

Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 87–88 (1985)

Synthese von 5,7-Diaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidinen

Syntheses of 5,7-Diamino pyrazolo[1,5-a]pyrimidines

Reinhard Troschütz* und Hans Jürgen Klein

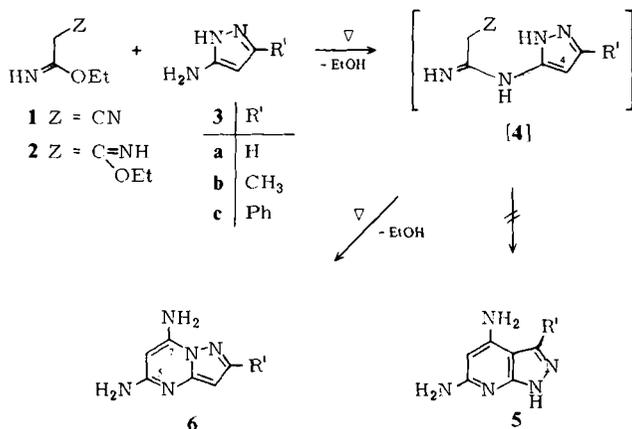
Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 5300 Bonn-Endenich
Eingegangen am 9. August 1984

3-Substituierte 5,7-Dimethyl-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine weisen eine bemerkenswerte anxiolytische diazepamähnliche Wirkung auf¹⁾, die auf einer Hemmung der cyclo-AMP-phosphodiesterase beruhen soll²⁾. 5,7-Dihydroxy-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine, die in Position 3 substituiert sind, stellen Xanthinoxidaseinhibitoren dar³⁾.

Funktionelle Derivate dieses Ringsystems mit einer Aminogruppe in 5-Stellung und einer Oxofunktion in Position 7 sind von uns bisher aus 3(5)-Aminopyrazolen und 2-Ethoxycarbonyl-acetimidensäureethylester dargestellt worden⁴⁾. Uns interessierte jetzt das Reaktionsverhalten des 2-Cyan-acetimidensäureethylesters⁵⁾ (**1**) (Z = CN) gegenüber 3(5)-Aminopyrazol (**3a**) und Derivaten. Bei analogem Verhalten sollten auf diesem Wege die bisher nicht beschriebenen 5,7-Diimino- bzw. 5,7-Diamino-pyrazolo[1,5-a]pyrimidine vom Typ **6** zugänglich sein.

Der Imidsäureester **1**, der in DMSO überwiegend in der Enaminform vorliegt⁶⁾, erweist sich als nicht geeignet. Bei Raumtemperatur findet mit **3a** in niederen Alkoholen keine Umsetzung statt, beim Erwärmen bis zum Siedepunkt der Lösungsmittel bildet sich ein Produktgemisch, dessen Trennung wenig aussichtsreich erscheint. Auch durch weitere Variation der Versuchsbedingungen gelingt es nicht, die Umsetzung so zu steuern, daß überwiegend ein Hauptprodukt entsteht. Beim Rückflußerhitzen der Edukte wird die Bildung von Cyanwasserstoff festgestellt. Hieraus ist zu schließen, daß die Nitrilgruppe für die Thermolabilität verantwortlich ist.

Ersetzt man die Nitrilfunktion in **1** durch die nitriläquivalente Imidsäureesterfunktion, so gelangt man zum Malondiimidsäurediethylester (**2**)⁵⁾. Dieser kondensiert problemlos mit **3a** beim Erhitzen in niederen Alkoholen unter Abspaltung von 2 mol Ethanol.



Schema 1

Aufgrund der N-1- und C-4-Nucleophilie von **3a** besteht die Möglichkeit, daß das Zwischenprodukt **[4]** ($Z = C=NHOEt$) unter Pyridinringschluß zu **5** oder Pyrimidinringschluß zu **6** cyclisieren kann. Die Bildung von **5** kann jedoch leicht durch das 1H -NMR-Spektrum des Produktes ausgeschlossen werden, da es noch die beiden Dubletts der Pyrazolprotonen H-3 und H-4 aufweist. Somit cyclokondensiert der Diimidsäureester **2** mit **3a** zu einem Pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin, das in der Diimino-, tautomeren Aminoimino- bzw. Diaminiform vorliegen kann. Nach den IR-, 1H - und ^{13}C -NMR-Daten (s. Exp. Teil) kommt für das Kondensationsprodukt nur die 5,7-Diaminiform **6** in Frage. Aus **2** und **3b** und **c** sind die 3-substituierten Titelverbindungen **6b** und **c** analog in guten Ausbeuten darstellbar.

Experimenteller Teil

5,7-Diamino-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (**6a**)

0,83 g (10 mmol) 3(5)-Aminopyrazol (**3a**) und 1,58 g (10 mmol) Malondiimidsäurediethylester (**2**) werden 5 h in 20 ml absol. Ethanol unter Rückfluß erhitzt. Der beim Stehen ausgefallene amorphe Niederschlag wird aus Wasser/DMF kristallisiert. Weißes Pulver. Schmp.: 282–283°. Ausb.: 0,94 g (63 % d. Th.). $C_6H_7N_5$ (149,16). Ber.: C 48,3 H 4,73 N 46,9 Gef.: C 48,1 H 4,75 N 46,8. IR (KBr): 3430, 3290, 3130 (NH_2), 1640 cm^{-1} ($C=C$). 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7,74 (d, 1H, H-2, J = 2Hz), 7,0 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 6,07 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 5,76 (d, 1H, H-3, J = 2Hz), 5,37 (s, 1H, H-6). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 158,8 (C-5), 149,4 (C-3a), 147,7 (C-7), 142,6 (C-2), 89,9 (C-3), 74,2 (C-6, $^1J = 165$ Hz).

5,7-Diamino-2-methyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (**6b**)

Analog **6a** aus 0,97 g (10 mmol) **3b** und 1,58 g (10 mmol) **2**. Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Weißes Pulver. Schmp.: 207–209°. Ausb.: 1,34 g (82 % d. Th.). $C_7H_9N_5$ (163,18). Ber.: C 51,5 H 5,56 N 42,9 Gef.: C 51,3 H 5,51 N 42,9. 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 7,0 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 6,1 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 5,63 (s, 1H, H-3), 5,33 (s, 1H, H-6), 2,33 (s, 3H, CH_3 an C-2). ^{13}C -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 158,8 (C-5), 151,7 (C-2), 150,1 (C-3a), 147,4 (C-7), 89,7 (C-3), 73,78 (C-6, $^1J = 161$ Hz), 14,34 (CH_3 an C-2).

5,7-Diamino-2-phenyl-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin (**6c**)

Analog **6a** aus 1,59 g (10 mmol) **3c** und 1,58 g (10 mmol) **2**. Gelbliche Kristalle. 268–269° (Ethanol). Ausb.: 1,34 g (60 % d. Th.). $C_{12}H_{11}N_5$ (225,24). Ber.: C 63,9 H 4,92 N 31,1 Gef.: C 64,0 H 4,97 N 31,2. 1H -NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) = 8,23–7,9 (m, 2H, arom.), 7,6–7,3 (m, 3H, arom.), 7,16 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 6,4 (s, 1H, H-3), 6,26 (s, 2H, NH_2 mit D_2O austauschbar), 5,56 (s, 1H, H-6).

Literatur

- 1 W. E. Kirkpatrick et al., J. Med. Chem. 20, 386 (1977).
- 2 Z.P. Horovitz et al., Psychosomatics 13, 85 (1972).
- 3 R. H. Springer et al., J. Med. Chem. 19, 291 (1976).
- 4 H. J. Klein, R. Troschütz und H. J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck.
- 5 S. M. Mc Elvain und J. R. Schroeder, J. Am. Chem. Soc. 71, 40 (1949).
- 6 H. Ahlbrecht und C. Vonderheid, Chem. Ber. 106, 2009 (1973).