-Stellung eine Carbonylgruppe tragen, und das leicht verfügbare und weitgehend ungefährliche Ausgangsprodukte verwendet.

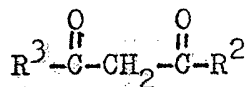
Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe dadurch gelöst, daß Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine der allgemeinen Formel I,



in der R und R¹ gleich oder verschiedenen Alkyl, Aryl oder Heteroaryl, R² und R³ gleich oder verschiedenen Alkyl, Aryl, Wasserstoff, Hydroxy, Alkoxy oder Amino oder R²R³ zusammen einen ω, ω'-Alkandiyl-Rest darstellen, hergestellt werden durch Umsetzung eines 1-Amino-2-(1H)-Pyrimidinimins der allgemeinen Formel II



mit der für R und R¹ erklärten Bedeutung oder eines Salzes eines 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimins der allgemeinen Formel II, wie beispielsweise eines Hydroiodids, Hydrochlorids, Hydrobromid, Hydroperchlorats, Hydroalkylsulfats, Hydrosulfonats, Hydrotetrafluorborats oder Hydrotriflats, mit einer Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel III



mit der für R² und R³ oder R²R³ erklärten Bedeutung und mit einer Base, wie beispielsweise einem aliphatischen Amin, Pyridin, einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -alkoxid.

Das erfindungsgemäße Verfahren geht von weitgehend ungefährlichen und leicht zugänglichen Ausgangsprodukten aus und gestattet es, auch Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine zugänglich zu machen, die in 3-Stellung eine Carbonylgruppe tragen.

Überraschenderweise wird nicht in Analogie zu bekannten Reaktionen (A. Bernardini et al.: J. Heterocycl. Chem. 15, 937 [1978]) bei der Umsetzung der 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimine II mit Dicarbonylverbindungen III ein Pyridazin- oder Triazepinring sondern vielmehr ein 5gliedriger Pyrazolring aufgebaut. Es ist weiterhin überraschend, daß die Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine in einem Zuge entstehen, obwohl der Fachmann erwartet, daß lediglich Hydrazonbildung erfolgt. Bestenfall ließe sich noch die anschließende Entstehung von Dihydropyrazolopyrimidinsystemen erwarten. Es kommt aber überraschenderweise zu einer Dehydrierung, auch ohne daß ein externes Oxydationsmittel vorhanden ist. Für die Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es nicht wesentlich, ob unter Ausschluß von Luftsauerstoff oder in Gegenwart von Luftsauerstoff gearbeitet wird. Die hergestellten Produkte sind neu und besitzen überraschenderweise eine antiallergische Wirkung. Eine derartige pharmakologische Wirkung ist bisher generell an Pyrazolo[1,5-c]pyrimidinen noch nicht bekannt.

Ausführungsbeispiele

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Variante A

Eine Mischung von 0,01 Mol 1-Amino-2-(1H)-pyrimidinimin der allgemeinen Formel II als zugehöriges Hydroiodid, 0,03 Mol Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel III, 20 ml Acetonitril und 2 ml Triethylamin wird 15 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird abrotiert und zur Kristallisation des Endproduktes der allgemeinen Formel I wenig Ethanol zugesetzt. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante B

Analog Variante A, jedoch wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt fällt bereits beim Abkühlen aus der Reaktionsmischung aus.

Variante C

Analog Variante A, jedoch werden anstelle des Triethylamins 2 ml Pyridin verwendet.

Variante D

Analog Variante A, jedoch wird das 1-Amino-2(1H)-pyrimidinimin der allgemeinen Formel II als freie Base eingesetzt.

Variante E

Analog Variante B, jedoch wird Propanol als Lösungsmittel verwendet.

Variante F

Eine Mischung von 0,01 Mol 1-Amino-2(1H)-pyrimidinimin der allgemeinen Formel II in Form seines Hydroiodides, 0,03 mol Dicarbonylverbindung der allgemeinen Formel III, 20 ml Acetonitril und 2 ml Triethylamin wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das beim Abkühlen ausfallende Festprodukt wird abgesaugt, in 15 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 1,6 g Brom versetzt. Etwa 10 Minuten nachdem eine Lösung entstanden ist, setzt die Kristallisation des Endprodukts ein. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

Variante G

Analog Variante H, jedoch wird anstelle des Broms 1 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure verwendet.

Tabelle 1

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten Pyrazolo[1,5-c]pyrimidine der allgemeinen Formel I

R	R ¹	R ²	R ³	Fp.	Ausb./Var.
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	203–305 (Ethanol)	35/D
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	195–196 (Ethanol)	36/A ¹⁾ 29/E
4-CH ₃ C ₆ H ₄	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	176–177 (Ethanol)	46/A 41/C
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	CH ₃ C(CH ₃) ₂ CH ₂		191 (Chloroform)	36/F 33/G
4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	OH	CH ₃	158 (Ethanol)	31/B

1) Die Substanz zeigt im Test der percutanen Anaphylaxie ($5 \cdot 10^{-5}$ mol, p. o.) an der Ratte folgende Wirkung:

30 Minuten 38,5 %

60 Minuten 33 %

100 Minuten 23 %