

Strukturanaloga der natürlichen Purin-Derivate

Von Dr. PAUL SCHMIDT¹⁾, Dr. K. EICHENBERGER und Dr. M. WILHELM

Aus den Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, Pharmazeutische Abteilung

Die Synthese von purin-ähnlichen biheterocyclischen Ringsystemen wird beschrieben und insbesondere der Aufbau von verschiedenen substituierten Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen ausgehend von Pyrazolen oder Pyrimidinen besprochen. Synthesewege für Pyrazolo[3.4-c]pyridazine und Pyrazolo[3.4-b]pyridine ausgehend von Pyridazinen und Pyridinen und von Pyrazolo[3.4-b]pyrazinen und Pyrazolo[3.4-d]triazinen ausgehend von Pyrazolen werden angegeben. Als biheterocyclisches Ringsystem mit zwei kondensierten 6-Ringen werden die Pyrimido[4.5-d]pyrimidine erwähnt.

A. Einleitung

B. Synthesen in der Pyrazolo[3.4-d]pyrimidin-Reihe

1. Aufbau von Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen ausgehend von Pyrimidinen und Pyrazolen
2. Methylierte Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine
3. Amino-pyrazolo[3.4-d]pyrimidine
4. Einführung einer basischen Seitenkette in die Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine
5. In 6-Stellung mit einem Kohlenwasserstoff-Rest substituierte Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine

6. Abbau von Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen

C. Andere Biheterocyclen mit einem Pyrazol-Ring

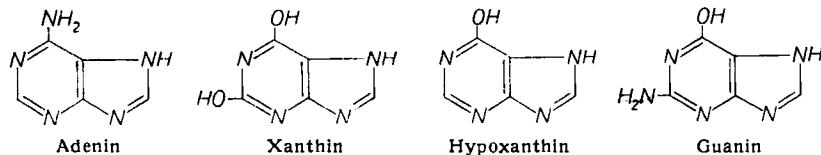
1. Pyrazolo[3.4-c]pyridazine
2. Pyrazolo[3.4-b]pyrazine
3. Pyrazolo[3.4-b]pyridine
4. Pyrazolo[3.4-d]triazine

D. Pyrimido[4.5-d]pyrimidine

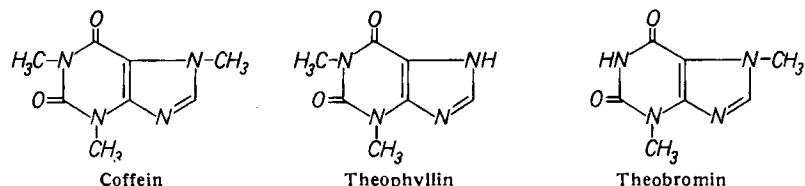
E. Biologische Wirkungen

A. Einleitung

Purinderivate nehmen in den Organismen des Tier- und Pflanzenreiches eine wichtige Stellung ein, sind doch Adenin, Xanthin, Hypoxanthin und Guanin wichtige Bausteine der Nucleinsäuren.

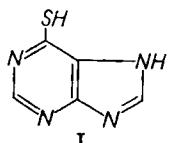


Weitverbreitet in der Natur sind auch die biologisch wirksamen Methylierungsprodukte des Xanthins:



Es ist deshalb nicht erstaunlich, daß viele chemische Arbeiten Purinderivate oder strukturverwandte Verbindungen zum Gegenstand haben. So baute man zum Beispiel Theophyllin-Derivate auf, um neue Diuretica und neue Kreislaufmittel zu erhalten. Doch weitaus der größte Teil der Arbeiten betrifft Purinderivate, die als sog. Antimetaboliten, als anticancerogene Stoffe, in Frage kommen könnten.

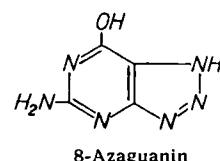
Tatsächlich fand man auch Purinderivate, die im Tierexperiment gute Wirkungen gegen verschiedene Tumortypen aufweisen. Wir möchten hier vor allem das 6-Mercaptopurin (I)²⁾ erwähnen, das klinisch bei Leukämien angewandt wurde.



¹⁾ Nach einem von P. Schmidt vor der Gesellschaft Deutscher Chemiker, Ortsverband Nord-Württemberg, am 19. Mai 1960 gehaltenen Vortrag.

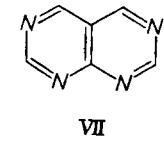
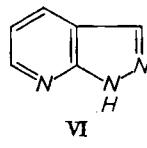
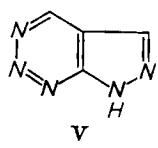
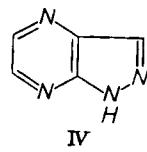
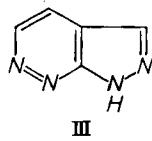
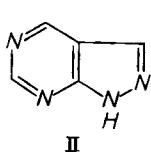
²⁾ J. H. Burchenal, Current Res. in Cancer Chemotherapy 4, 13 [1956]; J. H. Burchenal, M. L. Murphy, R. R. Ellison, M. P. Sykes, T. C. Tan, L. A. Leone, D. A. Karnofsky, L. F. Craver, H. W. Dargeon und C. P. Rhoads, Blood 8, 965 [1953].

Eine weitere Arbeitsrichtung, um zu Purin-Antagonisten zu gelangen, ist die Herstellung von Strukturanalogen der Purine. Diese Verbindungen unterscheiden sich von den Purinen durch die Stellung und Zahl der Heteroatome. Die Bestandteile des Biheterocyclus sind dabei nicht mehr Pyrimidin und Imidazol, sondern andere Stickstoff-Heterocyclen. Einige dieser Purinanalogen zeigen gewisse, als Eingriff in den Purin-Stoffwechsel erklärbare Effekte, so z. B. das tumorwirksame 8-Azaguanin³⁾, ein Triazolo-pyrimidin.



Im Rahmen von heilmittelchemischen Untersuchungen haben wir uns in verschiedener Hinsicht mit diesem Pro-

blemkreis befaßt. Dabei haben wir uns hauptsächlich auf die zuletzt erwähnte Richtung der Herstellung von Strukturanalogen der Purine festgelegt. Wir faßten dabei zwei Ziele ins Auge: Erstens die Bereitung von Strukturanalogen der methylierten Xanthine, um zu pharmakologisch wirksamen Verbindungen zu gelangen, und zweitens die Herstellung von Strukturanalogen des Adenins, Xanthins, Hypoxanthins und Guanins als Antimetaboliten der Nucleinsäuren. Im Laufe der letzten Jahre bearbeiteten wir die Stickstoff-Biheterocyclen II bis VII.

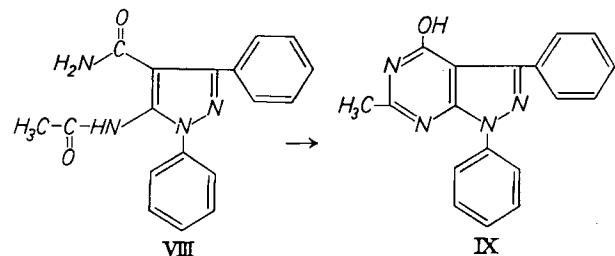


³⁾ R. O. Roblin, J. Amer. chem. Soc. 67, 290 [1945].

Unter ihnen zeichnen sich vor allem die Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine (II) durch ihre chemische und biologische Ähnlichkeit mit den Purinen aus.

B. Synthesen in der Pyrazolo[3.4-d]pyrimidin-Reihe

Das erste Pyrazolo[3.4-d]pyrimidin wurde von *R. Justoni* und *R. Fusco* 1938 hergestellt⁴⁾. Es handelte sich um

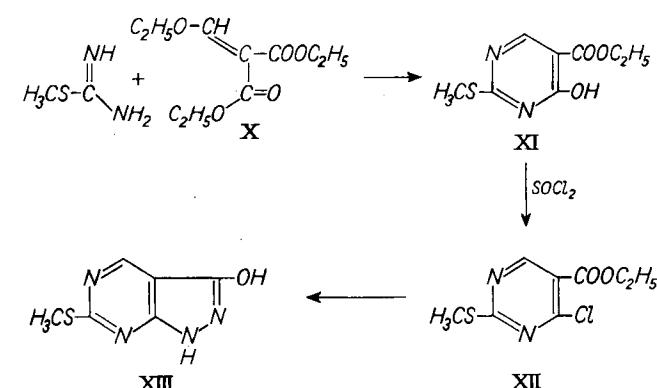


das 1,3-Diphenyl-6-methyl-4-hydroxy-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (IX), das sich aus 1,3-Diphenyl-5-acetylaminopyrazol-carboxamid (VIII) aufbauen läßt. Erst in der Mitte der fünfziger Jahre wurden die Arbeiten über Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine von *Robins* (USA)⁵⁻¹⁴⁾ und unserer Gruppe¹⁵⁻¹⁹⁾ intensiv aufgenommen.

1. Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine aus Pyrimidinen und Pyrazolen

Um Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine zu erhalten, gingen wir entweder von einem Pyrimidin-Derivat aus und gliederten nachträglich den Pyrazolring an, oder wir benützten als Ausgangsprodukt ein Pyrazol-Derivat und kondensierten den Pyrimidinring an.

Als Pyrimidin-Ausgangsprodukt diente 4-Chlor-5-carbäthoxy-pyrimidin (XII), das auf folgendem Wege



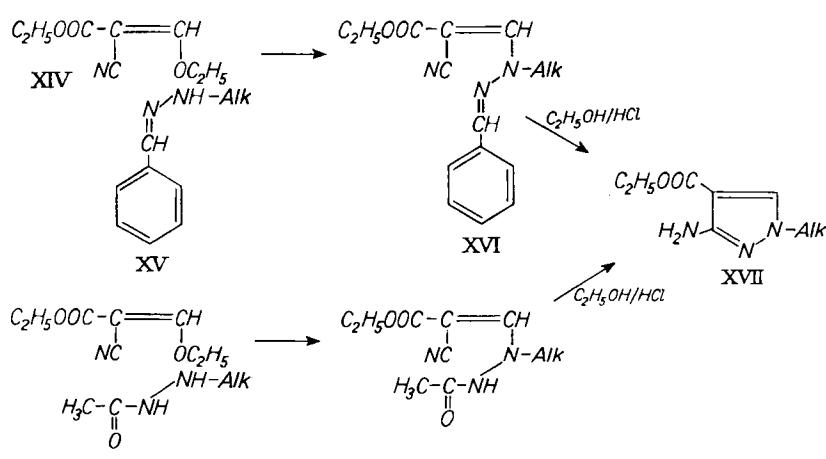
- ⁴⁾ *R. Justoni* u. *R. Fusco*, Gazz. chim. ital. 68, 66 [1938].
- ⁵⁾ *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. 78, 784 [1956].
- ⁶⁾ *R. K. Robins*, J. org. Chemistry 21, 489 [1956].
- ⁷⁾ *C. C. Cheng* u. *R. K. Robins*, ebenda 21, 1240 [1956].
- ⁸⁾ *C. C. Cheng* u. *R. K. Robins*, ebenda 23, 191 [1958].
- ⁹⁾ *R. K. Robins*, J. Amer. chem. Soc. 79, 6407 [1957].
- ¹⁰⁾ *B. M. Lynch* u. *R. K. Robins*, J. chem. Soc. [London] 1958, 2973.
- ¹¹⁾ *C. C. Cheng* u. *R. K. Robins*, J. org. Chemistry 23, 852 [1958].
- ¹²⁾ *C. Wayne Noell* u. *R. K. Robins*, ebenda 23, 1547 [1958].
- ¹³⁾ *H. C. Koppel*, *D. E. O'Brien* u. *R. K. Robins*, ebenda 24, 259 [1959].
- ¹⁴⁾ *C. C. Cheng* u. *R. K. Robins*, ebenda 24, 1570 [1959].
- ¹⁵⁾ *P. Schmidt* u. *J. Druey*, Helv. chim. Acta 39, 986 [1956].
- ¹⁶⁾ *P. Schmidt*, *K. Eichenberger* u. *J. Druey*, ebenda 41, 1052 [1958].
- ¹⁷⁾ *P. Schmidt*, *Kd. Meier* u. *J. Druey*, Angew. Chem. 70, 344 [1958].
- ¹⁸⁾ *P. Schmidt*, *K. Eichenberger*, *M. Wilhelm* u. *J. Druey*, Helv. chim. Acta 42, 349 [1959].
- ¹⁹⁾ *P. Schmidt*, *K. Eichenberger*, *M. Wilhelm* u. *J. Druey*, ebenda 42, 763 [1959].

bereitet wurde: Methylisothiouronium bromide wurde mit Äthoxy-methylen-malonester (X) zu 2-Methylmercapto-4-hydroxy-5-carbäthoxy-pyrimidin (XI) kondensiert. Die Chlorierung mit Thionylchlorid ergab das 4-Chlor-pyrimidin XII, dessen Umsetzung mit Hydrazin zu einem 3-Hydroxy-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin XIII führte.

Gingen wir vom Pyrazolring aus, so benutzten wir 3-Amino-4-cyan- oder -4-carbamyl- und vor allem 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazole.

Die in 1-Stellung substituierten Pyrazole XVII erhielten wir durch Kondensation von Äthoxy-methylen-cyanessigester (XIV) mit Benzal-alkyl-hydrazinen (XV) und nachträgliche Abspaltung der Benzyliden-Gruppe mit alkoholischer Salzsäure. An Stelle von Benzal-alkyl-hydrazinen kann auch N'-Acetyl-N-alkyl-hydrazin (XVIII) verwendet werden.

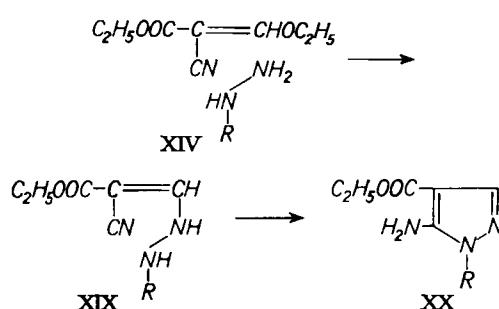
Die 2-Alkyl-3-amino-4-cyan-pyrazole wurden durch Kondensation von Äthoxymethylen-malonitril mit monosubstituierten Hydrazinen erhalten und konnten nachträglich zu den 4-Carbamyl-pyrazolen verseift werden. Die von uns



hauptsächlich verwendeten, in 2-Stellung substituierten 3-Amino-4-carbäthoxypyrazole XX waren direkt durch Umsetzung von Äthoxymethylen-cyanessigester (XIV) mit monosubstituierten Hydrazinen zu erhalten.

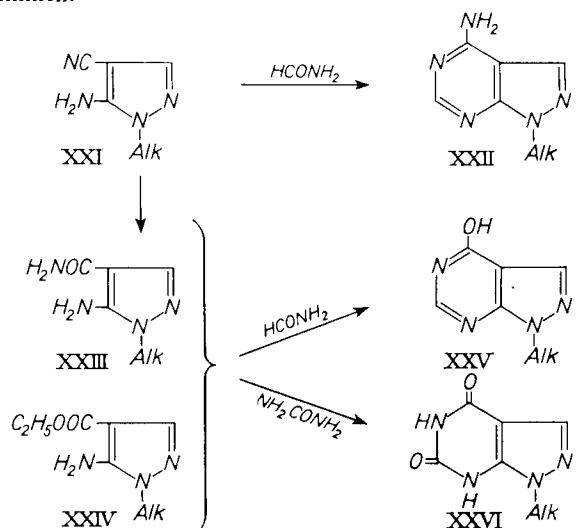
Überraschenderweise nimmt an dieser Umsetzung von Äthoxymethylen-cyanessigester mit Hydrazinen von den drei reaktiven Gruppen des Äthoxymethyl-cyanessigesters nur die Äthoxymethylen- und Cyano-Gruppe teil, während die Carbäthoxy-Gruppe überhaupt nicht reagiert.

Das als Zwischenprodukt auftretende α -Carbäthoxy- β -alkylhydrazino-acrylnitril (XIX) bildet sich außerordentlich rasch, sogar unter Eiskühlung, während der Ringschluß höhere Temperaturen erfordert.



Da Ausgangs-, Zwischen- und Endprodukt sich in der Lage der UV-Absorptionsbanden deutlich unterscheiden, eignet sich diese Ringschlußreaktion sehr gut für kinetische Untersuchungen. Es sind Arbeiten im Gange, um die

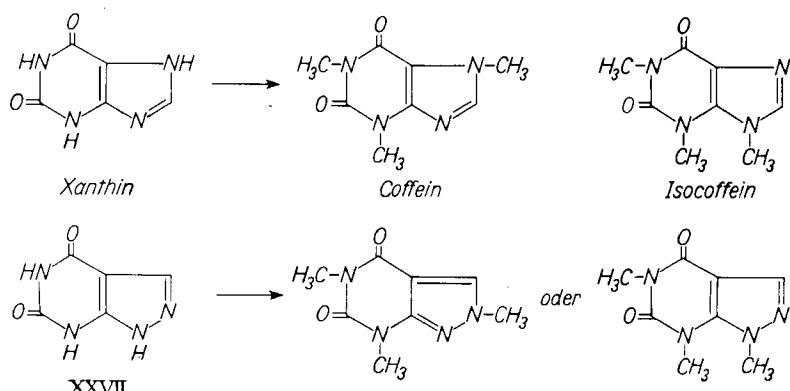
Geschwindigkeitskonstante und die Aktivierungsenergie dieses Ringschlusses mit verschiedenen Hydrazinen zu bestimmen.



Die erhaltenen Pyrazole lassen sich mit Carbonsäure-Derivaten zu Pyrazolo-pyrimidinen umsetzen. Aus den Nitrilen **XXI** erhält man mit Formamid die 4-Aminopyrazolo[3,4-d]pyrimidine **XXII**. Aus den Estern **XXIV** bzw. Amiden **XXIII** entstehen durch Umsetzung mit Formamid unter Abspaltung von Wasser und Alkohol bzw. Ammoniak-4-Hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine **XXV**, mit Harnstoff die 4,6-Dioxotetrahydropyrazolo[3,4-d]pyrimidine **XXVI**. Mit diesen haben wir interessante Reaktionen ausgeführt.

2. Methylierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Bei der Methylierung von 4,6-Dioxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**XXVII**) entsteht ein Tri-N-methyl-Derivat, das ähnliche pharmakologische Wirkungen zeigt wie die in der Natur vorkommenden Methylierungsprodukte des Xanthins: Coffein, Theobromin und Theophyllin. So zeigt diese Verbindung im Tierversuch diuretische Eigenschaften, sie wirkt auch coronarerweiternd



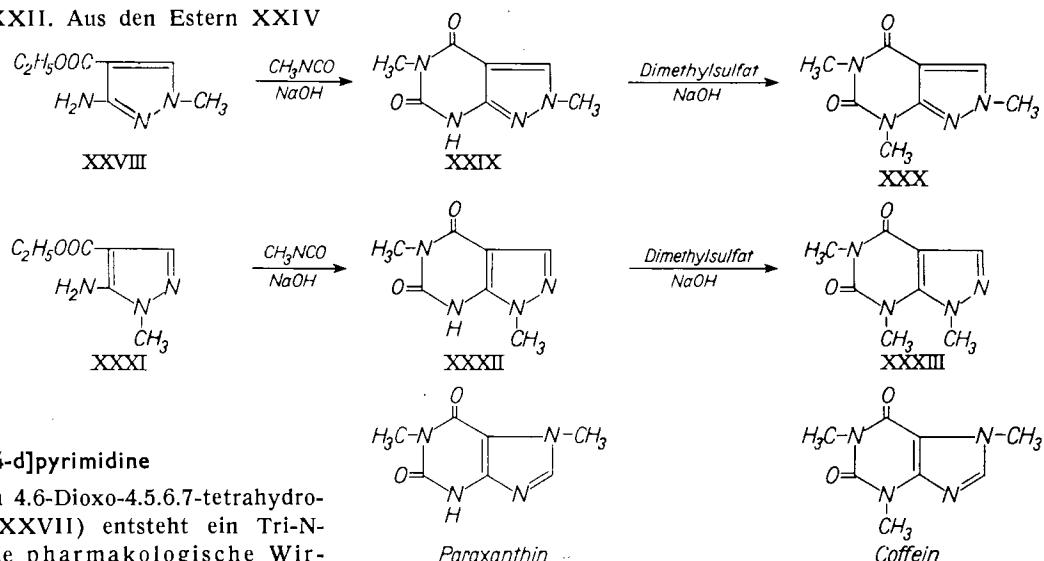
und hat gleiche motilitätssteigernde Effekte wie Coffein. Es gelang uns, die Konstitution dieses Methylierungsproduktes eindeutig zu beweisen, und wir stellten auch die dem

Paraxanthin, Theobromin und Theophyllin isomeren Di-N-methyl-Derivate her.

Wie in der Purin-Reihe zwei isomere Tri-N-methyl-Derivate bekannt sind, nämlich Coffein und das Isocoffein, die sich nur durch die Stellung der Methyl-Gruppe im Imidazol-Ring unterscheiden, so sind auch zwei Tri-N-methyl-Derivate des 4,6-Dioxo-pyrazolo-pyrimidins möglich, die sich in diesem Falle durch die Stellung der Methyl-Gruppe im Pyrazol-Ring unterscheiden.

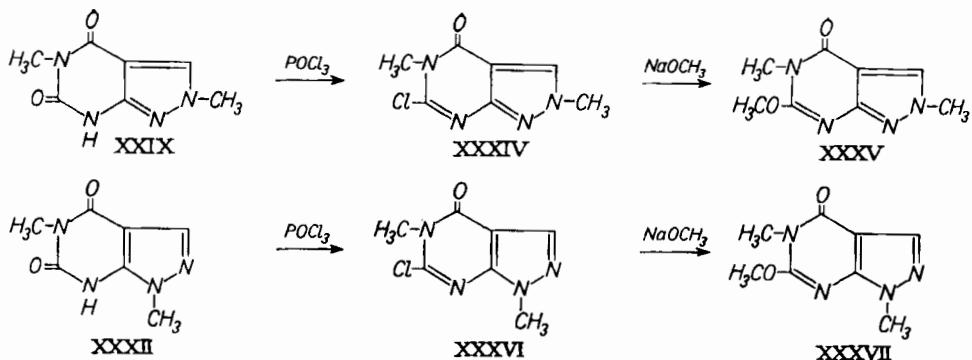
Wir bauten die beiden isomeren Tri-N-methyl-Derivate auf und gingen dabei von den isomeren 1- bzw. 2-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazolen (**XXVIII** bzw. **XXXI**) aus. Diese wurden mit Methylisocyanat umgesetzt und mit Natronlauge cyclisiert, wobei sich die dem Paraxanthin ähnlichen 2,5-bzw. 1,5-Di-N-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (**XXIX** bzw. **XXXII**) bildeten. Mit Dimethylsulfat ließen sie sich zu den isomeren Tri-N-methyl-Derivaten methylieren, von denen das 2,5,7-Trimethyl-Derivat **XXX** mit dem eingangs erwähnten, direkt erhaltenen Trimethylierungsprodukt des 4,6-Dioxo-pyrazolo-pyrimidins (**XXVII**) identisch ist.

Durch die Herstellung der Methoxy-Verbindungen über die beiden 6-Chlor-Derivate **XXXIV** und **XXXVI** und Umsetzung mit Natriummethylat konnten wir sicherstellen, daß bei der Methylierung die Methyl-Gruppen in 7-Stellung eingetreten sind, denn die beiden 6-Methoxy-Derivate **XXXV**



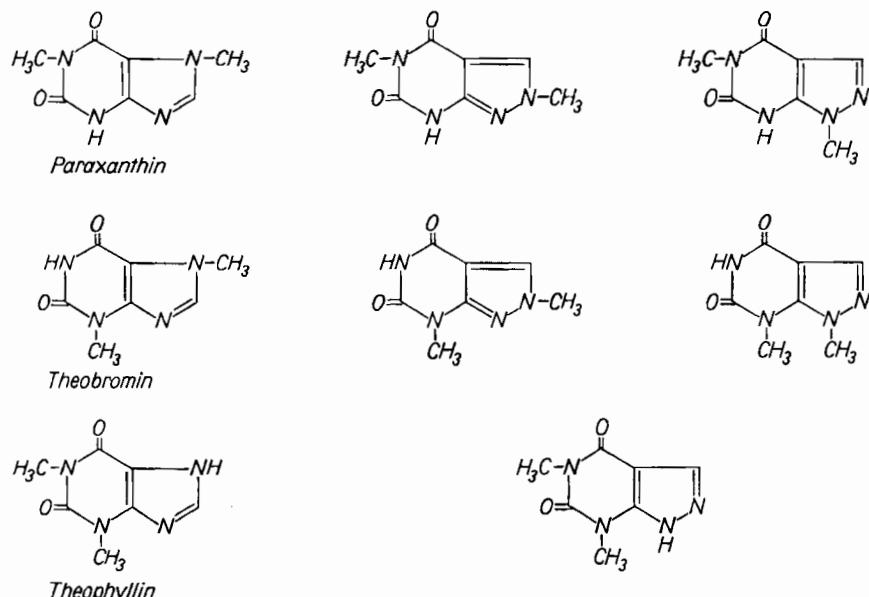
und **XXXVII** unterschieden sich nach Schmelzpunkt, UV- und IR-Spektrum von den beiden durch Methylierung erhaltenen Derivaten.

Von den mit Paraxanthin, Theobromin und Theophyllin strukturverwandten Di-N-methyl-4,6-dioxo-pyrazolo-pyrimidinen sind fünf Isomere möglich.



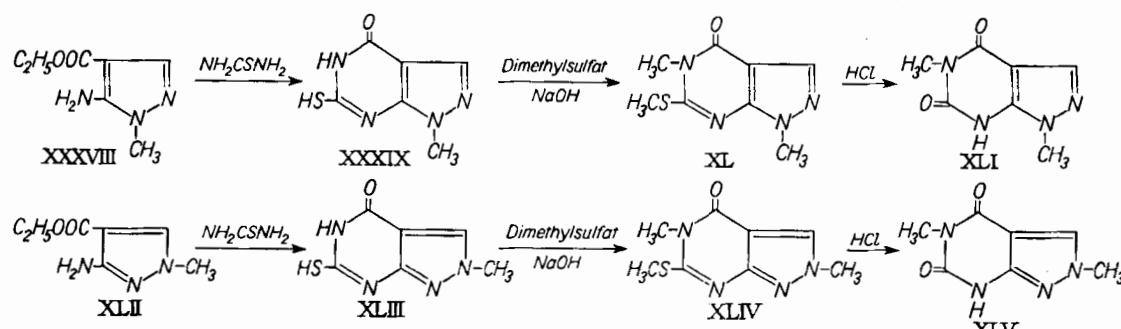
Die Analoga des Paraxanthins beschrieben wir schon als Zwischenprodukte bei der Herstellung der Tri-N-methyl-Derivate. Sie konnten aber auch ausgehend von XXXVIII erhalten werden.

säure lässt sich die Methylmercapto-Gruppe durch die Sauerstoff-Funktion austauschen, und wir erhielten so ebenfalls die beiden dem Paraxanthin ähnlichen Di-N-methyl-pyrazolo-pyrimidine XLI und XLV.



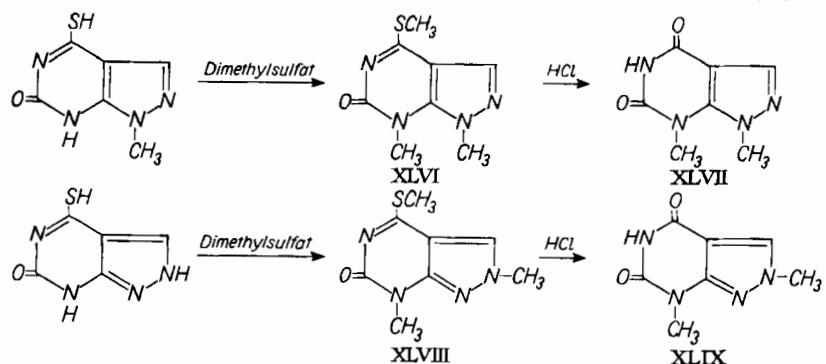
Die Kondensation des 2-Methyl- und des 1-Methyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazols (XXXVIII bzw. XLII) mit Thioharnstoff führt zu den 6-Mercapto-pyrazolo-pyrimi-

Die dem Theobromin ähnlichen Pyrazolo-pyrimidine wurden wie folgt hergestellt: Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf das 1-Methyl- und auf das N¹-unsubsti-



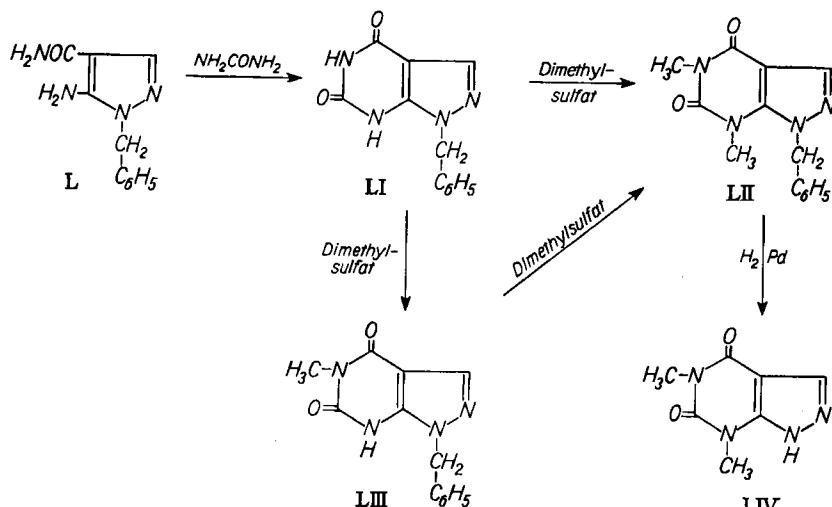
dinen (XXXIX und XLIII), die zu den isomeren Di-N-methyl-6-methylmercapto-pyrazolo-pyrimidinen (XL und XLIV) methyliert werden können. Durch Kochen mit Salz-

tuierte 4-Mercapto-6-oxo-6,7-dihydro-pyrazolo-pyrimidin gelangten wir zu den Di-N-methyl-4-methylmercapto-Derivaten XLVI und XLVIII. Diese wurden durch Kochen mit



Salzsäure unter Austausch der Methylmercapto-Gruppe durch die Sauerstoff-Funktion in die dem Theobromin ähnlichen isomeren 1.7- bzw. 2.7-Dimethyl-4.6-dioxo-pyrazolo-pyrimidine (XLVII bzw. XLIX) übergeführt. Beweis: Die dem Theophyllin ähnlichen Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine lassen sich wie folgt herstellen:

Durch Umsetzung von Äthoxymethylen-malonsäuredinitril mit Benzylhydrazin erhält man 2-Benzyl-3-amino-4-cyan-pyrazol, das sich zum 4-Carbamyl-pyrazol L verseifen lässt. Letzteres wird in üblicher Weise mit Harnstoff zum 1-Benzyl-4.6-dioxo-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (LI) kondensiert. Bei der Methylierung dieses Produktes wird das 1-Benzyl-5.7-dimethyl-Derivat LII direkt oder über die Monomethyl-Verbindung LIII erhalten. Da das Dimethyl-Derivat nach UV-Spektrum mit der 1.5.7-



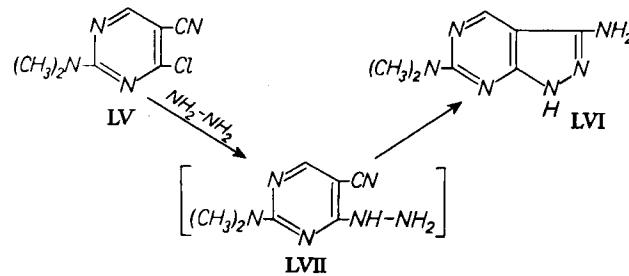
Tri-N-methyl-Verbindung XXXI I übereinstimmt, kommt ihm die Konstitution eines 1-Benzyl-5.7-dimethyl-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[3.4-d]pyrimidins (LII) zu, das durch Entbenzylierung in das dem Theophyllin ähnliche, nur im Pyrimidin-Ring methylierte 5.7-Dimethyl-4.6-dioxo-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (LIV) übergeführt werden konnte. Diese Verbindung wurde kürzlich auch von *Pfleiderer* und *Schündehütte* aus 1.3-Dimethyl-4-hydrazino-uracil mit Formamid hergestellt^{20).}

Zur Aufklärung der Stellungsisomeren kam uns auch der Umstand zu Nutzen, daß sich die in 1-Stellung und in 2-Stellung substituierten 3-Amino-4-carbäthoxy-pyrazole sowie die in 1-Stellung und in 2-Stellung substituierten Alkylierungsprodukte des 4.6-Dioxo-4.5.6.7-tetrahydro-pyrazolo[3.4-d]pyrimidins im UV-Absorptionsspektrum deutlich unterscheiden; die Absorptionsmaxima der 1-alkylierten Pyrazole sind gegenüber den 2-alkylierten Pyrazolen nach längeren Wellenlängen verschoben. Die gleiche Verschiebung zeigt sich auch bei den entsprechenden 2- und 1-alkylierten Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen.

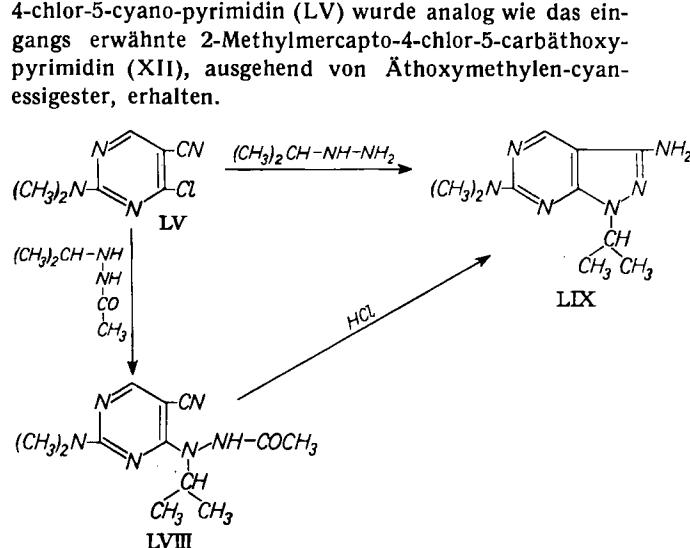
3. Amino-pyrazolo[3.4-d]pyrimidine

Da Amino-purine, vor allem Adenin, weitverbreitete und wichtige Naturprodukte sind, war es interessant, Amine der purin-ähnlichen Pyrazolo[3.4-d]pyrimidine herzustellen. Zur Bereitung der 3-Amino-Verbindungen gingen wir vom Pyrimidin-Ring aus, an den der Pyrazol-Ring nachträglich angegliedert wurde. So erhielten wir durch Kondensation des 4-Chlor-5-cyano-pyrimidins LV mit Hydrazinhydrat direkt das 3-Amino-pyrazolo-pyrimidin LVI. Das nach der Bruttoformel ebenfalls mögliche isomere

4-Hydrazino-5-cyano-pyrimidin (LVII) kann ausgeschlossen werden, da im IR-Spektrum die Nitril-Bande bei $4,5\mu$ fehlt.



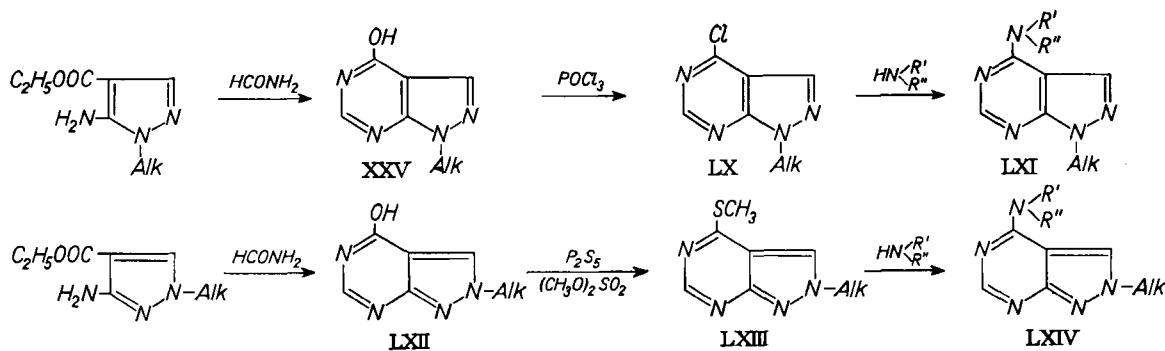
Kondensiert man mit einem monosubstituierten Hydrazin, z.B. Isopropyl-hydrazin, so können die beiden isomeren 1-Isopropyl- und 2-Isopropyl-pyrazolo[3.4-d]pyrimidine entstehen. Man isoliert aber nur die Verbindung mit der Isopropyl-Gruppe in 1-Stellung, deren Struktur geklärt wurde: 4-Chlor-5-cyano-pyrimidin (LV) wurde mit α -Acetyl- β -isopropyl-hydrazin zum offenen 4-Acetyl-hydrazino-pyrimidin LVIII umgesetzt, das sich durch Kochen mit Salzsäure unter Desacetylierung und Ringschluß in das 1-Isopropyl-3-amino-6-dimethyl-amino-pyrazolo-pyrimidin (LIX) überführen ließ. Die erhaltene Verbindung ist nach Mischschmelzpunkt, IR- und UV-Spektrum identisch mit dem direkt durch Kondensation mit Isopropyl-hydrazin hergestellten Produkt. Das als Ausgangsprodukt verwendete 2-Dimethylamino-4-chlor-5-cyano-pyrimidin (LV) wurde analog wie das eingangs erwähnte 2-Methylmercapto-4-chlor-5-carbäthoxy-pyrimidin (XII), ausgehend von Äthoxymethylen-cyanessigester, erhalten.



Zur Bereitung der 4-Amino-pyrazolo-pyrimidine setzten wir 2-Alkyl- bzw. 1-Alkyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazole mit Formamid zu den in 1- bzw. 2-Stellung alkylierten 4-Hydroxy-pyrazolo-pyrimidinen XXV bzw. LXII um. Der Austausch der Hydroxy-Gruppe gegen Chlor mit Phosphoroxychlorid führt bei den in 1-Stellung substituierten Pyrazolo-pyrimidinen in guter Ausbeute zu den 4-Chlor-Derivaten LX, die sich mit verschiedenen Aminen leicht zu den 4-Amino-pyrazolo-pyrimidinen LXI umsetzen lassen.

Die in 2-Stellung substituierten 4-Amino-pyrazolo[3.4-d]pyrimidine lassen sich besser über die Methylmercapto-Verbindungen LXIII herstellen, die aus den Hydroxy-

²⁰⁾ W. Pfleiderer u. K. H. Schündehütte, Liebigs Ann. Chem. 615 42 [1958].



pyrazolo-pyrimidinen LXII durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid und nachträgliche Methylierung leicht zugänglich sind.

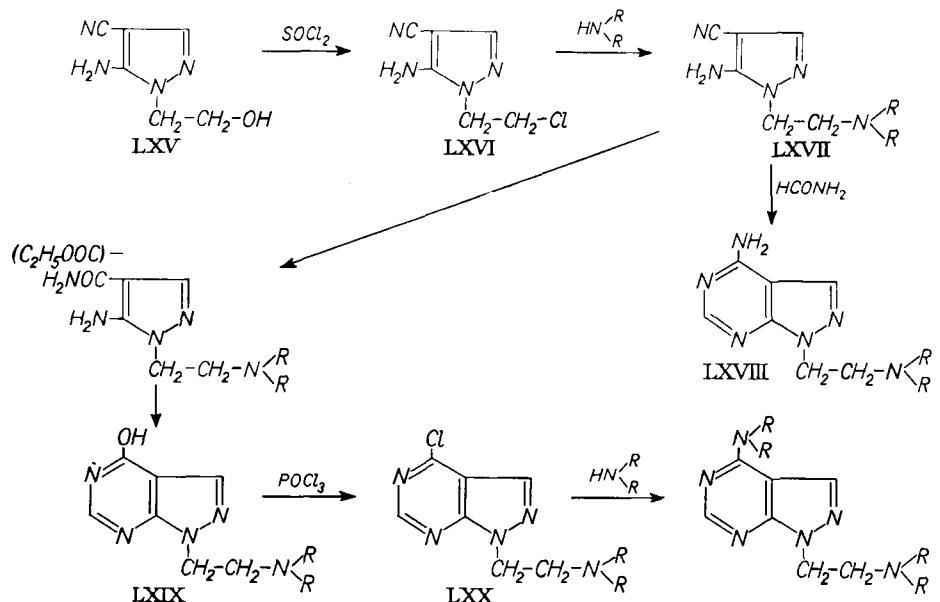
4. Einführung einer basischen Seitenkette in die Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Da basisch substituierte Theophyllin-Derivate interessante pharmakologische Wirkungen aufweisen, war es angezeigt, auch in unseren Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen eine basische Seitenkette einzuführen. Zur Einführung in 1-Stellung gingen wir wieder von Pyrazolen aus.

5. In 6-Stellung mit einem Kohlenwasserstoff-Rest substituierte Pyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Kürzlich fanden wir eine neue Methode zur Herstellung von Pyrazolo-pyrimidinen, welche in 6-Stellung einen beliebigen Kohlenwasserstoff-Rest enthalten. Durch Umsetzung von Amino-carbäthoxy-pyrazolen mit einem beliebigen Cyano-Derivat entstehen 6-substituierte Pyrazolo-pyrimidine.

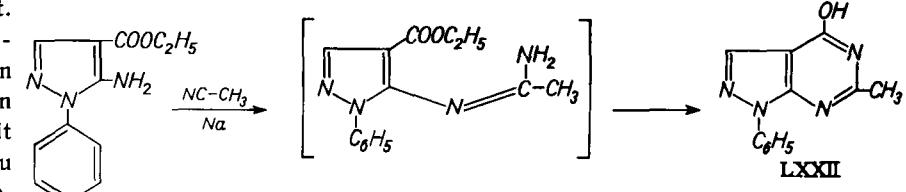
Setzen wir z. B. 2-Phenyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol (LXXI) mit Acetonitril und mit Natrium als Kondensationsmittel um, so erhielten wir mit guter Ausbeute das 6-



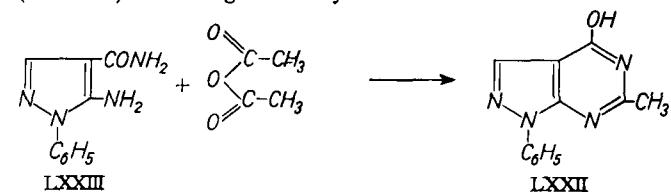
Durch Umsetzung von Äthoxy-methylen-malonitril mit β-Hydroxy-äthyl-hydrazin erhielten wir das 2-(β-Hydroxy-äthyl)-3-amino-4-cyano-pyrazol (LXV) und durch Chloration das Chloräthyl-Derivat LXVI, dessen Chlor sich leicht durch Amine austauschen lässt.

Diese 2-(β-Aminoäthyl)-3-amino-4-cyano-pyrazole (LXVII) bildeten die Schlüsselprodukte für die weiteren Umsetzungen. Durch Kochen mit Formamid gelangte man direkt zu 1-(β-Aminoäthyl)-4-amino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen (LXVIII). Durch Verseifung mit Natronlauge bzw. durch Erhitzen mit alkoholischer Salzsäure ließen sich die Carbonsäureamide bzw. Äthylester herstellen. Sie sind auch direkt durch Umsetzung von Äthoxy-methylen-cyan-essigester mit Amino-alkyl-hydrazinen zugänglich. Mit Formamid wurden daraus die basisch substituierten 4-Hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine LXIX bereitstellt. Durch Kochen mit Phosphoroxychlorid erhielt man die 4-Chlor-Derivate LXX, deren Chlor in guter Ausbeute gegen Amine ausgetauscht werden kann.

Methyl-pyrazolo-pyrimidin LXXII. Es tritt also vermutlich zuerst eine Amidinbildung ein und nachträglich reagiert die gebildete Amino-Gruppe mit der Carbäthoxy-Gruppe unter Alkohol-Abspaltung. Die gleiche Verbindung



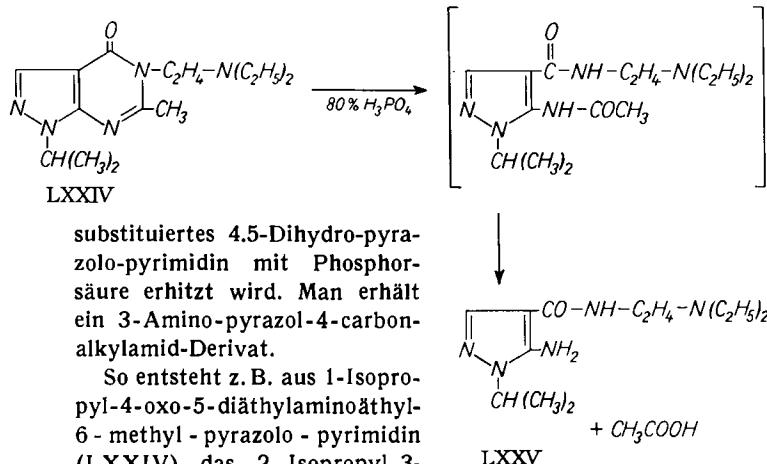
konnten wir, wenn auch mit schlechter Ausbeute, durch Kondensation von 2-Phenyl-3-amino-4-carbamyl-pyrazol (LXXIII) mit Essigsäureanhydrid erhalten:



6-Alkyl-pyrazolo[3.4-d]pyrimidine wurden schon von *Cheng* und *Robins*⁸), ausgehend von 3-Acylamino-4-cyano-pyrazolen, über die 4-Carbonamide hergestellt.

6. Abbau von Pyrazolo[3.4-d]pyrimidinen

Wie wir fanden, öffnet sich der Pyrimidin-Ring in 6-Stellung des Pyrazolo-pyrimidins, wenn ein in 5-Stellung

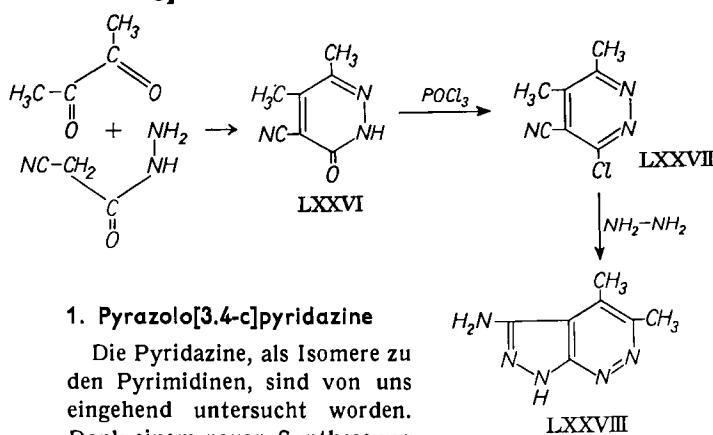


substituiertes 4,5-Dihydro-pyrazolo-pyrimidin mit Phosphorsäure erhitzt wird. Man erhält ein 3-Amino-pyrazol-4-carbon-alkylamid-Derivat.

So entsteht z. B. aus 1-Isopropyl-4-oxo-5-diäthylaminoäthyl-6-methyl-pyrazolo-pyrimidin (LXXIV) das 2-Isopropyl-3-amino-pyrazol-4-(β-diäthylaminoäthyl)-carbonsäureamid (LXXV). Man darf annehmen, daß zuerst der Ring zum Acetylamino-pyrazol geöffnet wird, das dann unter den angewandten Reaktionsbedingungen verseift wird.

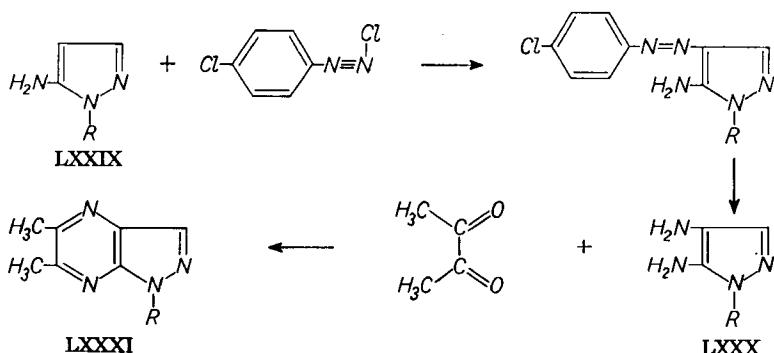
C. Andere Biheterocyclen mit einem Pyrazol-Ring

Nachdem wir bei den Pyrazolo-pyrimidinen auf interessante biologische Effekte gestoßen waren, stellten wir auch ähnliche bicyclische Ringsysteme her, die einen Pyrazol-Ring enthalten.



1. Pyrazolo[3.4-c]pyridazine

Die Pyridazine, als Isomere zu den Pyrimidinen, sind von uns eingehend untersucht worden. Dank einem neuen Syntheseweg konnten wir mit Leichtigkeit Cyano-pyridazone herstellen²¹), die sich gut als Ausgangsprodukte zur Herstellung von Pyrazolo[3.4-c]pyridazinen (III) eignen.



²¹) *P. Schmidt u. J. Druey, Helv. chim. Acta* 37, 134, 1467 [1954].

²²) *P. Schmidt u. J. Druey, Helv. chim. Acta* 41, 306 [1958].

So kondensierten wir Diacetyl mit Cyanessigsäurehydrazid und erhielten das 3,4-Dimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) (LXXVI). Das daraus mit Phosphoroxychlorid bereitete 6-Chlor-5-cyan-pyridazin LXXVII wurde mit Hydrazin direkt zum 3-Amino-4,5-dimethyl-pyrazolo[3.4-c]pyridazin (LXXVIII) ringgeschlossen.

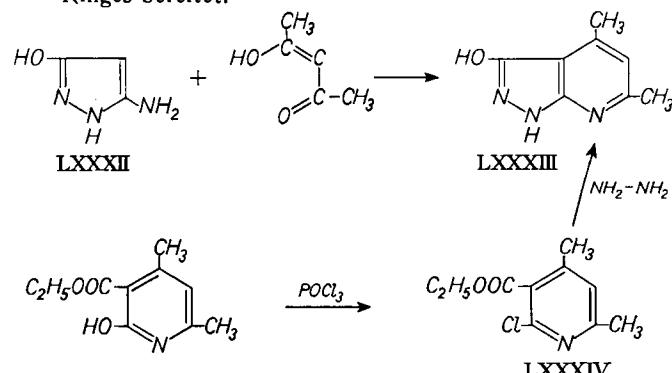
2. Pyrazolo[3.4-b]pyrazine

Zu neuen Pyrazolo-pyrazinen gelangten wir auf folgendem Wege: In 2-Stellung substituierte 3-Amino-pyrazole, die entweder direkt oder durch Verseifen und Decarboxylierung der entsprechenden Carbäthoxy-pyrazole zugänglich sind²²), kuppelten wir mit Benzol-diazoniumchloriden zur Azoverbindung und reduzierten anschließend zu o-Diamino-pyrazolen (LXXX). Durch Kondensation der Diamino-pyrazole mit 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen erhielten wir die Pyrazolo[3.4-b]pyrazine LXXXI.

Die gleiche Reaktion hat *E. C. Taylor* mit 3-Oxo-5-amino-pyrazolen ausgeführt²³).

3. Pyrazolo[3.4-b]pyridine (VI)

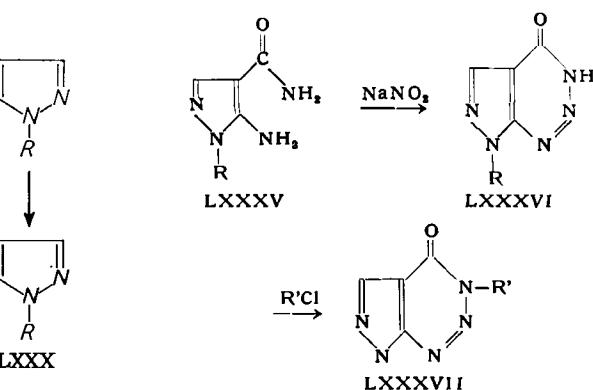
Pyrazolo[3.4-b]pyridine wurden von uns sowohl ausgehend von Amino-pyrazolen durch Ankondensation eines Pyridin-Ringes, wie auch ausgehend von Pyridinen und Angliederung eines Pyrazol-Ringes bereitet.



So erhielten wir durch Kochen von 5-Hydroxy-3-amino-pyrazol (LXXXII) mit Acetylacetone das 3-Hydroxy-4,6-dimethyl-pyrazolo[3.4-b]pyridin (LXXXIII). Die gleiche Verbindung ließ sich auch durch Kondensation von 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-6-chlor-pyridin (LXXXIV) mit Hydrazinhydrat herstellen¹⁷).

4. Pyrazolo[3.4-d]triazine

Durch Diazotierung von 3-Amino-4-carbamyl-pyrazolen LXXXV gelangten wir zu 4-Hydroxy-pyrazolo[3.4-d]triazinen LXXXVI. Diese sind bei höheren Temperaturen



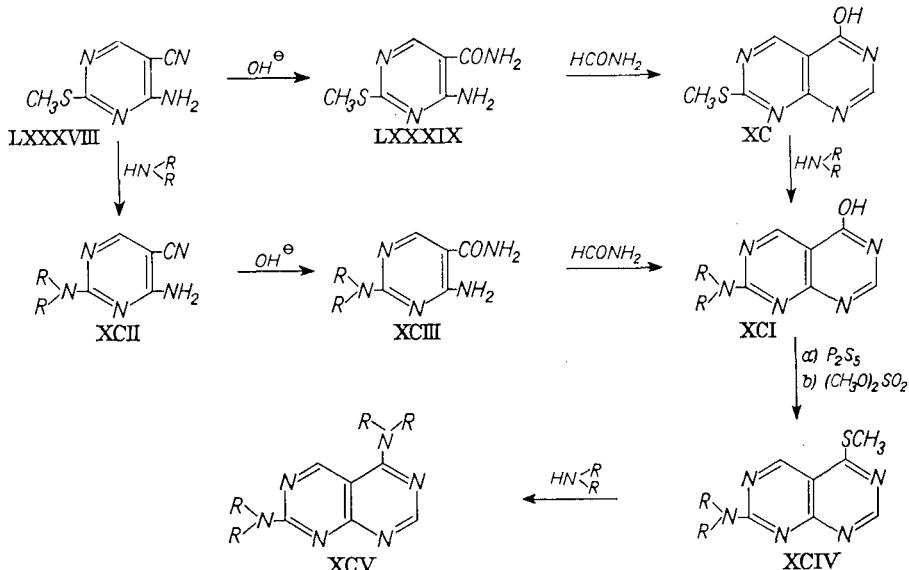
²³) *E. C. Taylor, J. W. Barton u. T. S. Osdene, J. Amer. chem. Soc.* 80, 421 [1958].

nicht sehr beständig. Sie zersetzen sich bei ca. 100 °C unter Gasentwicklung. Durch Alkylieren erhält man daraus leicht die N-Alkyl-Derivate LXXXVII, die wesentlich stabiler sind.

D. Pyrimido[4.5-d]pyrimidine

Das Pyrimido[4.5-d]pyrimidin-Ringsystem wurde erstmals 1930 von T. B. Johnson²⁴⁾ beschrieben. Es war in den letzten Jahren Gegenstand eingehender Untersuchun-

Katzenherzen wie auch an den Hinterextremitäten des Kaninchens Gefäßerweiterung. Mit Hilfe der Reinschen Thermostromuhr konnten coronar-erweiternde Eigenschaften nachgewiesen werden, die etwa 10–20 mal stärker sind als bei Theophyllin. Diese Wirkung wurde auch in der Klinik bestätigt. Aus einer größeren Reihe von coronar-erweiternden Pyrazolo-pyrimidinen ist vor allem das 1-Isopropyl-4-diäthylamino-pyrazolo[3.4-d]pyrimidin (XCVI) zu erwähnen.



gen mehrerer Arbeitsgruppen. Erwähnt seien besonders Arbeiten von S. K. Chatterjee²⁵⁾ am Central Drug Research Institute, Lucknow, und von H. G. Mautner²⁶⁾ an der Yale University.

Zum Aufbau der Pyrimido[4.5-d]pyrimidine gingen wir von 2-Methylmercapto-4-amino-5-cyano-pyrimidin (LXXXVIII) aus. Die alkalische Hydrolyse der Cyano-Gruppe führt zum 2-Methylmercapto-4-amino-5-carboxamido-pyrimidin (LXXXIX), das durch Ringschluß mit Formamid das 4-Hydroxy-7-methylmercapto-pyrimido[4.5-d]pyrimidin (XC) ergibt. Durch Umsetzung mit Alkylaminen gelangt man zu den 7-Alkylamino-Derivaten XCI. Die gleichen Produkte werden erhalten, wenn man 2-Methylmercapto-4-amino-5-cyano-pyrimidin (LXXXVIII) direkt mit Alkylaminen zum Amino-cyano-pyrimidin XCII umsetzt, dieses in üblicher Weise zum Amid XCIII hydrolysierte und anschließend mit Formamid kondensiert.

Zur Herstellung von 4,7-Bis-alkylamino-pyrimido[4.5-d]pyrimidin-Derivaten XCV wurden die 7-Alkylamino-4-hydroxy-pyrimido[4.5-d]pyrimidine XCI mit Phosphorpentasulfid umgesetzt und nachträglich zu den Methylmercapto-Derivaten XCIV methyliert. Die anschließende Aminolyse führt dann zu den gewünschten Bis-amino-Derivaten XCV.

E. Biologische Wirkungen

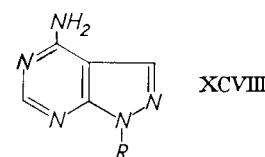
Neben den schon erwähnten Coffein- und Theophyllin-ähnlichen Eigenschaften der methylierten Pyrazolo-pyrimidine treten bei einer größeren Zahl dieser Verbindungen auch andere interessante biologische Effekte auf. So zeigen mehrere Derivate sowohl am isolierten Kaninchen- und

Diuretische Wirkung zeigen am Kaninchen und an der Ratte bei peroraler und subcutaner Verabreichung einige Derivate der Pyrazolo-triazin-Reihe vom Typ XCVII.



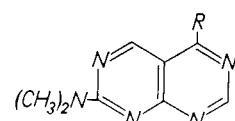
Schließlich können einige Verbindungen als Antimetaboliten angesehen werden, da sie das Wachstum von experimentellen Tumoren hemmen.

In der Pyrazolo-pyrimidin-Reihe sind es vor allem die 4-Amino-Derivate vom Typ XCVIII, welche peroral der



Ratte verabreicht das Wachstum des Adeno-Carcinoms und des Walker-Carcinosarkoms hemmen.

Tumorhemmende Wirkung gegen Walker-Carcinosarkom und Uterusepitheliom zeigen auch einige Pyrimido-pyrimidine der Formel XCIX.



Wir danken Dr. J. Druey für das Interesse und die Unterstützung, die er dieser Arbeit entgegenbrachte.

Ein eingegangen am 29. Juli 1960 [A 93]

²⁴⁾ T. B. Johnson u. Y. F. Chi, Rec. trav. chim. Pays-Bas 49, 197 [1930].

²⁵⁾ S. K. Chatterjee, N. Anand, J. sci. Ind. Research [India] 17 B Nr. 2, 63–70 [1958].

²⁶⁾ H. G. Mautner, J. org. Chemistry 23, 1450 [1958].