

Nucleoside, 39¹⁾

Angular and linear erweiterte Allopurinole: Pyrazolo[4,3-*f*]- und Pyrazolo[4,3-*g*]chinazolinone

Eckehard Cuny, Frieder W. Lichtenthaler* und Ulrich Jahn²⁾

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Hochschule Darmstadt,
Petersenstraße 22, D-6100 Darmstadt

Eingegangen am 8. September 1980

Ausgehend von 5-Aminoindazol (**6**) bzw. 5-Methyl-6-nitroindazol (**17**) wurden einfache, jeweils fünfstufige Synthesen entwickelt für 3,8-Dihydro-9*H*-pyrazolo[4,3-*f*]chinazolin-9-on (**3**), einem gewinkelten Benzologen von Allopurinol (**1a**), und für die Pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-5-one **4**, **29**, **30** und **31**, die gestreckt erweiterte Benzologe darstellen. **4** und **30** weisen eine dem Allopurinol vergleichbare Hemmung der Xanthin-Oxidase auf, wobei **4** unter Oxidation zum 7-Oxo-Derivat **31** auch als Substrat fungiert.

Nucleosides, 39¹⁾

Angular and Linear Extended Allopurinols: Pyrazolo[4,3-*f*]- and Pyrazolo[4,3-*g*]quinazolinones

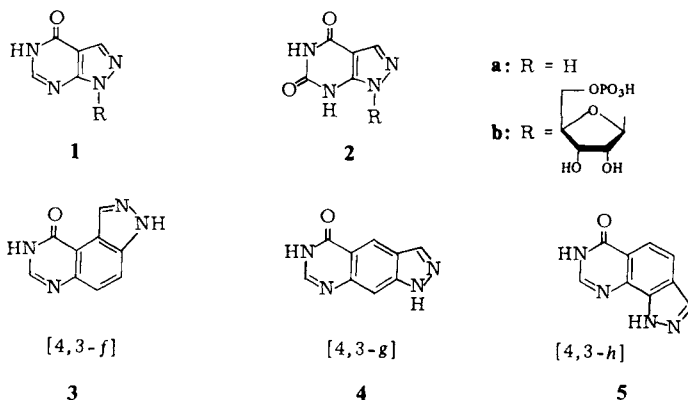
Facile syntheses have been developed for 3,8-dihydro-9*H*-pyrazolo[4,3-*f*]quinazolin-9-one (**3**), an angled benzolog of allopurinol (**1a**), and for the linear benzologically extended pyrazolo[4,3-*g*]quinazolin-5-ones **4**, **29**, **30**, and **31**, involving five-step sequences starting with 5-aminindazol (**6**) and 5-methyl-6-nitroindazol (**17**), respectively. **4** and **30** display a xanthine oxidase inhibition comparable to that of allopurinol, **4** also acting as a substrate, whereby it is oxidized to the 7-oxo derivative **31**.

Allopurinol (**1a**), das über eine Hemmung der Xanthin-Oxidase die Harnsäureproduktion wirkungsvoll drosselt und sogar Harnsäuredepots aufzulösen vermag, ist das heute wohl bedeutendste Medikament zur Behandlung von Gicht und verwandter Stoffwechselerkrankungen³⁾. Hauptmetabolit sind hierbei die 6-Oxo-Verbindung, das Oxipurinol **2a**, das ebenfalls die Xanthin-Oxidase hemmt, sowie die 1-Ribotide **1b** und **2b**, die über eine kompetitive Hemmung der Orotidin-Decarboxylase mit der de novo Pyrimidin- und Purin-Biosynthese interferieren⁴⁾ und überraschend gute antiparasitäre Eigenschaften besitzen⁵⁾.

Die bisherigen chemisch modifizierten Analoga von **1** und **2** beinhalteten entweder die Einführung von Substituenten an den Positionen 1,3,4,5 und 6 des Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidins^{6,7)} oder Veränderungen in der N-Verteilung innerhalb des Heterocyclus^{7,8)}, ohne daß sich jedoch ein adäquater Zusammenhang zwischen Struktur und Xanthin-Oxidase-Hemmung hätte herauschälen lassen.

Ein anderes Konzept zur Darstellung biologisch wirksamer Analoga, das sich im Falle der Purine als sehr erfolgreich erwiesen hat⁹⁾, beinhaltet die Erweiterung des Pyrazolo-

pyrimidinon-Gerüsts *von innen heraus* durch lineare oder angulare Einschlebung eines Benzolrings. Dies führt zu den Allopurinol-Benzologen **3**, **4** und **5**, in denen sowohl der Pyrazol-Teil als auch die Pyrimidinon-Einheit, d. h. die für eine Wechselwirkung mit den enzymatischen Bindestellen erforderlichen funktionellen Gruppen, erhalten sind.

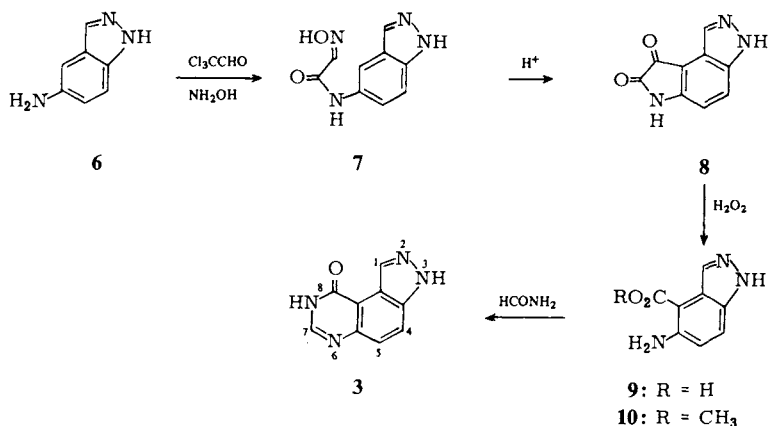


Ziel vorliegender Arbeit war, benzologe Allopurinole des Typs **3**–**5** zu synthetisieren und zu prüfen, wie ein derartiger Eingriff die Xanthin-Oxidase-Hemmung von **1** beeinflusst bzw. inwieweit diese – in Analogie zu vielen Pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidinen¹⁰⁾ – Antitumoraktivität aufweisen. Hier berichten wir zunächst über die Synthese des Pyrazolo[4,3-*f*]chinazolinons **3**, seinem [4,3-*g*]-Isomeren **4**¹¹⁾ und dessen 7-Oxo-Derivat **31** sowie ihre Hemmwirkung gegenüber Xanthin-Oxidase¹²⁾.

3,8-Dihydro-9*H*-pyrazolo[4,3-*f*]chinazolin-9-on (**3**)

Der Synthese des gewinkelten Allopurinol-Benzologen **3** lag das Konzept zugrunde, an ein Indazol-Derivat den Pyrimidin-Ring zu anellieren, was über eine 5-Amino-4-indazolcarbonsäure (**9**) oder ihren Ester (**10**) durch v. Niementowski-Cyclisierung¹⁴⁾ mit Formamid möglich sein sollte. Tatsächlich ließ sich dieser Weg ausgehend von 5-Aminoindazol¹⁵⁾ (**6**) in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 26% zwanglos realisieren. Hierbei erfolgte die Einführung der Carboxylfunktion an C-4 nach einem von *Sandmeyer* für die Synthese von Isatin erarbeiteten Verfahren¹⁶⁾, d. h. durch Umsetzung von **6** mit Chloralhydrat und Hydroxylammoniumchlorid in konz. Salzsäure zum *N*-(Hydroxyiminoacetyl)-Derivat **7** und anschließende Cyclisierung zum Pyrazoloisatin; hierbei wird mit hoher Stereoselektivität das angular anellierte [4,5-*e*]-Isomere **8** (63%) erhalten, offenbar dadurch bedingt, daß der durch elektrophilen Angriff des Oximino-C-Atoms an C-4 des Indazols gebildete angulare σ -Komplex stabiler ist (Delokalisierung der positiven Ladung über 7 Bindungen) als ein bei Angriff an C-6 entstehender linearer, der geringere Konjugationsmöglichkeiten aufweist. Oxidative Aufspaltung des Pyrrol-Rings in **8** durch alkalisches Wasserstoffperoxid lieferte glatt (92%) die Pyrazoloanthranilsäure **9**, die zwecks leichterer v. Niementowski-Cyclisierung mit Diazomethan in ihren Methylester **10** übergeführt wurde. Im Gegensatz zu **9** ist **10** ther-

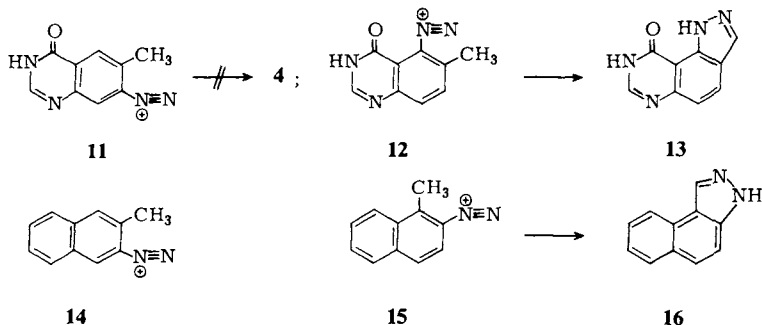
misch genügend stabil, um beim Erhitzen mit Formamid auf 180°C in guter Ausbeute (78%) das Pyrazolochinazolinon **3** zu geben, das wie **4** und **31** (s. unten) einen hohen Schmelzpunkt (> 325°C) und Schwerlöslichkeit in den üblichen Lösungsmitteln aufweist.



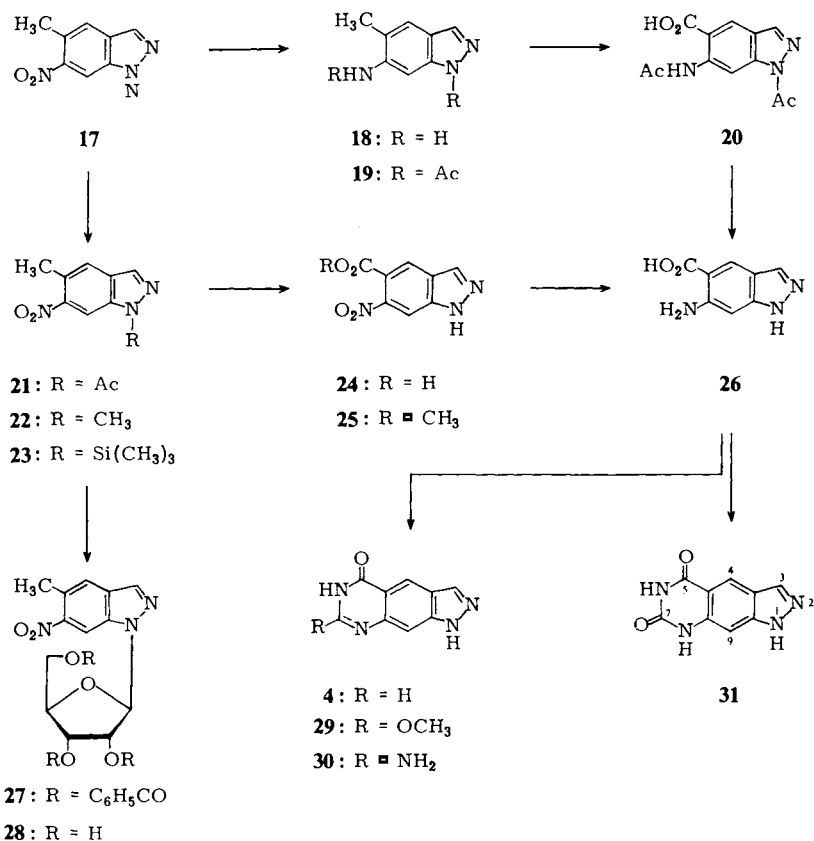
Die Konstitutionen wurden mikroanalytisch, MS-spektroskopisch und durch UV- und ¹H-NMR-Daten abgesichert, wobei charakteristisch für **3** die beiden 9 Hz-Dubletts für 4- und 5-H bei $\delta = 8.06$ und 7.67 sind, die in analoger Weise auch die Vorprodukte **8**, **9** und **10** liefern. Dadurch ließ sich auch eine ebenfalls mögliche Cyclisierung von **7** zu einem linear anellierten Pyrazolo[3,4-*f*]isatin anstelle von **8** ausschließen.

1,6-Dihydro-5H-pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-5-on (**4**)

Von den zwei naheliegenden Möglichkeiten, das [4,3-*g*]-verknüpfte Pyrazolochinazolin-System **4** aufzubauen, d. h. Angliederung des Pyrimidinrings an ein Indazol bzw. Anellierung des Pyrazoloteils an ein entsprechendes Chinazolin-Derivat, erschien uns letztere wenig erfolgversprechend, da in einem diazotierten 7-Amino-6-methylchinazolin die intramolekulare Azokupplung **11** → **4** infolge „anomalere *ortho*-Beziehung“¹⁷⁾ ebenso wenig durchführbar sein sollte wie im Falle des Naphthalin-Analogen **14**, das nicht einmal Spuren des Benz[*f*]indazols bildet, sondern unter Stickstoff-Freisetzung das Lösungsmittel (Benzol) aryliert¹⁸⁾. Tatsächlich kuppelte **11** nicht zum Indazol **4**¹³⁾, dagegen erfolgte die Cyclisierung von **12** zu **13**¹⁹⁾ und von **15** zum Benz[*e*]indazol (**16**)¹⁸⁾ infolge „normaler *ortho*-Beziehung“ leicht.



Der Zugang zum Pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-System **4** über v. Niementowski-Cyclisierung¹⁴⁾ einer 6-Amino-5-indazolcarbonsäure (**26**) ließ sich dagegen glatt realisieren. Von den beiden Reaktionsfolgen, die für die Darstellung von **26** ausgehend von 5-Methyl-6-nitroindazol (**17**) ausgearbeitet wurden, erwies sich die Reduktion zu **18**, Permanganat-Oxidation des Di-*N*-acetats (**19** → **20**) und anschließende Entacetylierung als die präparativ günstigere; sie liefert **26** in einer Ausbeute von 49% über vier Stufen. Der alternative Weg **17** → **21** → **24** → **25** → **26**, der zuerst den Oxidationsschritt (**21** → **24**) und dann die Reduktion vornimmt, führt nur zu einer Gesamtausbeute von 23% über vier Stufen, da die freie Nitrocarbonsäure **24** leicht decarboxyliert und am besten in situ mit Diazomethan als Methylester **25** abgefangen wird.



Allerdings eignet sich dieser Zugang zu **26** vorzüglich zur selektiven Einführung von Ribosyl-Resten an N-1, wie die trimethylsilyl-triflat- oder SnCl₄-induzierte Glycosylierung des 1-Trimethylsilyl-Derivats **23** mit 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-D-ribofuranose zeigt; das 1-Tribenzoylribosyl-indazol **27** wird in 64proz. Ausbeute erhalten und kann durch Entbenzoylierung zwanglos in das freie Indazol-Nucleosid **28** übergeführt werden. Dieser Weg zu Nucleosiden der Pyrazolochinazoline **4**, **30** und **31** durch Anellierung des jeweiligen Pyrimidin-Teils sollte eindeutiger verlaufen als die *N*-Ribosylierung der fertigen Heterocyclen, die aufgrund der Vielzahl

nucleophiler Zentren mit ähnlicher Reaktivität – analog dem Allopurinol selbst¹⁾ – zu einem Gemisch verschiedener mono- und bis-ribosylierter Produkte führen dürfte. So liefert z. B. die *N*-Glycosylierung von **4** mit 1-*O*-Acetyl- β -D-ribofuranose-tribenzoat vorwiegend das *N*-6-Ribonucleosid im Gemisch mit anderen noch nicht näher charakterisierten Mono- und Bis-ribosiden²⁰⁾.

Weniger einheitlich als die Silylierung von **17** ($\rightarrow$ **23**) bzw. dessen Ribosylierung verläuft dagegen die Methylierung; mit Dimethylsulfat in alkalischem Medium wird ein ungefähres 1:1-Gemisch des 1,5- (**22**) und 2,5-Dimethyl-6-nitroindazols gebildet.

Im Gegensatz zur isomeren 6-Amino-7-indazolcarbonsäure, die unter v. Niementowski-Bedingungen decarboxyliert¹⁹⁾, läßt sich **26** durch Erhitzen mit Formamid auf 180°C zum Pyrazolochinazolinon **4** cyclisieren, während durch Umsetzung mit Dicyan in Methanol ebenso glatt die 7-Methoxy-Verbindung (**29**) bzw. durch Schmelzen mit Guanidincarbonat das 7-Amino-Derivat (**30**) erhalten wird. In analoger Weise wird durch Harnstoffschmelze von **26** die 7-Oxo-Verbindung **31**, d. h. das lineare Benzologe des Oxipurinols (**2a**), gebildet.

Die Konstitution der erhaltenen Produkte wurde durch UV- und ¹H-NMR-spektroskopische Befunde, im Falle von **4** auch durch ¹³C-NMR-Daten, eindeutig abgesichert. Charakteristisch sind insbesondere die für 3-, 4- und 7-H (für **20**–**28**) bzw. 4- und 9-H (für **4**, **30** und **31**) erhaltenen Singulets, die meist erst bei hoher Auflösung (270 MHz) eine Feinaufspaltung (*p*-Kopplung $J_{4,7}$ bzw. $J_{4,9} < 1$ Hz) sichtbar werden lassen.

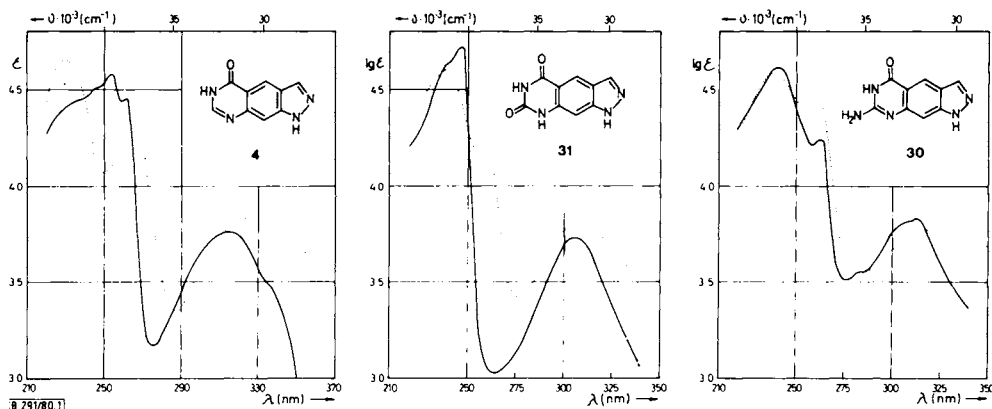


Abb. 1. UV-Spektren von 1,6-Dihydro-5*H*-pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-5-on (**4**), seinem 7-Oxo-(**31**) und 7-Amino-Derivat (**30**) in Phosphatpuffer von pH 7.7 (durchgezogene Kurven) sowie der deprotonierten Spezies (pH 12.6, gepunktete Linien)

Die UV-Daten (vgl. Abb. 1) sind zwar einer detaillierten Deutung der einzelnen Banden weniger zugänglich, jedoch charakteristisch für die einzelnen Tricyclen; so läßt sich z. B. der durch Xanthin-Oxidase bewirkte Übergang **4** $\rightarrow$ **31** (s. unten) anhand der UV-Spektren sehr schön verfolgen: die Maxima für **4** bei 254 und 263 nm mit lg ε-Werten von 4.58 und 4.45 verschwinden zugunsten eines intensiveren (lg ε = 4.73) bei 246 nm für **31** unter gleichzeitiger Verschiebung des Minimums (275 $\rightarrow$ 265 nm) und des langwelligsten Maximums (314 $\rightarrow$ 307 nm). Kennzeichnend sind auch die typischen Verände-

rungen der UV-Charakteristika beim Übergang von der neutralen Species (pH 7.7) zur deprotonierten Form (pH 12.6), wobei jeweils eine Feinstrukturierung insbesondere der langwelligen Maxima beobachtet wird.

Biologische Wirkung

Im Hinblick auf ihre Strukturanalogie zu Allopurinol (**1a**) und Oxipurinol (**2a**) wurden die Pyrazolochinazoline **4**, **30** und **31** insbesondere auf ihre Fähigkeit untersucht, Xanthin-Oxidase zu hemmen bzw. als Substrat zu fungieren. Tatsächlich zeigen die drei Verbindungen beachtliche Hemmwirkungen, jeweils basierend auf der Inhibitor-Dosis (ID_{50}), d. h. der Konzentration, bei der die durch Xanthin-Oxidase bewirkte Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure zu 50% gehemmt wird. Das lineare Benzologe **4** ist um den Faktor 4.3 schwächer wirksam als Allopurinol, **31** um den Faktor 8 schwächer als Oxipurinol (**2a**). Dies zeigt, daß die benzologe Verlängerung des Pyrazolopyrimidin- zum Pyrazolochinazolin-Gerüst, d. h. **1a** $\rightarrow$ **4** bzw. **2a** $\rightarrow$ **31**, die Fähigkeit zur Bindung an die entsprechenden Bindestellen der Xanthin-Oxidase nicht unterbindet, sondern nur schwach verringert. Dies wird erhärtet durch den Befund, daß **4** als Substrat der Xanthin-Oxidase fungieren kann, denn bereits nach einstündiger Inkubation mit Xanthin-Oxidase ist **4** quantitativ in sein 7-Oxo-Derivat **31**, dem Benzologen des Oxipurinols (**2a**), umgewandelt.

Die 7-Amino-Verbindung **30** weist eine doppelt so große Hemmwirkung gegenüber Xanthin-Oxidase auf wie Allopurinol selbst ($ID_{50} = 1.1 \times 10^{-6}$ M im Vergleich zu 2.5×10^{-6} für **1a**) und beansprucht daher großes Interesse. Weitere Untersuchungen mit **30**, insbesondere hinsichtlich seiner antiviralen, cytostatischen und antiparasitären Eigenschaften, sind im Gange.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Untersuchungen und Herrn Dipl.-Ing. A. Moser für exzellente präparative Mitarbeit und die Darstellung von **30** sowie Prof. Dr. H. Kessler, Universität Frankfurt, für die freundliche Aufnahme einiger 270-MHz-Spektren.

Experimenteller Teil

Alle Reaktionen wurden dünnenschichtchromatographisch auf Plastikfolien mit Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) verfolgt; Laufmittel: A Essigester/Wasser/n-Propanol (4:2:1), B Chloroform/Methanol (5:1) und (10:1); Sichtbarmachung der Flecke erfolgte durch UV-Licht bzw. durch Besprühen mit konz. Schwefelsäure und Wärmebehandlung (110°C). – Säulenchromatographie: Kieselgel 60 (70–230 mesh) der Fa. Merck. – ¹H- und ¹³C-NMR: Varian A 60 und XL 100, innerer Standard TMS. – MS: Varian MAT-311 A mit kombinierter EI (70 eV)/FD-Ionenquelle. – Schmp.: Bock Monoskop, unkorrigiert. – Optische Drehungen: Perkin-Elmer 141, 1-dm-Küvetten.

2-(Hydroxyimino)-N-(1H-indazol-5-yl)acetamid (7): Zu einer Lösung von 5-Aminoindazol¹⁵⁾ (**6**, 13.3 g, 0.10 mol) in 100 ml Wasser und 10 ml konz. Salzsäure wurden wäßr. Lösungen von Chloralhydrat (16.5 g in 250 ml) und Hydroxylammoniumchlorid (22.0 g in 100 ml) sowie Na₂SO₄ · 10 H₂O (260 g) gegeben. Das Gemisch wurde 1–2 min zum Sieden erhitzt. Das beim Erkalten sich

abscheidende Produkt wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet: 18.1 g (89%), braune Kristalle vom Schmp. 209–210°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 7.58 und 7.68 (zwei d, je 1 H, J = 9 Hz, 6- und 7-H), 7.78 und 8.16 (zwei s, je 1 H, 3- und 4-H). – MS (70 eV): m/e = 204 (82%, M^+), 187 (47, $\text{M} - \text{OH}$), 159 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{O} - \text{HCN}$).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$ (204.2) Ber. C 52.92 H 3.95 N 27.44 Gef. C 52.95 H 3.90 N 27.14

3,6-Dihydropyrrolo[3,2-*e*]indazol-7,8-dion (8): Eine Suspension von 20.4 g (0.10 mol) **7** in 3.6 ml konz. Schwefelsäure wurde unter Rühren langsam erwärmt, wobei bei 50°C Lösung eintrat. Sodann wurde 10 min auf 75°C erhitzt, abgekühlt und die Lösung in Eis (ca. 300 g) eingerührt. Der hierbei gebildete, dunkelrote Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und in Wasser (100 ml) suspendiert. Man gab unter Rühren 40proz. Natronlauge zu, bis Lösung eingetreten war, entfernte den durch langsames Zutropfen von konz. Salzsäure bei Erreichen von pH 6–7 ausfallenden dunklen Niederschlag, stellte das Filtrat auf pH 3–4 ein, ließ über Nacht im Kühlschrank stehen und saugte das ausgeschiedene, tiefrote Produkt ab: 11.8 g (63%); Schmp. > 330°C nach Sublimation um 270°C. Die analytische Probe wurde aus Eisessig umkristallisiert. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.02 und 7.73 (zwei d, je 1 H, J = 9 Hz, 4- und 5-H), 7.71 (s, 1 H, 1-H), 8.8–10.4 (mit D_2O austauschbares breites m, 2 H, 2 NH). – MS (EI): m/e = 187 (72%, M^+), 159 (93, $\text{M} - \text{CO}$), 131 (42, $\text{M} - 2 \text{CO}$).

$\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ (187.2) Ber. C 57.76 H 2.69 N 22.45 Gef. C 57.68 H 2.56 N 22.41

5-Amino-1H-indazol-4-carbonsäure (9): Eine Lösung von 9.4 g **8** (50 mmol) in 100 ml 10proz. Natronlauge wurde auf dem Wasserbad erhitzt (100°C). Nach Zugabe von 17 ml (50 mmol) 10proz. wäßr. H_2O_2 -Lösung wurde noch 10 min bei 100°C²¹⁾ gehalten, wobei die CO_2 -Entwicklung nachließ. Abkühlen, Ansäuern auf pH 4–5 mit konz. Salzsäure, Filtrieren und ausgiebiges Waschen mit Wasser lieferte 8.2 g (92%) braunes Produkt vom Schmp. 168–170°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$): δ = 6.94 (d, J = 9 Hz, 1 H, 6-H), 7.56 (q, 1 H, $J_{6,7}$ = 9, $J_{3,7}$ = 1 Hz, 7-H), 8.16 (d, J = 1 Hz, 1 H, 3-H). – MS (70 eV): m/e = 177 (10%, M^+), 133 (100, $\text{M} - \text{CO}_2$).

$\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ (177.2) Ber. C 54.23 H 3.98 N 23.72 Gef. C 54.19 H 3.89 N 23.67

5-Amino-1H-indazol-4-carbonsäure-methylester (10): Zu einer eisgekühlten Lösung von **9** (5.3 g, 30 mmol) in 300 ml Wasser/Methanol (9:1) wurde eine etherische Diazomethan-Lösung gegeben und 30 min bei Raumtemp. gerührt. Eindampfen i. Vak., Lösen des Rückstandes in Chloroform (300 ml), Waschen mit 2 N NaOH (2 $\times$ 50 ml) und Wasser, Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen zur Trockne ergab ein Produkt, das beim Digerieren mit Ether grobe gelbe Kristalle lieferte: 2.6 g (45%). Eindampfen der Mutterlauge und Elution des Rückstandes von einer Silicagel-Säule mit Essigester/Wasser/*n*-Propanol (4:2:1) ergab nach Konzentrieren der Hauptfraktion weitere 1.05 g **10**; Gesamtausb. 64%; Schmp. 190–192°C nach Sublimation zu Nadeln um 160°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO} + \text{D}_2\text{O}$): δ = 4.03 (s, 3 H, OCH_3), 7.24 und 7.61 (zwei d, je 1 H, $J_{6,7}$ = 9 Hz, 6- und 7-H), 7.86 (s, 1 H, 3-H). – MS (EI): m/e = 191 (100%, M^+), 159 (95, $\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$), 131 (68, 159 – CO).

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ (191.2) Ber. C 56.54 H 4.75 N 21.98 Gef. C 56.48 H 4.70 N 21.88

3,8-Dihydro-9H-pyrazolo[4,3-*f*]chinazolin-9-on (3): Ein Gemisch von **10** (1.35 g, 7.0 mmol) und Formamid (4.5 ml) wurde 4 h bei 140°C und weitere 2 h bei 180°C gehalten. Das nach Abkühlen ausgefallene Produkt wurde abgesaugt und mit wenig kaltem Wasser gewaschen: 630 mg hellbraune Kristalle vom Schmp. > 325°C. Aufarbeitung der Mutterlauge lieferte weitere 380 mg; Gesamtausb. 78%. – UV (Phosphatpuffer, pH 7.7): λ_{max} = 248 nm ($\lg \epsilon$ = 4.05), 296 (3.42), 308 (3.41), 322 (3.51) und 337 (3.43); bei pH 12.6: λ_{max} = 252 (4.05), 310 sh (3.34), 318 sh (3.39), 325 (3.46) und 338 (3.40). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 7.67 (d, J = 9 Hz, 1 H, 5-H),

8.06 (q, 1 H, $J_{4,5} = 9$, $J_{1,4} = 0.9$ Hz, 4-H), 8.20 (s, 1 H, 7-H), 8.69 (d, $J = 0.9$ Hz, 1 H, 1-H), 12.6 und 14.0 (zwei breite s, je 1 H, mit D_2O austauschbar, 3- und 8-H).

$C_9H_6N_4O$ (186.2) Ber. C 58.06 H 3.25 N 30.10 Gef. C 58.01 H 3.09 N 30.04

1-Acetyl-6-(acetylamino)-5-methyl-1H-indazol (**19**): 6-Amino-5-methyl-1H-indazol (**18**, 6.0 g, 40.8 mmol), aus **17**²²⁾ durch Reduktion nach *Pearman*²³⁾ mit 76% Ausb. dargestellt, wurde in einem Gemisch von 80 ml Essigsäure und 160 ml Acetanhydrid unter Erwärmung gelöst und sodann bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen, wobei sich **19** in Form farbloser Nadeln abscheidet. Aus der Mutterlauge läßt sich durch Eindampfen zur Trockne i. Vak. (zuletzt bei 0.1 Torr zur Entfernung letzter Spuren von Acetanhydrid) und Umkristallisieren des Rückstandes aus Ethanol weiteres Produkt gewinnen. Gesamtausb. 8.78 g (93%), Schmp. 243–245 °C. – MS (70 eV): $m/e = 231$ (12%, M^+).

$C_{12}H_{13}N_3O_2$ (231.3) Ber. C 62.32 H 5.67 N 18.17 Gef. C 62.29 H 5.60 N 18.09

1-Acetyl-6-(acetylamino)-1H-indazol-5-carbonsäure (**20**): Eine Lösung von **19** (1.0 g, 4.3 mmol) in 200 ml *tert*-Butylalkohol wurde mit 100 ml Wasser und bei Rückflußtemperatur unter Rühren innerhalb von 6 h portionsweise mit 3.5 g $KMnO_4$ versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wurde heiß filtriert, der Alkohol abgedampft und die alkalische Lösung mit 1 N HCl auf pH 4 gestellt, wobei **20** ausfiel: 0.78 g (69%); das farblose, amorphe Produkt sublimiert ab 215 °C in feine farblose Nadeln, die sich um 300 °C ohne zu schmelzen zersetzen. – MS (70 eV): $m/e = 261$ (5%, M^+), 218 (19, $M - Ac$), 175 (21, $M - 2 Ac$), 43 (100, CH_3CO^+).

$C_{12}H_{11}N_3O_4$ (261.2) Ber. C 55.17 H 4.24 N 16.09 Gef. C 55.08 H 4.20 N 16.10

Diese Seitenkettenoxidation kann zwanglos mit größeren Substanzmengen durchgeführt werden.

1-Acetyl-5-methyl-6-nitro-1H-indazol (**21**): Eine Lösung von **17**²²⁾ (5.0 g, 28.2 mmol) in einem Gemisch von Eisessig (50 ml) und Acetanhydrid (100 ml) wurde bei Raumtemp. stehengelassen. Bereits nach 15 min begannen sich farblose Nadeln abzuschcheiden, die nach Stehenlassen über Nacht abgesaugt wurden: 4.65 g (75%). Vorsichtiges Konzentrieren der Mutterlauge auf ca. 70 ml und Aufbewahren im Kühlschrank über Nacht lieferten weitere 0.90 g (zusammen 90%); Schmp. 185 °C. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.66$ (s, 3 H, 5- CH_3), 2.82 (s, 3 H, $COCH_3$), 7.70 und 8.18 (zwei d, je 1 H, $J_{3,7} \approx J_{4,7} \approx 0.8$ Hz, 3-/4-H), 8.96 (t, 1 H, 7-H); die Signale für 4-H und 5- CH_3 zeigen Feinstruktur infolge $J_{4,CH_3} \approx 0.5$ Hz. – MS (EI): $m/e = 219$ (35%, M^+), 177 (61%, $M - CH_2CO$), 160 (100%).

$C_{10}H_9N_3O_3$ (219.2) Ber. C 54.79 H 4.14 N 20.48 Gef. C 54.69 H 4.07 N 20.38

1,5-Dimethyl-6-nitro-1H-indazol (**22**): Zu einer Lösung von KOH (300 mg) in Wasser (3 ml) und Methanol (10 ml) wurden 354 mg (2.0 mmol) **17**²²⁾ gegeben, dann wurde langsam 1 ml (16 mmol) CH_3I zugetropft. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde noch weitere 2 h unter Rückfluß erhitzt, dann i. Vak. eingedampft und das braune Rohprodukt, ein ungefähres 1:1-Gemisch (1H -NMR) von **22** und seinem 2,5-Dimethyl-Isomeren, an einer Silicagel-Säule (3 × 50 cm) durch Elution mit Chloroform/Methanol (10:1) aufgetrennt. Eindampfen der **22** enthaltenden Fraktion lieferte 84 mg (22%) **22** als hellgelbe Kristalle vom Schmp. 118 °C. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 258, 284$ (sh), 338 nm. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.61$ (s, 3 H, 5- CH_3), 4.10 (s, 3 H, 1- CH_3), 7.63 (s, 1 H, 4-H), 7.99 (s, 1 H, 7-H), 8.07 (s, 1 H, 3-H). – MS (70 eV): $m/e = 191$ (75%, M^+), 174 (100, $M - OH$).

$C_9H_9N_3O_2$ (191.2) Ber. C 56.54 H 4.75 N 21.98 Gef. C 56.62 H 4.75 N 21.92

Das langsam wandernde 2,5-Dimethyl-6-nitro-2H-indazol wurde durch Eindampfen der zweiten Fraktion erhalten: 103 mg (27%) hellgelbe Kristalle vom Schmp. 139–140 °C. – UV (Methanol): $\lambda_{max} = 265$ und 345 nm (sh). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 2.51$ (s, 3 H, 5- CH_3), 4.24

(s, 3H, 2-CH₃), 7.52, 7.90 und 8.33 (drei s, je 1H, 4-, 7- und 3-H). – MS (70 eV): m/e = 191 (55%, M⁺), 174 (100).

C₉H₉N₃O₂ (191.2) Ber. C 56.54 H 4.75 N 21.98 Gef. C 56.46 H 4.80 N 21.88

5-Methyl-6-nitro-1-(trimethylsilyl)-1H-indazol (23): Ein Gemisch von **17**²²⁾ (1.77 g, 10 mmol), Hexamethyldisilazan (10 ml) und Ammoniumsulfat (25 mg) wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt und sodann i. Vak. eingedampft unter mehrmaligem Nachdampfen mit Toluol. Beim Stehenlassen bei Raumtemp. kristallisierte der verbliebene tiefröte Sirup in Form langer, fahlgelber Nadeln: 2.27 g (91%) **23**, das i. Hochvak. destilliert werden kann; Schmp. 150–153°C nach teilweiser Sublimation um 125°C. – UV (Methanol): $\lambda_{\max}$ = 254, 278 (sh), 332 nm (sh). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.07–0.17 (m, 9H, SiMe₃), 2.63 (s, 3H, 5-CH₃), 7.69, 8.13 und 8.18 (drei s, je 1H, 3-, 4- und 7-H). – MS (70 eV): m/e = 177 (100%, M – SiMe₃).

C₁₁H₁₅N₃O₂Si (249.3) Ber. C 52.99 H 6.06 N 16.85 Gef. C 52.86 H 6.10 N 16.80

6-Nitro-1H-indazol-5-carbonsäure (24): 1.1 g (5.0 mmol) **21** wurden bei 0°C in konz. Schwefelsäure (25 ml) eingetragen und bei dieser Temp. portionsweise 1.5 g CrO₃ zugefügt. Nach 15 min wurde die grüne Lösung auf Eis gegossen, mit Ether (5 × 100 ml) extrahiert und die organische Phase mit festem Bariumcarbonat neutralisiert. Man filtrierte, trocknete (Na₂SO₄) und erhielt nach erneutem Filtrieren und Eindampfen i. Vak. 1.0 g (97%) noch Spuren Edukt enthaltendes **24** als hellgelbe Kristalle vom Schmp. ab 143° (Zers.). – MS (70 eV): m/e = 207 (8%, M⁺), 190 (5, M – OH), 177 (3, M – NO), 163 (6, M – CO₂), 44 (100).

Versuche, **24** durch Umkristallisieren (Methanol) oder Säulenchromatographie zu reinigen, scheiterten an der leichten Decarboxylierbarkeit.

6-Nitro-1H-indazol-5-carbonsäure-methylester (25): Zu einer Suspension von **21** (11.0 g, 50 mmol) in konz. Schwefelsäure (250 ml) wurden bei 5°C innerhalb von 5 min teilweise unter kräftigem Rühren 25 g CrO₃ eingetragen, wobei die Temp. kurzzeitig auf 22°C anstieg. Nach 15 min wurde auf Eis gegossen (1.8 l) und ausgiebig mit Ether extrahiert (10 × 200 ml). Die vereinigten Extrakte wurden mit festem NaHCO₃ neutralisiert und i. Vak. auf etwa 300 ml eingedampft. Zu dieser **24** enthaltenden Lösung wurden bei 0°C teilweise 80 ml einer etherischen Diazomethanolösung gegeben, und 30 min wurde stehengelassen. Eindampfen i. Vak. und Digerieren des Rückstandes mit Chloroform lieferte 4.1 g (37%) Kristalle vom Schmp. 162°C. – IR (KBr): 1535 (NO₂), 1545, 1625 (C=C), 1750 cm⁻¹ (Ester-CO). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ = 3.88 (s, 3H, OCH₃), 8.30, 8.44 und 8.46 (drei s, je 1H, 3-, 4- und 7-H), 13.90 (breites m, 1H, NH). – MS (70 eV): m/e = 221 (47%, M⁺), 190 (100, M – CH₃O).

C₉H₇N₃O₄ (221.2) Ber. C 48.87 H 3.19 N 19.00 Gef. C 48.79 H 3.09 N 19.11

6-Amino-1H-indazol-5-carbonsäure (26)

a) *Durch Entacetylierung von 20:* Ein Gemisch von 1.5 g (5.8 mmol) **20** und 6 n HCl (10 ml) wurde kurz auf dem Wasserbad erhitzt und sodann i. Vak. zur Trockne eingedampft. Das rotbraune Pulver wurde in Wasser eingetragen, die Lösung mittels 10proz. Natronlauge auf pH 6.5 gestellt und der jetzt ockerfarbene Niederschlag abgetrennt. Die Säure (Ausb. quantitativ, 1.02 g) sublimiert ab 260°C in feine gelbliche Nadeln, die bei 283°C schmelzen. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + D₂O-Zusatz): δ = 6.76 (t, J = 0.8 Hz, 1H, 4-H), 8.06 und 8.42 (zwei d, J = 0.8 Hz, je 1H, 7- und 3-H). – MS (70 eV): m/e = 177 (79%, M⁺), 160 (14, M – OH), 159 (100, M – H₂O).

C₈H₇N₃O₂ (177.2) Ber. C 54.23 H 3.98 N 23.72 Gef. C 54.21 H 3.87 N 23.69

b) *Durch Reduktion von 25:* Zu einer Mischung von **25** (250 mg, 1.1 mmol), 10proz. Pd/C (100 mg) und Ethanol (10 ml) wurde unter N₂ im Verlauf von 1 h eine 85proz. wäßrige Hydrazinhydrat-Lösung (1 ml) getropft. Sodann wurde nochmals Katalysator (100 mg) und Hydrazinhydrat (1 ml) zugefügt und 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Katalysators wurde

i. Vak. eingedampft, der rotbraune Rückstand in Methanol (20 ml) aufgenommen und die Lösung mit Ether (30 ml) versetzt, wodurch bei Stehenlassen über Nacht bei 5°C Kristallisation eintrat: 135 mg (69%); Schmp. 282°C nach Sublimation zu Nadeln um 260°C. Das Produkt war spektroskopisch identisch mit dem unter a) beschriebenen.

5-Methyl-6-nitro-1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-1H-indazol (27): Die Lösung von 1-*O*-Acetyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (505 mg, 1.0 mmol) und **23** (250 mg, 1.0 mmol) in absol. 1,2-Dichlorethan (15 ml) wurde mit Trimethylsilyl-trifluormethansulfonat (0.18 ml, 1.0 mmol) versetzt und 6 h bei Raumtemp. gerührt. Es wurde mit Chloroform (100 ml) verdünnt, mit gesättigter wäßr. NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt und die organische Phase nach Trocknen (Na₂SO₄) i. Vak. eingedampft. Der aus **27** und den Edukten bestehende Rückstand wurde über eine Silicagel-Säule durch Elution mit Chloroform/Methanol (200:1) gereinigt. Eindampfen der **27** enthaltenden Fraktionen und Digerieren des Rückstandes mit Ethanol lieferten 400 mg (64%), Schmp. 58°C, $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ ($c = 0.8$, Chloroform). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 238$ und 267 nm. – ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 2.54$ (s, 3 H, 5-CH₃), 4.4–5.0 (m, 3 H, 4'-H und 5'-H₂), 6.30 (m, 1 H, 3'-H), 6.34 (d, $J = 4$ Hz, 1 H, 2'-H), 6.44 (d, $J = 0.8$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.2–8.1 (m, 17 H, arom. H, 4-, 7-H), 8.19 (s, 1 H, 3-H). – MS (70 eV): $m/e = 621$ (0.9%, M⁺), 445 (60, Tri-*O*-benzoylribosyl⁺).

C₃₄H₂₇N₃O₉ (621.6) Ber. C 65.69 H 4.38 N 6.76 Gef. C 65.64 H 4.34 N 6.61

Analoge Ribosylierung von **23** mit SnCl₄ anstelle TMS-triflat lieferte ein Reaktionsgemisch weitgehend analoger Zusammensetzung.

5-Methyl-6-nitro-1-(β -D-ribofuranosyl)-1H-indazol (28): Die Lösung von **27** (200 mg, 0.32 mmol) in 0.1 N methanolischem Natriummethoxid (2 ml) wurde 15 h bei Raumtemp. stehen gelassen und sodann durch Einrühren von stark saurem Ionenaustauscher (Lewatit H⁺, Merck) neutralisiert. Entfernen des Harzes und Eindampfen i. Vak. lieferte rohes **28**, das über eine Silicagel-Säule (3 × 30 cm) durch Elution mit Chloroform/Methanol (10:1) gereinigt wurde: 65 mg (65%) aus Methanol; Schmp. 149°C. $[\alpha]_D^{20} = -90.3^\circ$ ($c = 0.8$, Methanol). – UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 257, 280$ (sh), 335 nm. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO + D₂O): $\delta = 2.52$ (s, 3 H, 5-CH₃), 3.50 (m, 2 H, 5'-H₂), 3.97 (m, 1 H, 4'-H), 4.20 (t, 1 H, $J_{2',3'} = J_{3',4'} = 5$ Hz, 3'-H), 4.62 (t, 1 H, $J_{1',2'} = J_{2',3'} = 5$ Hz, 2'-H), 6.20 (d, $J = 5$ Hz, 1 H, 1'-H), 7.82, 8.30 und 8.61 (drei s, je 1 H, 3-, 4-, 7-H). – MS (70 eV): $m/e = 309$ (21%, M⁺).

C₁₃H₁₅N₃O₆ (309.2) Ber. C 50.48 H 4.89 N 13.59 Gef. C 50.37 H 4.86 N 13.47

1,6-Dihydro-5H-pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-5-on (4): 890 mg (5.0 mmol) **26** und 6 ml Formamid wurden in N₂-Atmosphäre (Abwesenheit von O₂ liefert ein reineres Produkt) 4.5 h auf 140°C und weitere 1.5 h auf 180°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemp. wurde abgesaugt und mit Wasser (bis das Filtrat klar ist) und wenig Ethanol gewaschen: 670 mg (72%) feinkristallines **4**; Schmp. > 330°C. – UV (pH 7.7 und 12.6): vgl. Abb. 1. – ¹H-NMR (270 MHz, [D₆]DMSO): $\delta = 7.78$ (dd, 1 H, $J_{3,9} = 0.65$ und $J_{4,9} = 0.85$ Hz, 9-H), 8.10 (s, 1 H, 7-H), 8.44 (d, $J = 0.85$ Hz, 1 H, 3-H), 8.76 (d, $J = 0.65$ Hz, 1 H, 4-H), 11.92 und 13.36 (zwei s, je 1 H, 2 NH). – ¹³C-NMR ([D₆]DMSO): $\delta = 104.38$ und 118.84 (C-4/C-9), 134.03 (C-3), 142.87 (C-7), die tertiären C-Resonanzen waren infolge schlechter Löslichkeit nicht aufgelöst. – MS (70 eV): $m/e = 186$ (100%, M⁺).

C₉H₆N₄O (186.1) Ber. C 58.06 H 3.25 N 30.10 Gef. C 57.97 H 3.19 N 30.04

1,6-Dihydro-7-methoxy-5H-pyrazolo[4,3-*g*]chinazolin-5-on (29): In eine auf 0°C gekühlte Suspension von **26** (90 mg, 0.50 mmol) in 45 ml Methanol wurde unter Rühren frisch dargestelltes Dicyan²⁴⁾ eingeleitet. Nach 5 h wurde mit Aktivkohle behandelt, das Lösungsmittel zur Hälfte ab-

gezogen und abgesaugt: 50 mg (60%) rotoranges, amorphes **29** vom Schmp. 280°C (Zers.) nach Sublimation in feine Nadeln um 230°C.

$C_{10}H_8N_4O_2$ (216.2) Ber. C 55.55 H 3.37 N 25.92 Gef. C 55.50 H 3.67 N 25.81

7-Amino-1,6-dihydro-5H-pyrazolo[4,3-g]chinazolin-5-on (**30**): 600 mg (3.4 mmol) **26** und 600 mg Guanidincarbonat²⁵⁾ wurden in einem Mörser fein zerrieben und im Ölbad auf 185°C erhitzt, wobei das Gemisch unter NH_3 -Entwicklung schmolz. Nach Abkühlen wurde mit Wasser aufgenommen und abgesaugt: 420 mg (62%), Schmp. > 330°C. – UV (pH 7.7 und 12.6): Abb. 1. – MS (70 eV): $m/e = 201$ (100%, M^+).

$C_9H_7N_5O$ (201.2) Ber. C 53.73 H 3.51 N 34.84 Gef. C 52.74 H 3.48 N 34.77

1,8-Dihydro-5H-pyrazolo[4,3-g]chinazolin-5,7(6H)-dion (**31**): 700 mg (4.0 mmol) **26** und 2.1 g (35 mmol) Harnstoff wurden im Mörser fein zerrieben und im Ölbad 2 h auf 160°C erhitzt, wobei das Gemisch unter NH_3 -Entwicklung schmolz. Nach Abkühlen wurde in Wasser aufgenommen und abgesaugt: 440 mg (55%), Schmp. > 330°C. – UV (pH 7.7 und 12.6): Abb. 1. – 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): $\delta = 7.22$ (s, 1H, 9-H), 8.27 und 8.50 (zwei s, je 1H, 3- und 4-H), 11.14 und 13.00 (2 breite s, 1H und 2H, 3 NH). – MS (70 eV): $m/e = 202$ (49%, M^+), 159 (50, M – HOCN), 131 (41, 159 – CO).

$C_9H_6N_4O_2$ (202.2) Ber. C 53.46 H 2.99 N 27.72 Gef. C 53.47 H 2.89 N 27.66

Biologische Prüfung: Die Bildung von Harnsäure aus Hypoxanthin durch Xanthin-Oxidase aus Kuhmilch (Boehringer Mannheim) wurde in Anlehnung an eine Standardmethode²⁶⁾ in Phosphatpuffer (pH 7.4) bei 25°C bei 290 nm registriert und die 50proz. Hemmung der Reaktion (ID_{50}) durch Allopurinol (**1a**), **2a** bzw. die Prüfsubstanzen über die Dosis-Wirkungsgeraden graphisch ermittelt. Unter Verwendung von Xanthin-Oxidase Calbiochem (Nr. 682 151) wurden folgende molaren ID_{50} -Werte gefunden: **1a** 1.7×10^{-6} M, **2a** 3.1×10^{-6} , **4** 7.2×10^{-6} , **31** 2.5×10^{-5} . Bei Verwendung von Xanthin-Oxidase Boehringer (Nr. 110434) betrug die ID_{50} für **1a** 2.5×10^{-6} M, die für **30** 1.1×10^{-6} . Die Neigung der Dosis-Wirkungsgeraden im halblogarithmischen Koordinatennetz war nahezu gleich.

Vorinkubation der Xanthin-Oxidase mit **1a** bzw. **4** für 2 h lieferte 100- bzw. 49proz. Hemmung des Hypoxanthin $\rightarrow$ Harnsäure-Übergangs bei Konzentrationen von jeweils 1.5×10^{-5} M. UV-spektroskopische Verfolgung der Xanthin-Oxidase-Einwirkung auf **4** (Konz. 2.5×10^{-5} M) zeigte nach 35 min bereits 90%, nach 60 min quantitative Bildung des 7-Oxo-Derivats **31** an (UV-Daten vgl. Abb. 1).

¹⁾ 38. Mitteil.: F. W. Lichtenthaler und E. Cuny, Chem. Ber. **114**, 1610 (1981), vorstehend.

²⁾ Pharmakologische Abteilung, Siegfried AG, CH-4800 Zofingen, Schweiz.

³⁾ D. P. Mertz, Gicht, 2. Aufl., S. 348 ff, Thieme, Stuttgart 1973; G. B. Elion, Handb. Exp. Pharmacol. **51**, 485 (1978).

⁴⁾ J. A. Fyfe, R. L. Miller und T. A. Krenitsky, J. Biol. Chem. **248**, 3801 (1973); T. D. Beardmore und W. N. Kelley, Adv. Exp. Med. Biol. **41B**, 609 (1974); G. B. Elion und D. J. Nelson, ebenda **41B**, 639 (1974); T. W. Traut und M. E. Jones, Biochem. Pharmacol. **26**, 2291 (1977); Y. Nishida, N. Kamatani, K. Tanimoto und I. Akaoka, Adv. Exp. Med. Biol. **122B**, 309 (1980).

⁵⁾ D. J. Nelson, C. J. L. Bugge, G. B. Elion, R. L. Berens und J. J. Marr, J. Biol. Chem. **254**, 3959 (1979); D. J. Nelson, S. W. LaFon, J. V. Tuttle, W. H. Miller, T. A. Krenitsky, G. B. Elion, R. L. Berens und J. J. Marr, ebenda **254**, 11544 (1979).

⁶⁾ P. Feigelson, J. D. Davidson und R. K. Robins, J. Biol. Chem. **226**, 993 (1957); B. R. Baker, W. F. Wood und J. A. Kozma, J. Med. Chem. **11**, 661 (1968); G. B. Elion, F. M. Benezra, I. Canellas, L. O. Carrington und G. H. Hitchings, Israel J. Chem. **6**, 787 (1968); Kha Vang Thang und F. Delbarre, C. R. Acad. Sci., Ser. D **272**, 639 (1971).

- ⁷⁾ V. Massey, H. Komai, G. Palmer und G. B. Elion, J. Biol. Chem. **245**, 2837 (1970); Vitamins and Hormones **28**, 525 (1970); T. A. Krenitsky, M. Neil, G. B. Elion und G. H. Hitchings, Arch. Biochem. Biophys. **150**, 585 (1972); I. Chu und B. M. Lynch, J. Med. Chem. **18**, 161 (1975).
- ⁸⁾ R. H. Springer, M. K. Dimitt, T. Novinson, D. E. O'Brien, R. K. Robins, L. N. Simon und J. P. Miller, J. Med. Chem. **19**, 291 (1976); R. B. Meyer jr. und E. B. Skibo, ebenda **22**, 944 (1979).
- ⁹⁾ N. J. Leonard, A. G. Morrice und M. A. Sprecker, J. Org. Chem. **40**, 356, 363 (1975); J. Am. Chem. Soc. **98**, 3987 (1976); G. E. Keyser und N. J. Leonard, J. Org. Chem. **41**, 3529 (1976); **44**, 2989 (1979); N. J. Leonard et al., Biochemistry **17**, 2077, 3677, 3686 (1978); J. Biol. Chem. **253**, 8694 (1978); Proc. Natl. Acad. Sci. USA **76**, 4262 (1979).
- ¹⁰⁾ R. K. Robins, J. Med. Chem. **7**, 186 (1964); L. B. Townsend et al., Chemistry and Biology of Nucleosides and Nucleotides, p. 121 ff., Academic Press, New York 1978.
- ¹¹⁾ Mit sichtlich analoger Zielsetzung und unabhängig von uns¹²⁾ haben Foster und Leonard **4** auf einem anderen Wege synthetisiert¹³⁾, und zwar ausgehend von 4-Brom-2-methylanilin in fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 29%.
- ¹²⁾ Teile dieser Arbeit waren Gegenstand einer Kurzmitteilung: E. Cuny, F. W. Lichtenthaler und A. Moser, Tetrahedron Lett. **21**, 3029 (1980); vgl. auch Siegfried AG (Erf. E. Cuny und F. W. Lichtenthaler), US Pat. 4223143 (11. Dez. 1978).
- ¹³⁾ R. H. Foster und N. J. Leonard, J. Org. Chem. **44**, 4609 (1979).
- ¹⁴⁾ S. v. Niementowski, J. Prakt. Chem. **51**, 564 (1895); L. W. L. F. Armarego in A. Weissberger, Fused Pyrimidines, Part I, Quinazolines, S. 74 ff., Interscience, New York 1967.
- ¹⁵⁾ K. v. Auwers und H. Lange, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **55**, 1172 (1922); R. R. Davies, J. Chem. Soc. **1955**, 2412.
- ¹⁶⁾ T. Sandmeyer, Z. Farben- und Textilchemie **2**, 129 (1903); Helv. Chim. Acta **2**, 234 (1919).
- ¹⁷⁾ R. Huisgen, Liebigs Ann. Chem. **559**, 101 (1948); **564**, 16 (1949).
- ¹⁸⁾ R. Huisgen und H. Nakaten, Liebigs Ann. Chem. **586**, 84 (1954).
- ¹⁹⁾ F. W. Lichtenthaler und E. Cuny, Heterocycles **15**, 1053 (1981).
- ²⁰⁾ W. Eberhard, Teil der geplanten Dissertation, Techn. Hochschule Darmstadt.
- ²¹⁾ In Adaption der Bedingungen von F. Mayer, W. Schäfer und J. Rosenbach, Arch. Pharm., Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **267**, 571 (1929).
- ²²⁾ E. Noelting, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **37**, 2556 (1904).
- ²³⁾ S. A. Pearman, J. Chem. Soc. **1921**, 717.
- ²⁴⁾ A. Haas in Handbuch der präparativen anorganischen Chemie (G. Brauer), 2. Aufl., Bd. 2, S. 628, Enke Verlag, Stuttgart 1978.
- ²⁵⁾ In Anlehnung an Bedingungen, wie sie für 2-Amino-4-chinazolinone ausgearbeitet wurden; vgl. F. Kunkell, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **38**, 1212 (1905).
- ²⁶⁾ Boehringer Mannheim, biochimica information, S. 179 (1973).

[291/80]