

Kurzmitteilungen

Analgetische Wirkstoffe, 10. Mitt.¹⁾

In 1-Stellung aromatisch und heteroaromatisch substituierte 4,6-Diaminopyrazolo[3,4-d]pyrimidine

Alfred Kreuzberger* und Klemens Burgwitz

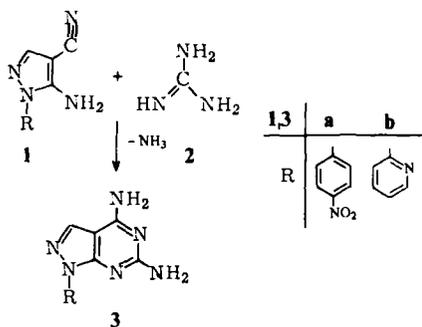
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 31. Mai 1979

Eine Reihe analgetischer Wirkstoffe weist als gemeinsames charakteristisches Strukturmerkmal einen Aminoheterocyclus auf, wie das Aminoantipyrin und seine Derivate^{2,3)} oder verschiedene 4-Aminopyrimidine⁴⁾. Dieses Strukturmerkmal findet sich auch in dem aus der Anlagerung von 2,4-Pentandion an die Azodoppelbindung des Azodicarbonsäurediamidins hervorgegangenen 2,7-Diamino-4,5-dimethylimidazo[5,1-f]-as-triazin⁵⁾ wieder, das sich durch analgetische und entzündungshemmende Eigenschaften auszeichnet. So vermag es im Druckschmerztest an der Ratte bei einer Dosierung von 200 mg/kg per os 1 Stunde nach Applikation die Schmerzschwelle um 46 % zu erhöhen. Am Carrageenin-Pfotenödem der Ratte bewirkt es in der Dosis von 63 mg/kg per os 3 Stunden nach Applikation eine Verringerung des Pfotenvolumens um 83 % und rückt damit in den Wirkungstärkenbereich des Phenylbutazons. Im Hefefiebertest an der Ratte führt es gegenüber Kontrollgruppen in der Dosis von 100 mg/kg zu einer Senkung der Körpertemperatur um 1.8°. In der Dosierung 50 mg/kg kann es durch Vorbehandlung der Hexobarbital-Narkose diese um 73 % verlängern.

In Anlehnung an diese Befunde und unter Berücksichtigung des Einflusses von Nitrogruppen auf den analgetischen Effekt⁶⁾ ist die Strukturklasse der 1-substituierten 4,6-Diaminopyrazolo[3,4-d]pyrimidine⁷⁾ weiterentwickelt worden. Bei diesen Untersuchungen ist aus der Umsetzung von 5-Amino-4-cyan-1-(4-nitrophenyl)pyrazol (**1a**) mit Guanidin (**2**) das 4,6-Diamino-1-(4-nitrophenyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**3a**) hervorgegangen. Unter Einbeziehung des auch in anderen Analgetika eine wesentliche Rolle spielenden Pyridinringes⁸⁾ in die vorliegenden Untersuchungen konnte durch Cyclisierung von 5-Amino-4-cyan-1-(2-pyridyl)pyrazol (**1b**) mit **2** das 4,6-Diamino-1-(2-pyridyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**3b**) erhalten werden. (Seite 874)

Die Struktur des Verbindungstyps **3** wird durch spektroskopische Daten gestützt. So weist das IR-Spektrum von **3a** neben den beiden für ein primäres Amin typischen Banden bei 3440 und 3320 cm⁻¹ noch eine weitere Absorption bei 3220 cm⁻¹ auf. Diese



Beobachtung steht mit dem Auftreten von drei Signalen im Bereich der NH-Valenzschwingungen in anderen bekannten Strukturtypen, wie Aminopyrimidinen⁹⁾ und Aminopyridinen¹⁰⁾, in Einklang. Die Signale bei 1645, 1605 und 1580 cm^{-1} resultieren aus C=C- und C=N-Doppelbindungsschwingungen sowie aus NH-Deformationsschwingungen, während die Banden bei 1510 und 1325 cm^{-1} von der Nitrogruppe hervorgerufen werden.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **3a** zeigt bei 8,64 und 8,34 ppm die angespaltenen Dubletts des AA'BB'-Spektrums eines 1,4-disubstituierten Aromaten. Das Proton an C-3 des Pyrazolringes verursacht ein scharfes Signal bei 8,20 ppm, während die Aminogruppen breite Singulets ergeben, die durch D₂O ausgetauscht werden können.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Schmp.: Schmelzpunktapparatur nach Linström, uncorr. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *¹H-NMR*: Varian A-60 A und T 60, TMS als inn. Stand. – *Massenspektren*: Varian-CH 7. – *DC* oder *SC* an Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

4,6-Diamino-1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (**3a**)

Eine Natriumethylatlösung, hergestellt aus 1,15 g (50 mg-at) Natrium in 50 ml wasserfreiem Ethanol, wurde mit 4,78 g (50 mmol) Guanidin-hydrochlorid (**2**) versetzt und 2 h bei Raumtemp. gerührt. Das ausgefallene Natriumchlorid wurde abgesaugt und das Filtrat mit 4,58 g (20 mmol) 5-Amino-4-cyan-1-(4-nitrophenyl)pyrazol¹¹⁾ (**1a**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 96 h unter Rückfluß gerührt und anschließend in 800 ml heißes Wasser gegossen. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Ausb. 4,1 g (76 % d. Th.) gelbe Nadeln vom Schmp. 298°. *IR* (KBr): 3440, 3360, 3170 (NH₂); 1645, 1610, 1580 (NH-Deformation, C=C/C=N-Valenz); 1510, 1325 cm^{-1}

(NO₂). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 8,63 (d⁺, 2H, H-3 und H-5 von C₆H₄); 8,36 (d⁺, 2H, H-2 und H-6 von C₆H₄); 8,20 (s, 1H, H-3); 7,37⁺⁺ (s, 2H, NH₂); 6,48⁺⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ angespalten; ⁺⁺ tauscht mit D₂O aus. - MS (70 eV): m/e = 271 (100 %, M⁺); 241 (16 %, -NO); 229 (7 %, -H₂NCN); 225 (8 %, -NO₂); 199 (10 %, -NO, -H₂NCN); 183 (26 %, -H₂NCN, -NO₂); 156 (24 %, -H₂NCN, -NO₂, -HCN). - C₁₁H₆N₇O₂ (271,2) Ber. C 48,7 H 3,34 N 36,2 Gef. C 48,8 H 3,40 N 36,3.

4,6-Diamino-1-(2-pyridyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (3b)

Analog wurde aus 4,78 g (50 mmol) 5-Hydrochlorid die Base in Freiheit gesetzt und diese mit 3,70 g (20 mmol) 5-Amino-4-cyan-1-(2-pyridyl)pyrazol¹²⁾ (4b) 84 h unter Rückfluß gerührt. Ausb. 3,8 g (84 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 247° (Wasser). IR (KBr): 3400, 3310, 3180 (NH₂); 1650, 1610, 1580, 1470 (NH-Deformation, C=C/C=N-Valenz). - ¹H-NMR ([D₆]DMS): δ (ppm) = 8,55 (d⁺, 1H, H-6 Pyridin); 8,3-7,8 (m, 2H, H-3 und H-4 Pyridin); 8,15 (s, 1H, H-3); 7,32 (t⁺, 1H, H-5 Pyridin); 7,30⁺⁺ (s, 2H, NH₂); 6,32⁺⁺ (s, 2H, NH₂); ⁺ angespalten; ⁺⁺ tauscht mit D₂O aus. - MS (70 eV): m/e = 227 (100 %, M⁺); 226 (15 %, -H); 211 (8 %, -NH₂); 186 (13 %, -H₂NCN, +H); 78 (27 %, C₅H₄N⁺). - C₁₀H₅N₇ (227,2) Ber. C 52,9 H 3,99 N 43,2 Gef. C 52,7 H 3,98 N 43,3.

Literatur

9. Mitt.: A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, J. Fluorine Chem. 13, 55 (1979).
- B. B. Brodie und J. Axelrod, J. Pharmacol. Exp. Ther. 99, 171 (1950).
- A. Kreutzberger und E. Kreutzberger, Arch. Pharm. (Weinheim) 307, 836 (1974).
- Deutsche Gold- und Silber-Scheideanstalt vorm. Roessler (Erf. W. v. Bebenburg und K. Thiele), D. B. P. 1670536 (9. Nov. 1966); C. A. 83, 164226t (1975).
- A. Kreutzberger und R. Schücker, Arch. Pharm. (Weinheim) 306, 561 (1973).
- G. Bromig, Klin. Wochenschr. 36, 960 (1958).
- A. Kreutzberger und K. Burgwitz, Eur. J. Med. Chem., im Druck.
- C. Hoffmann und A. Faure, Bull. Soc. Chim. Fr. 1966, 2316.
- L. N. Short und H. W. Thompson, J. Chem. Soc. 1952, 168.
- C. L. Angyal und R. L. Werner, J. Chem. Soc. 1952, 2911.
- C. C. Cheng und R. K. Robins, J. Org. Chem. 21, 1240 (1956).
- K. Shirakawa und T. Tsujikawa, Takeda Kenkyusho Nempo 22, 19 (1963); C. A. 60, 12010g (1964).

[KPh 158]