Darstellung von Pyrido[2,3-d]pyrimidinen mit Trimethoprim-Partialstruktur*

Reinhard Troschütz

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, Schuhstr. 19, D-8520 Erlangen

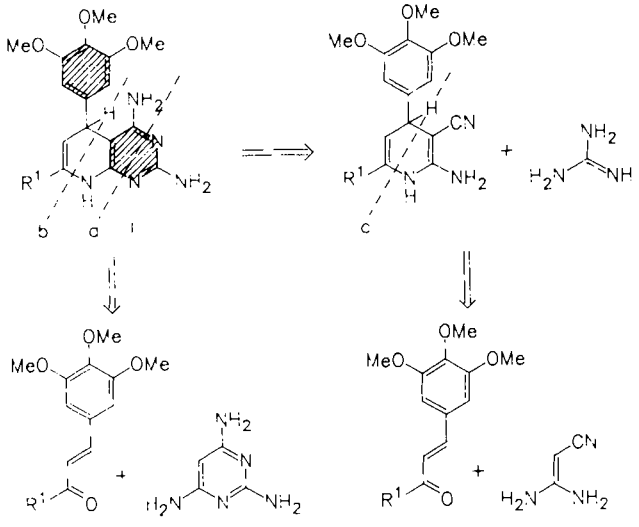
Eingegangen am 5. August 1988

Die 2-Aminonicotinsäurenitrile **6** bzw. **8** lassen sich aus Enonen und in situ hergestelltem 3,3-Diaminoacrylsäurenitril **2** herstellen. Mittels N,N-Dimethylformamid-diethylacetal (DMF-DEA) und Ammoniak kann **8** zum 5,8-Dihydro-pyridopyrimidin **12** cyclisiert werden. Aus den Triaminopyrimidinen **13** A-C und den Enonen **16** a-c sind *Micheal*-Addukte zugänglich, die zu 5,8-Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diaminen cyclisiert werden können.

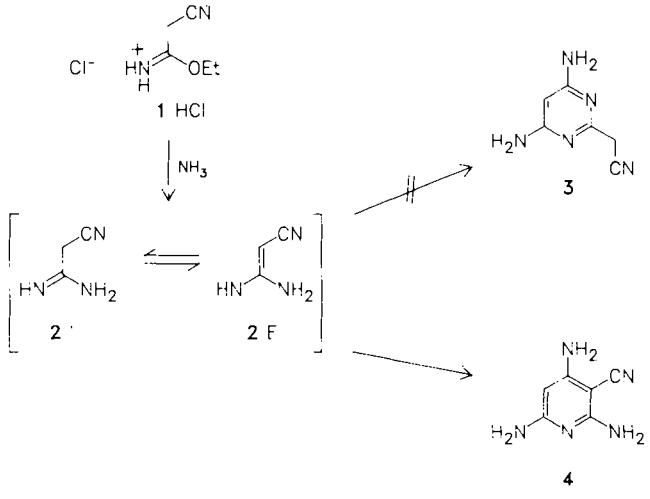
Synthesis of Pyrido[2,3-d]pyrimidines with Trimethoprim Partial Structure

The 2-aminonicotinonitriles **6** and **8** can be prepared from enones and 3,3-diaminoacrylonitrile **2**, generated in situ. By means of N,N-dimethyl-formamide-diethylacetal (DMF-DEA) and ammonia **8** can be cyclised to the 5,8-dihydropyridopyrimidine **12**. From the triaminopyrimidines **13** A-C and the enones **16** a-c Michael-adducts are obtained, which are cyclised to 5,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine-2,4-diamines.

Im Rahmen der Synthese cyclischer Analoga des Trimethoprims sollten Verbindungen vom Typ I hergestellt werden. Retrosynthetische Überlegungen zeigten, daß die Zielverbindungen am einfachsten aus 2-Amino-1,4-dihydronicotinonitrilen durch Pyrimidinringschluß oder aus 2,4,6-Triaminopyrimidin durch Pyridinringschluß zugänglich sein sollten.



Die benötigten Nicotinonitrile könnten aus Enonen und 3,3-Diaminoacrylsäurenitril (**2E**) aufgebaut werden. Als Edukt für **2** sollte der Imidsäureester **1** fungieren, der als Hydrochlorid in guter Ausbeute aus Malononitril durch *Pinner*-Reaktion zugänglich ist[1]. In der Literatur ist das Enamin **2E** bisher nicht beschrieben worden. Man findet nur einen Versuch der Herstellung von *Mc. Elvain* und *Tate*[2]. Durch Ammonolyse von **1**-HCl bei 0 °C erhielten sie nicht **2** sondern ein Produkt, das sie für das Pyrimidin **3** hielten und das durch Selbstkondensation von **2** entstanden sein sollte. Beim Nacharbeiten der Vorschrift wurde ein Feststoff erhalten, der den angegebenen Schmelzpunkt besaß.

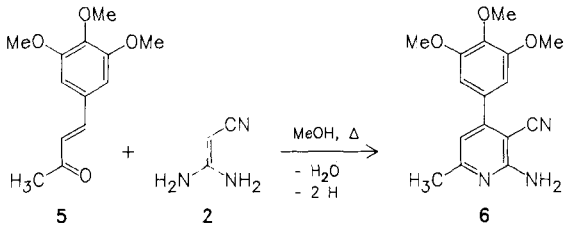


Die spektroskopischen Daten (Experimenteller Teil) waren nicht mit einer Pyrimidinstruktur vereinbar; sie bewiesen, daß es sich bei dem Selbstkondensationsprodukt um das Pyridin **4** handelt. Die Herstellung von **4** läßt sich

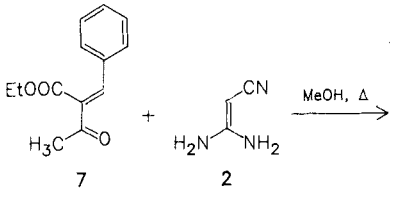
* Herrn Prof. Dr. *H.J. Roth* mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

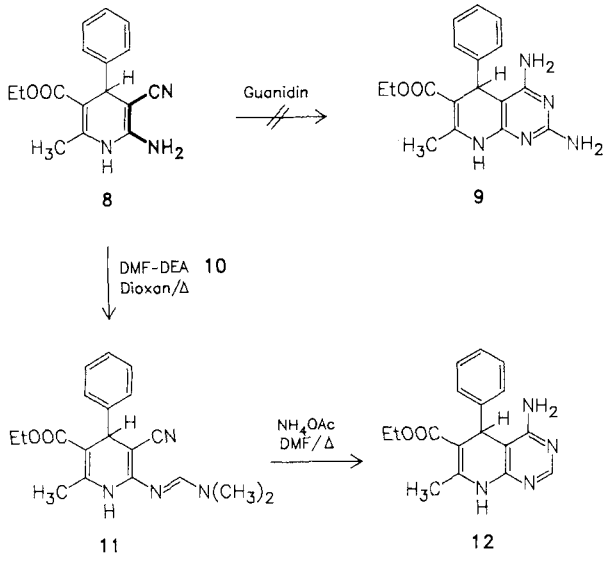
 ©VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1989 0365-6233/89/0505-0285 $ 02.50/0

vereinfachen, wenn man **1**-HCl mit Ammoniumacetat in Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten fällt **4** in über 70 proz. Ausbeute aus. Die leicht eintretende Selbstkondensation von **2** zeigt, daß sich **2** offensichtlich nur in situ herstellen läßt und durch unmittelbare Umsetzung mit Elektrophilen abgefangen werden muß. Hierzu wurde als bifunktionales Elektrophil das Enon **5** mit in situ hergestelltem **2** in Methanol zur Reaktion gebracht.



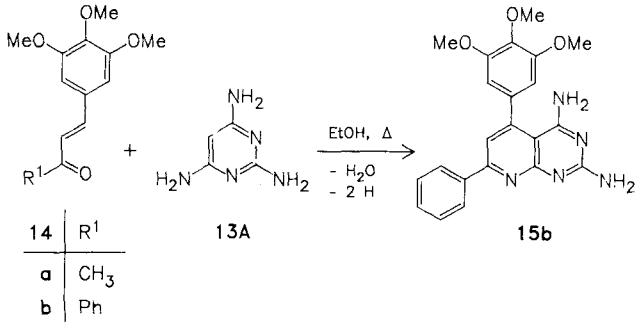
Ein einheitliches Reaktionsprodukt wurde erst nach Rückflußerhitzen isoliert; anstelle von gasförmigem Ammoniak konnte auch Ammoniumacetat als Ammoniakquelle eingesetzt werden. Als Reaktionsprodukt war das Pyridin **6** über eine Dihydropyridinzwischenstufe durch Dehydrierung entstanden. Die Stabilität von 1,4-Dihydropyridinen hinsichtlich Dehydrierung läßt sich durch Einführung von Substituenten mit -M-Effekt in Position 3 und 5 erhöhen[3]. Daher wurde Benzylidenacetessigsäureethylester (**7**) mit **2** zur Reaktion gebracht, wobei das stabile 1,4-Dihydropyridin **8** entstand.





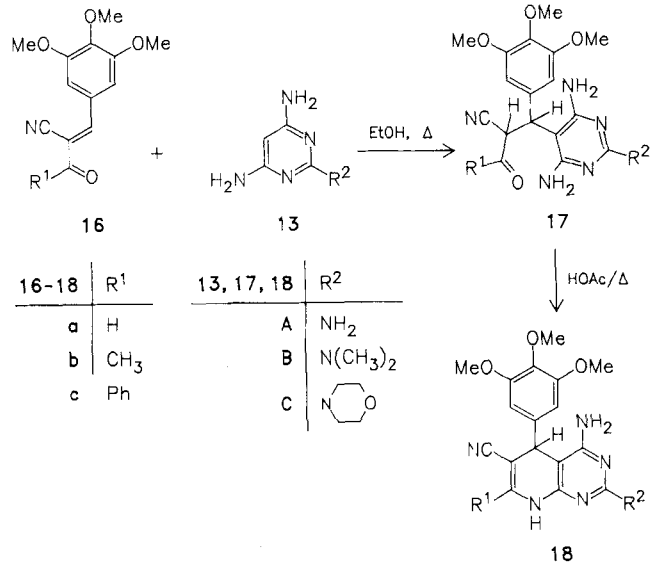
Im nächsten Schritt sollte an **8** ein 2,4-Diaminopyrimidinring kondensiert werden. Die Umsetzung von **8** mit Guanidin unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen zu **9** gelang jedoch nicht. Auch der Einsatz von Cyanoguanidin[4] bzw. Chlorformamidin[5] brachte keinen Erfolg. Um die generelle Eignung von **8** für einen Pyrimidinringschluß zu prüfen, haben wir **8** sowohl mit Formamid als auch mit Formamidin-HCl umgesetzt, ebenfalls ohne Erfolg. Erfolgreich hingegen verlief die Kondensation von **8** mit DMF-DEA (**10**) in siedendem Dioxan zu **11**[6]. Die anschließende Ammonolyse des Amidins **11** in siedendem DMF führte unter Ringschluß zum 5,8-Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin **12**.

Um zu 2,4-Diaminopyridopyrimidinen zu gelangen, haben wir die Enone **14a** und **b** mit dem heteroaromatischen Amin **13A** zur Reaktion gebracht. Nur **14b** ließ sich zum Pyridopyrimidin **15b** umsetzen, das ebenfalls über eine Dihydropyridinzwischenstufe entstanden sein mußte.



14	R^1
a	CH_3
b	Ph

In Analogie zur Reaktion von **2** mit **7** sollten sich Enone mit -M-Substituent in α-Position, wie **16**, mit **13A** zu 5,8-Dihydropyrido[2,3-d]pyrimidinen vom Typ I umsetzen. Durch Erhitzen unter Rückfluß von **13A** mit **16a,b** erhielt man die *Michael*-Addukte **17Aa** und **17Ab**, die sich zu **18Aa** und **18Ab** ringschließen ließen[7].



16-18	R^1
a	H
b	CH_3
c	Ph

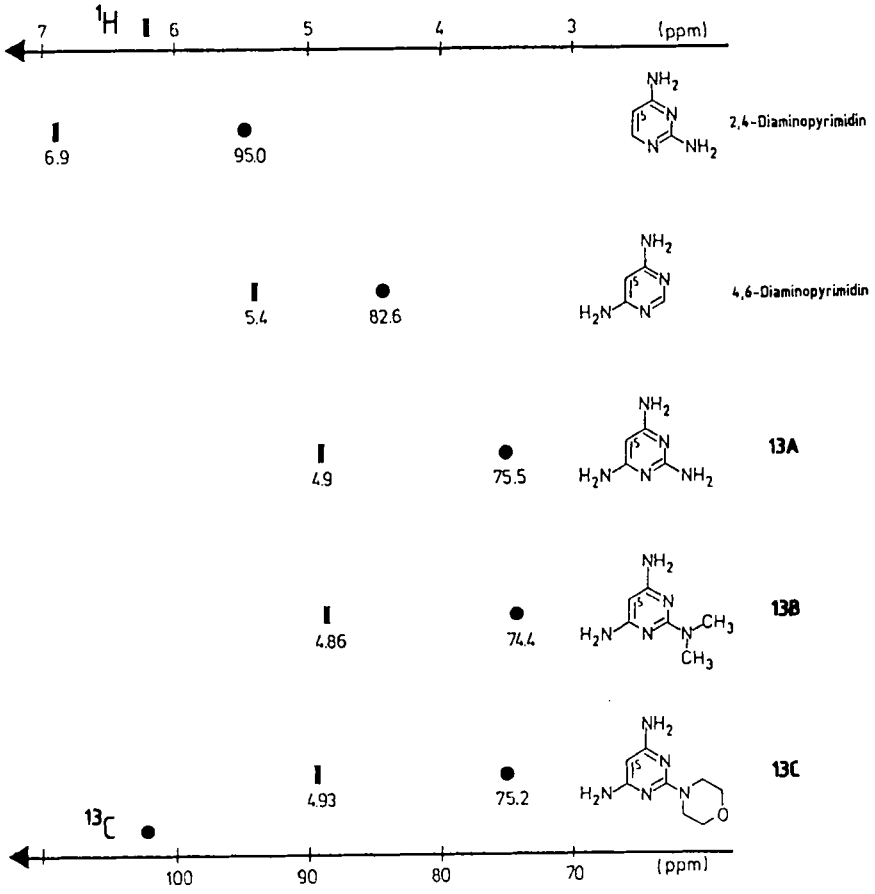
13, 17, 18	R^2
A	NH_2
B	$N(CH_3)_2$
C	N⟨O⟩

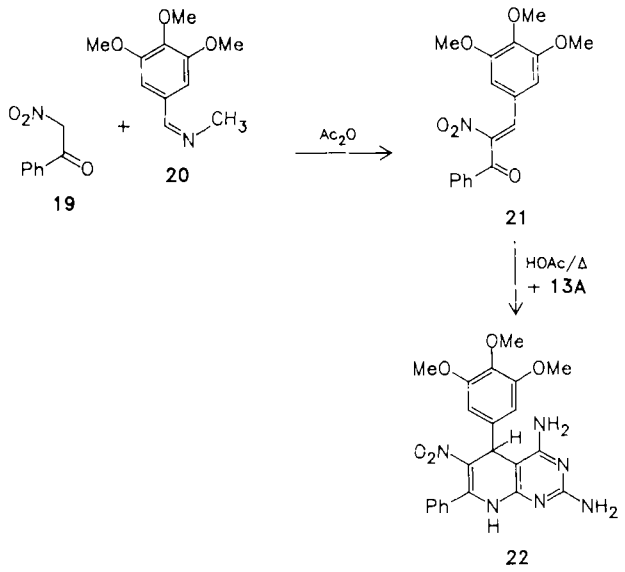
Analog erhielt man aus **16c** und **13A** Verbindung **17Ac** bzw. **18Ac**. Vom Reaktionstyp her kann man diese Additions-Cyclisierungs-Reaktion als unsymmetrische 1,4-Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch* auffassen, bei der das Enamin durch ein heteroaromatisches Amin wie **13A** ersetzt worden ist. Es erschien daher von Interesse, die Anwendungsbreite dieser Reaktion auszuloten, da, anders betrachtet, auf diesem Wege 2,3-heteroaromatisch anellierte 1,4-Dihydropyridine zugänglich wären, die als potentielle Calciumantagonisten von pharmazeutischem Interesse sind. Im Folgenden wird über einige Strukturvariationen der Reaktionspartner berichtet. Es zeigte sich, daß in **13A** die primäre Aminogruppe in Position 2 durch Alkylaminogruppen ausgetauscht werden kann. Mit dem Modellelektrophil **16c** und den Aminen **13B**[8a] und **C**[8b] konnten beim Arbeiten in siedendem Ethanol die *Michael*-Addukte vom Typ **17** erhalten werden, die beim Erhitzen in Eisessig zu den Pyridopyrimidin-2,4-diaminen cyclisierten. Keine Umsetzung fand zwischen **16c** und 2,4-Diaminopyrimidin bzw. 4,6-Diaminopyrimidin statt. Offensichtlich ist bei diesen Diaminen die Nucleophilie an C-5 zu gering, da nur zwei Aminogruppen in jeweiliger ortho- bzw. para-Position zu C-5 vorhanden sind. Um eine generelle Reaktivitätsabschätzung von Di- bzw. Triaminopyrimidinen vornehmen zu können, haben wir die ^{1}H- NMR- bzw. die ^{13}C-NMR-Verschiebung von H-5 bzw. C-5 ermittelt und als relatives Maß für die Nucleophilie (Enamineigenschaften) herangezogen.

Tab. 1 zeigt eine Gegenüberstellung der ^{1}H-NMR- bzw. ^{13}C- NMR-Verschiebung von H-5 bzw. C-5 der eingesetzten Pyrimidinamine. Die gefundenen Reaktivitäten und gemessenen Verschiebungen lassen den Schluß zu, daß Aminopyrimidine mit einer ^{13}C-NMR-Verschiebung von ca. 80 ppm noch genügend nucleophil sind, um mit **16c** *Michael*-Addukte zu bilden. Ersetzt man in **16c** die Nitrilgruppe durch eine Nitrofunktion, so sollte das Enon eine etwas höhere Reaktivität besitzen, da die Nitrogruppe die Elektronendichte an C-1 des Enons weiter verringert.

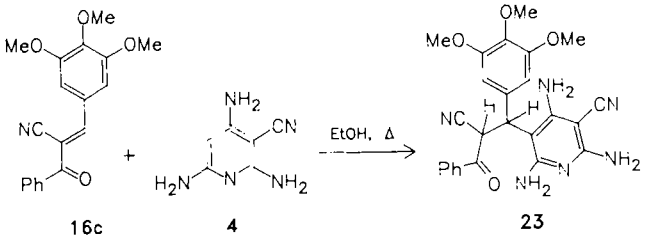
Diese Annahme wird durch die ^{1}H-NMR-Verschiebung von H-1 in **21**, $\delta_{H\text{-}1}$ = 8.26 ppm, bestätigt. **16c** weist einen Wert für $\delta_{H\text{-}1}$ von 7.93 ppm auf. Verbindung **22** ist aus ω-Nitroacetophenon (**19**)[9] und dem Imin **20** in Analogie zu einer Vorschrift von *Dornow* und *Sassenberg*[10] gut zugänglich.

Mit dem Triamin **13A** und **22** entsteht in siedendem Eisessig das Nitropyridopyrimidin **22**. Zur Prüfung der Reaktivitätsvorhersage an anderen heteroaromatischen Di- und Triaminen haben wir je ein Amin vom Pyridin- und Pyrazoltyp vermessen und umgesetzt. 2,4,6-Triaminopyridin ist schwer

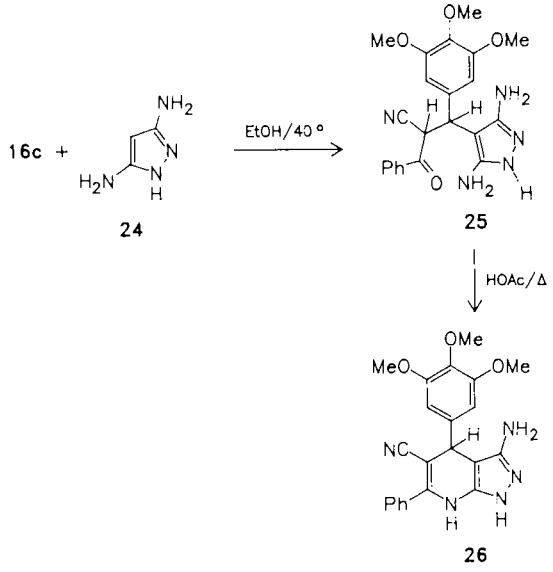




zugänglich[11]. Als Modellpyridin wurde daher 2,4,6-Triaminonicotinsäurenitril (**4**) gewählt. Es wies einen Wert für C-5 von δ = 80.4 ppm auf und sollte somit gerade noch reaktiv sein. Das Experiment bestätigte diese Annahme.



Aus **16c** und **4** erhielt man das erwartete *Michael*-Addukt **23**. Weiter wurde auch 3,5-Diaminopyrazol (**24**)[12] vermessen und aufgrund seines Wertes von δ = 76.5 ppm für genügend nucleophil eingeschätzt.



Die Umsetzung von **24** mit **16c** führte zu dem *Michael*-Addukt **25**, das sich zum 4,7-Dihydropyrazolo[3,4-b]pyridin **26** cyclisieren ließ. Von *Adachi* et al. wurde kürzlich eine analoge Umsetzung von 5-Amino-3-alkyl-pyrazolderivaten mit Benzylidenacetessigsäureestern zu 4,7-Dihydropyrazolo[3,4-b]pyridinen beschrieben, die blutdrucksenkend wirken[13].

Experimenteller Teil

Schmp.: Linströmblock (unkorr.). – IR-Spektren: Beckmann Acculab 2, – ^{1}H-NMR-Spektren: Varian T 60 und Bruker WH 90, TMS als inn. Stand. Austauschexperimente mit D_2O. – ^{13}C-NMR- Spektren: Bruker 90. – MS: AEI MS 90. – Elementaranalysen: Institut für Organische Chemie und Biochemie, Universität Bonn, Abt. Mikroanalyse.

2,4,6-Triaminopyridin-3-carbonitril (**4**)

14.8 g (100 mmol) **1**-HCl und 15.6 g Ammoniumacetat werden in 100 ml Ethanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehen fällt ein Niederschlag an, der aus DMF/H_2O umgefällt wird. Hellbeiges, amorphes Pulver. Ausb. 11.3 g (76%). Schmp. 232-34 °C (DMF/H_2O) . – $C_6H_7N_5$ Ber. Mol.-Masse 149.0816 Gef. Mol.-Masse 149.0738 (ms). – IR (KBr): 3400; 3340; 3240; 3120 (NH_2); 3010; 2200 (CN); 1660; 1620 (C=C) cm^{-1}. – UV (H_2O): λ_{max} = 224 (4.46), 264 (3.95), 296 (4.12) nm. ^{1}H-NMR (D_6-DMSO) δ (ppm) = 6.13 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 5.83 (s, br. 4H, 2 x NH_2, austauschbar), 5.13 (s, 1H, H-5). – ^{13}C-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 161.9 (C-6), 161.2 (C-2), 159.7 (C-4), 118.7 (CN), 80.4 (C-5, $^1J_{C-H}$ = 163 Hz), 65.1 (C-3). – MS (70 eV): m/z = 149 (100%; M^+), 122 (39; M^+-27 (HCN)), 82 (8; 122-HCN), 67 (22).

2-Amino-6-methyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyridin-3-carbonitril(**6**)

1.1 g (5 mmol) **5** und 0.74 g (5 mmol) **1**-HCl werden mit 2.5 g Ammoniumacetat in 25 ml Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehen bei 5 °C fallen hellgelbe Kristalle an. Ausb. 0.78 g (63%), Schmp. 193-95 °C (EtOH). – $C_{16}H_{17}N_3O_3$ (299.3) Ber. C 64.2 H 5.72 N 14.0 Gef. C 64.1 H 5.89 N 14.0. – IR (KBr): 3400; 3320; 3200 (NH_2); 3060; 2980; 2970; 2820; 2200 (CN); 1620 (Aromat) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6.8 (s, 2H, H-2' und H-6'), 6.6 (s, 1H, H-5), 5.5 (br. 2H, NH_2, austauschbar), 3.9 (s, 9H, 3 x OCH_3), 2.5 (s, 3H, CH_3).

2-Amino-3-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-4-phenylpyridin-5-carbonsäureethylester (**8**)

2.18 g (10 mmol) **7** und 1.4 g (10 mmol) **1**-HCl, sowie 3.0 g Ammoniumacetat werden 1 h in Methanol unter Rückfluß erhitzt, wobei sich farblose Kristallkrusten abscheiden. Nach Stehen bei 5 °C werden die Kristalle abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 2.0 g (71%). Schmp. 234-35 °C (Methanol). – $C_{16}H_{17}N_3O_2$ Ber. Mol.-Masse 283.1232 Gef. Mol.-Masse 283.1326 (ms). – IR (KBr): 3400; 3340; 3220 (NH_2); 3020; 2980; 2880; 2180 (CN); 1660 (C = O des Enaminoesters), 1620 (Ph) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 8.8 (s, br. 1H, NH, austauschbar), 7.13 (s, 5H, Ph), 5.6 (s, NH_2, austauschbar), 4.36 (s, 1H, H-4), 3.93 (q, 2H, OCH_2), 2.26 (s, 3H, CH_3), 1.06 (t, 3H, CH_3). – MS (70 eV): m/z = 283 (24%, $M^{+\cdot}$), 254 (17), 236 (13), 235 (22), 210 (35, $M^{+\cdot}$ - COOEt), 206 (100, $M^{+\cdot}$ - Ph$^\cdot$).

2-(N,N-Dimethylaminomethylen)-amino-3-cyano-1,4-dihydro-6-methyl-4-phenyl-pyridin-5-carbonsäureethylester(**11**)

0.56 g (20 mmol) **8** und 1 ml DMF-DEA (**10**) werden in 10 ml Dioxan 1 h unter Rückfluß erhitzt; nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand aus EtOH kristalllisiert. Farblose Kristalle. Ausb. 0.56 g (83%). Schmp.

176-78 °C (EtOH). – $C_{19}H_{22}N_4O_2$ (338.4). – IR (KBr): 3240 (NH); 2920 (CH_3); 2180 (CN); 1690 (C=O des Enaminoesters); 1630 cm^{-1}. - ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 7.8 (s, 1H, CH-Amidin), 7.23 (s, 5H, Ph), 4.63 (s, 1H, H-4), 4.04 (q, 2H, OCH_2), 3.0 (s, 3H, N-CH_3), 2.93 (s, 3H, N-CH_3), 2.33 (s, 3H, CH_3 an C-6), 1.1 (t, 3H, CH_3).

4-Amino-5,8-dihydro-7-methyl-5-phenyl-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonsäureethylester (**12**)

0.67 g (20 mmol) **11** werden mit 2.0 g Ammoniumacetat in 15 ml DMF 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird der Rückstand mit wenig Wasser gewaschen und aus Methanol kristallisiert. Fein kristallines Pulver. Ausb. 0.25 g (41%). Schmp. 253-53 °C (MeOH). – $C_{17}H_{18}N_4O_2$ Ber. Mol.-Masse 310.1382 Gef. Mol.-Masse 310.1406 (ms). – IR (KBr): 3500-3200 (NH_2), 1590 (C = O des Enaminoesters) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 9.73 (s, 1H, NH, austauschbar), 7.96 (s, 1H, H-2), 7.45-7.0 (m, 5H, Ph), 6.43 (s, 2H, NH_2, austauschbar), 5.0 (s, 1H, H-5), 4.0 (q, 2H, OCH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3 an C-7), 1.16 (t, 3H, CH_3). - MS (70 eV): m/z = 310 (7%, $M^{+\cdot}$), 281 (13; $M^{+\cdot}$ - Et), 265 (5, $M^{+\cdot}$ - ·OEt), 232 (100, $M^{+\cdot}$ - Ph·), 205 (29).

2,4-Diamino-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin (**15**)

0.56 g (20 mmol) **14b** und 0.25 g (20 mmol) **13A** werden in 15 ml absol. Ethanol 18 h unter Rückfluß erhitzt. Beim Stehen kristallisieren gelb-orangefarbene Nadeln aus, die aus Ethanol umkristallisiert werden. Ausb. 0.5 g (62%). Schmp. 265-67 °C (EtOH). – $C_{22}H_{21}N_5O_3$ Ber. Mol.-Masse 403.1728 Gef. Mol.-Masse 403.1686 (ms). – IR (KBr): 3480; 3360; 3320 (NH_2); 1610 (Ph) cm^{-1}. - ^{1}H-NMR · (D_6-DMSO): δ (ppm) = 8.3-8.0 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.83-7.33 (m, 3+1H, aromat. + heteroaromat.), 6.83 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.4 (s, br., 2H, NH_2, austauschbar), 3.8 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.73 (s, 3H, OCH_3 an C-4'). – MS (70 eV): m/z = 403 (19%, $M^{+\cdot}$), 298 (100), 283 (19), 267 (31), 105 (36), 31 (63).

2-Benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(2,4,6-triaminopyrimidin-5-yl)-propionitril (**17Ac**)

3.2 g (10 mmol) **16c** und 1.25 g (10 mmol) **13A** werden in 50 ml absol. Ethanol zum Sieden erhitzt. Nach ca. 5 min fällt ein amorpher Niederschlag aus, der aus DMF/Wasser kristallisiert wird. Farblose Kristalle. Ausb. 3.7 g (83%). - Schmp. 218- 19 °C (DMF/H_2O). - $C_{23}H_{24}N_6O_4$ (448.4). - IR (KBr): 3500; 3420; 3310; 3140 (NH_2); 2920; 2820 (OCH_3, CH); 2240 (CN); 1640-1600 (PHCO...HNH-) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.8- 7.5 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.5-7.2 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 des Phenylrings), 6.66 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.5 (s, 1H, NH_2, austauschbar), 6.43 (s, 1H, NH_2, austauschbar), 5.46 (s, br., 2H, NH_2, austauschbar), 4.86 (s, br. 2H, NH_2, mit D_2O austauschbar), 4.13 (d, 1H, H-2, ^3J = 11 Hz), 3.76 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.36 (d, 1H, H-3, ^3J = 11 Hz). - MS (70 eV): m/z = 448 (3.6%, $M^{+\cdot}$), 430 (9; $M^{+\cdot}$ - H_2O), 263 (100, $M^{+\cdot}$ - H_2O - 167 (Trimethoxyphenyl)), 323 (48; $M^{+\cdot}$ - 125 (Triaminopyrimidin)), 125 (28; 2,4,6-Triaminopyrimidin), 105 (64; PhCO), 77 (52; Ph).

2,4-Diamino-5,8-dihydro-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (**18Ac**)

0.89 g (2 mmol) **17Ac** werden in 20 ml Eisessig 0.5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 100 ml Wasser und versetzt mit konz. Ammoniaklösung, wobei ein amorpher Niederschlag ausfällt, der aus 70proz. Ethanol umgefällt wird. Ausb. 0.78 g (91%). Schmp. 265-67 °C (70proz. EtOH). – $C_{23}H_{22}N_6O_3$ Ber. Mo.-Masse 430.1761 Gef. Mol. – Masse 430.1757 (ms). – IR (KBr): 3460; 3420; 3360; 3320 (NH_2); 3270 (NH); 3010 (Ph); 2930; 2820; 2195 (CN); 1640 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 9.7 (s, br. 1H, NH, mit D_2O austauschbar), 7.43 (s, 5H,Ph), 6.66 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.0 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 5.63 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 4.66 (s, 1H, H-5), 3.76 (s, 6H, OCH_3 an C-3' und C-5'), 3.66 (s, 3H, OCH_3 an C-4'). – MS (70 eV): m/z = 430 (11.8%, $M^{+\cdot}$), 263 (100, $M^{+\cdot}$ - 167).

2-Benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(4,6-diamino-2-dimethylamino-pyrimidin-5-yl)-propionitril (**17Bc**)

0.64 g (2 mmol) **16c** und 0.36 g (2 mmol) **13B** werden in 25 ml absol. Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Nach 10 min fällt ein amorpher Niederschlag aus, der zweimal mit Ethanol gewaschen wird. Ausb. 0.7 g (73.6%). Schmp. 204-06 °C. – $C_{25}H_{28}N_6O_4$ (476.5). – IR (KBr): 3440; 3380; 3320 (NH_2); 2940; 2820; 2240 (CN); 1650-1600 (PHCO...HNH-) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.8- 7.53 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.46-7.23 (m, 3H, H-3, H- 4, H-5 des Phenylrings), 6.7 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.53 (s, 1H, NH, austauschbar), 6.46 (s, 1H, NH, austauschbar), 4.93 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 4.13 (d, 1H, H-2, ^3J = 11 Hz), 3.73 (s, 6H, OCH_3 an C-3', C-5'), 3.63 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 2.96 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

2-Benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(4,6-diamino-2-morpholino-pyrimidin-5-yl)-propionitril (**17Cc**)

Darstellung analog **17Bc** aus 0.64 g (2 mmol) **16c** und 0.4 g (2 mmol) **13C**. Amorphes Pulver. Ausb. 0.84 g (81%). – Schmp. 193-95 °C (EtOH). - $C_{27}H_{30}N_6O_5$ (518.5). – IR (KBr): 3430; 3360; 3300; 3140 (NH_2, NH_2...COPh); 2940; 2810; 2230 (CN); 1640 (PhCO...HNH-) cm^{-1}. - ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.76-7.5 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.43-7.23 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 des Phenylrings), 6.6 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.63 (s, 1H, NH, austauschbar), 6.5 (s, 1H, NH, austauschbar), 4.93 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 4.13 (d, 1H, H-2, ^3J = 11 Hz), 3.76 - 3.3 (m, 18H, 3 x OCH_3 und H-3 und 4 x CH_2 des Morpholinrings).

4-Amino-5,8-dihydro-2-dimethylamino-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (**18Bc**)

Darstellung analog **18Ac** aus 0.47 g (1 mmol) **17Bc**. Amorphes Pulver. Ausb. 0.4 g (88%). Schmp. 282-83 °C (DMF/H_2O). – $C_{25}H_{26}N_6O$ (458.5) Ber. C 65.5 H 5.72 N 18.3 Gef. C 66.3 H 5.67 N 18.0. – IR (KBr): 3460; 3290; 3160 (NH_2, NH); 2920; 2810 (OCH_3); 2190 (CN); 1640 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 9.53 (s, 1H, NH, austauschbar), 7.46 (s, 5H, Ph), 6.8 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.03 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 4.7 (s, 1H, H-5), 3.73 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.0 (s, 6H, $N(CH_3)_2$).

4-Amino-5,8-dihydro-2-morpholino-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6-carbonitril (**18Cc**)

Darstellung analog **18Ac** aus 0.52 g (1 mmol) **17Cc**. Amorphes Pulver. Ausb. 0.35 g (69%). Schmp. 262-63 °C (DMF/H_2O). – $C_{27}H_{30}N_6O_4$ (502.5) Ber. C 64.5 H 6.02 N 16.7 Gef. C 64.4 H 5.42 N 16.6. – IR (KBr): 3460; 3360; 3280; 3160 (NH, NH_2); 2930; 2820; 2190 (CN); 1640 cm^{-1}. – ^{1}H- NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 9.6 (br. s, NH, austauschbar), 7.5 (s, 5H, Ph), 6.73 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.13 (br. s, 2H, NH_2, austauschbar), 4.7 (s, 1H, H-5), 3.73 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.56 (br. s, 8H, (Morpholinring)).

2-Nitro-3-phenyl-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-propen-3-on (**21**)

1.65 g (10 mmol) **19** und 2.1 g (10 mmol) **20** werden in 10 ml Diethylether gelöst und mit 1.4 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 0.5 h fällt ein intensiv gelber Niederschlag aus, der aus Ethanol kristallisiert wird. Gelbes, mikrokristallines Pulver. Ausb. 2.3 g (67%). Schmp. 123-35 °C (MeOH). – $C_{18}H_{17}NO_6$ (343.3). – IR (KBr): 3010 (Ph); 2960; 2940; 2840; 1670 (PhCO); 1510; 1310 (NO_2) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 8.26 (s,

1H, H-1), 8.06-7.86 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.63-7.36 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 des Phenylrings), 6.6 (s, 2H, H-2', H-6'), 3.76 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.63 (s, 6H, OCH_3 an C-3' und C-5').

5,8-Dihydro-6-nitro-7-phenyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-pyrido[2,3-d]pyrimidin-2,4-diamin (**22**)

0.34 g (1 mmol) **21** und 0.125 g (1 mmol) **13A** werden in Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Einengen i.Vak. wird der Rückstand mit konz. Ammoniaklösung versetzt, wobei sich ein voluminöser, gelber Niederschlag bildet. Gelbes, amorphes Pulver. Ausb. 0.23 g (52%). Schmp. 218-20 °C. – $C_{22}H_{22}N_6O_5$ Ber. Mol. – Masse 450.1620 Gef. Mol.-Masse 450.1636 (ms). – IR (KBr): 3480; 3370; 3320 (NH_2); 3210 (NH); 3010; 2940; 2880; 1640 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.33 (s, 5H, Ph), 6.76 (s, 2H, H-2', H-6'), 6.33 (s, br. 1H, NH, austauschbar), 5.33 (s, 1H, H-5), 5.16 (s, 2H, NH_2, austauschbar), 3.73 (s, 6H, OCH_3 an C-3' und C-5'), 3.6 (s, 3H, OCH_3 an C-4'). - MS (70 eV): m/z = 450 (13%, M^+), 434 (11), 404 (63; $M^{+\cdot}$ - 46 (NO_2)), 283 (100; $M^{+\cdot}$ - 167 ($C_9H_{11}O_3$), 237 (45).

2-Benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(2,4,6-triamino-3-cyano-pyrid-5-yl) propionitril (**23**)

0.32 g (1 mmol) **16c** werden in 10 ml Ethanol gelöst und zu einer 40 ° warmen Lösung von 0.15 g (1 mmol) **4** gegeben. Beim Stehen bei RT fällt ein amorpher Niederschlag aus. Ausb. 0.21 g (45%). Schmp. 199-201 °C. – $C_{25}H_{24}N_6O_4$ (472.3) Ber. C 63.5 H 5.12 N 17.8 Gef. C 63.8 H 5.34 N 17.5. - IR (KBr): 3460; 3400; 3340; 3240 (NH_2); 3020 (Ph); 2960; 2940; 2830; 2190 (CN); 1650 (PhCO...HN-) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.8-7.53 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.53-7.16 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 des Phenylrings), 6.66 (s, br. 3H, H-2', H-6' und NH, austauschbar), 6.60 (s, br. 1H, NH, austauschbar), 5.93 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 5.1 (s, br. 2H, NH_2, austauschbar), 4.23 (d, 1H, H-2, ^3J = 11 Hz), 3.76 (s, 6H, OCH_3 an C-3' und C-5'), 3.66 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.66 (d, 1H, H-3, ^3J = 11 Hz).

2-Benzoyl-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-3-(3,5-diaminopyrazol-4-yl)-propionitril (**25**)

0.64 g (2 mmol) **16c** und 0.19 g (2 mmol) **24** werden in 15 ml Ethanol auf 40 °C erwärmt. Nach ca. 20 min fällt ein amorpher Niederschlag aus. Ausb. 0.73 g (87%). – Schmp. 251-52 °C. – $C_{22}H_{23}N_5O_4$ (421.4). – IR (KBr): 3400; 3340; 3200 (NH_2, NH); 2960; 2940; 2840; 2240 (CN); 1640 (PhCO...HNH-) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 7.86-7.56 (m, 2H, H-2, H-6 des Phenylrings), 7.5-7.2 (m, 3H, H-3, H-4, H-5 des Phenylrings), 6.6 (s, 2H, H-2', H-6'), 5.95 (s, 1H, NH, austauschbar), 4.13 (d, 1H, H-2, ^3J = 11 Hz), 3.8 (s, 6H, OCH_3 an C-3', C-5'), 3.7 (s, 3H, OCH_3 an C-4'), 3.23 (d, 1H, H-3, ^3J = 11 Hz), 4.14-3.23 (breit, 4H, 2 x NH_2, austauschbar).

3-Amino-4,7-dihydro-6-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-carbonitril (**26**)

0.24 g (1 mmol) **25** werden in Eisessig 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen i.Vak. wird mit konz. Ammoniaklösung neutralisiert, wobei ein amorphes Pulver anfällt, das aus DMF/H_2O umgefällt wird. Ausb. 0.25 g (62%). Schmp. 250-51 °C. – $C_{22}H_{21}N_5O_3$ (404.4) Ber. C 65.5 H 5.25 N 17.4 Gef. C 65.4 H 5.39 N 17.1. – IR (KBr): 3420; 3340; 3260; 3200 (NH_2, NH); 2940; 2840; 2180 (CN); 1620 cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (D_6-DMSO): δ (ppm) = 12.2 (s, br. 1H, NH, austauschbar), 10.13 (s, br., 3H, NH_2 + NH, austauschbar), 7.5 (s, 5H, Ph), 6.43 (s, 2H, H-2', H-6'), 4.86 (s, 1H, H-4), 3.73 (s, 6H, OCH_3 an C-3', C-5'), 3.6 (s, 3H, OCH_3 an C-4').

Literatur

1 S.M. Mc. Elvain und P. Schröder, J. Am. Chem. Soc. *71*, 40 (1949).
2 S.M. Mc. Elvain und B.E. Tate, ibid. *73*, 2760 (1951).
3 U. Eisner und J. Kuthan, Chem. Rev. *72*, 1 (1972).
4 E.F. Elslager, J. Clarke, L.M. Werbel, D.F. Worth und J. Davoll, J. Med. Chem. *15*, 827 (1972).
5 J. Davoll und A.M. Johnson, J. Chem. Soc. *1970*, 997.
6 M. Mittelbach und H. Junek, J. Heterocycl. Chem. *17*, 1385 (1980).
7 R. Troschütz, Arch. Pharm. (Weinheim) *317*, 709 (1984).
8 a) B. Roth, J.M. Smith und M.E. Hultquist, J. Org. Chem. *73*, 2864 (1951).
b) K.J.M. Andrews, N. Anand, A.R. Todd und A. Topham, J. Chem. Soc. *1949*, 2490.
9 G. Bryant-Bachman und T. Hokman, J. Am. Chem. Soc. *81*, 4882 (1959).
10 A. Dornow und W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. *602*, 4 (1957).
11 H. Meyer und E. Beck, Monatsh. Chem. *36*, 731 (1915).
12 J.A. Settepani und J.B. Stokes, J. Org. Chem. *33*, 2606 (1969).
13 I. Adachi T. Yamamori, Y. Hiramatsu, K. Sakai, H. Sato, M. Kawakami, O. Uno und M. Ueda, Chem. Pharm. Bull. *35*, 3235 (1987).

[Ph552]